

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

November 2024
Seite S109–S462
19. 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
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2024

 **Thieme**

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Typ-1-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

Autorinnen/Autoren

Martin Holder^{1‡}, Clemens Kamrath², Karin Lange³, Sebastian Kummer⁴, Ralph Ziegler^{5‡}

Institute

- 1 Olgahospital, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland
- 2 Universitäts-Kinderklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland
- 3 Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover, Deutschland
- 4 Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland
- 5 Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Deutschland

Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Holder
Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Kriegsbergstr. 62,
70174 Stuttgart, Deutschland
M.Holder@klinikum-stuttgart.de

Dr. med. Ralph Ziegler
Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und
Jugendliche, Mondstr. 148, 48155 Münster, Deutschland
rz@ziegler-muenster.de

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2024; 19: S167–S185

DOI 10.1055/a-2374-0813

ISSN 1861-9002

© 2024, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany

Aktualisierungshinweis

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

Anliegen und Hintergrund

Die DDG-Praxisempfehlung Diabetes im Kindes- und Jugendalter wird regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte als Teil der Leitliniensammlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) aktualisiert und basiert zu einem großen Teil auf der aktuellen S3-Leitlinie von 2023. Sie wurde im Auftrag der DDG und ihrer Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie AGPD, ab 2024 der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische und Adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED), erstellt.

Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes macht in Europa über 90% der Diabetesfälle im jungen Lebensalter (unter 25 Jahren) aus. Im Jahr 2020 lebten in Deutschland schätzungsweise 32 230 Kinder und Jugendliche

im Alter von 0 bis 17 Jahren (37 655 im Alter von 0 bis 19 Jahren) mit einem Typ-1-Diabetes [1, 2]. Die Typ-1-Diabetes-Prävalenz war 2020 weiterhin höher bei Jungen als bei Mädchen; die Geschlechterunterschiede waren bei den unter 3-jährigen und den 14- bis 17-jährigen signifikant [1].

Die mittlere jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenzrate) stieg bis vor zehn Jahren mit 3–4% pro Jahr [3, 4, 5]; zwischenzeitlich ist dieser Anstieg etwas abgeflacht und lag im Zeitraum 2014–2019 bei +1% pro Jahr [6, 7]. Für den Zeitraum 2014–2019 wurde die Inzidenz für Kinder und Jugendliche bis 17 Jahre mit 25,7/100 000/Jahr geschätzt, was deutschlandweit jährlich etwa 3500 Neuerkrankungen entspricht [6]. Im Jahr 2020 stieg die Inzidenz auf 29,2/100 000/Jahr mit weiterhin höheren Raten bei Jungen als bei Mädchen (Jungen: 31,9 vs. Mädchen: 26,5/100 000/Jahr) [6]. Im Vergleich dazu tritt ein Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen wesentlich seltener auf.

Typ-2-Diabetes

Die Inzidenz- und Prävalenzzahlen des pädiatrischen Typ-2-Diabetes sind in Deutschland deutlich niedriger als im UK [8] oder in den USA [9, 10, 11]. Im Zeitraum 2014–2019 sind jährlich durchschnittlich 200 Kinder und Jugendliche im Alter von 11 bis 17 Jahren an einem Typ-2-Diabetes neu erkrankt [6]. Im Jahr 2020 lebten in Deutschland schätzungsweise 819 Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 19 Jahren mit einem Typ-2-Diabetes (10,8 pro 100 000 Personen; Mädchen 12,8; Jungen 9,0 pro 100 000 Perso-

‡ Diese Autorinnen/Autoren haben zu gleichen Teilen beigetragen.

nen) [2]. Die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahre) ist zwischen 2011 (0,8/100 000/Jahr) und 2019 (1,3/100 000/Jahr) gestiegen [12], auch während der COVID-19-Pandemie. Im Jahr 2021 war der Anstieg bei den Jungen deutlich höher als erwartet, was zu einer Umkehrung des Geschlechterverhältnisses führte [12]. Im Jahr 2021 betrug die Inzidenz 1,73/100 000/Jahr bei den Mädchen und 2,16/100 000/Jahr bei den Jungen und war bei 12- bis 17-Jährigen deutlich höher als bei 6- bis 11-Jährigen (3,39 vs. 0,53/100 000/Jahr) [12]. Weitere Formen des Diabetes finden sich im Abschnitt „Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter“.

Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist charakterisiert durch 3 Stadien:

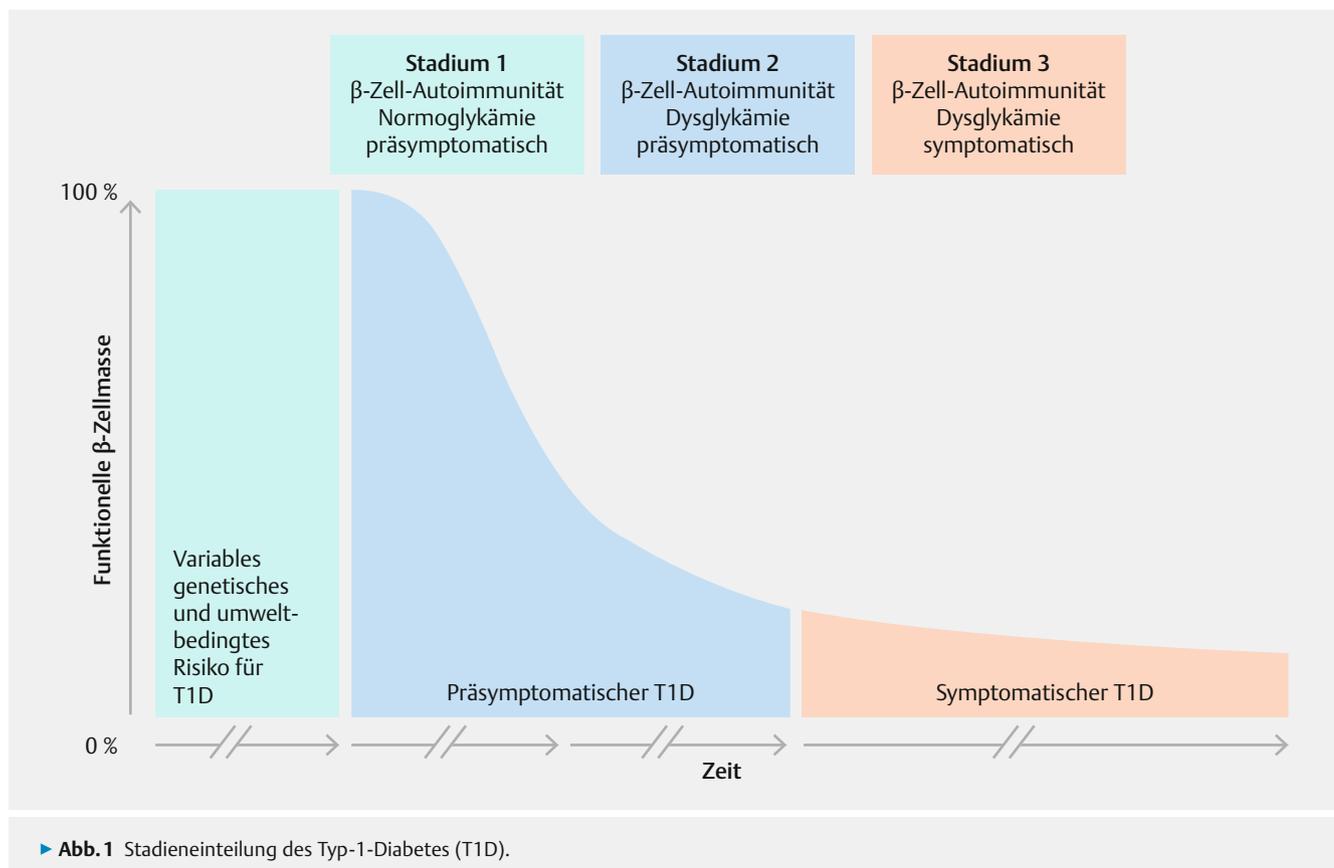
- Stadium 1: multiple (≥ 2) diabetesassoziierte Autoantikörper, normale Blutglukosewerte, keine klinischen Symptome;
- Stadium 2: multiple (≥ 2) diabetes-assoziierte Autoantikörper, erhöhte Blutglukosewerte (Dysglykämie definiert als erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose (100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)), und/oder 2-h-Plasmaglukose 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) im oralen Glukosetoleranztest (oGTT), und/oder HbA_{1c} 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) oder Anstieg HbA_{1c} um 10%), keine klinischen Symptome;

- Stadium 3: diabetes-assoziierte Autoantikörper, erhöhte Blutglukosewerte (Hyperglykämie), klinische Symptome; [13].

85% der Kinder mit 2 diabetes-assoziierten Autoantikörpern und 92% der Kinder mit 3 Autoantikörpern entwickeln innerhalb von 15 Jahren einen klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3) und >99% innerhalb ihres Lebens [14]; im Vergleich zu ~15% der Kinder mit nur einem diabetesassoziierten Autoantikörper [15, 16] ► **Abb. 1**.

Aktuell sind internationale Konsensus-Leitlinien erschienen, in denen das praktische Vorgehen beim Umgang mit Kindern mit positiven Autoantikörpern im Stadium 1 und 2 des Typ-1-Diabetes beschrieben wird [14].

Interventionen zur Verhinderung oder Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes nach der Entwicklung von Inselautoantikörpern werden als Sekundärprävention eingestuft. Mit Teplizumab, einem monoklonalen Antikörper, der auf den T-Zell-Oberflächenmarker CD3 abzielt, steht bereits grundsätzlich eine Therapie zur Verfügung, die eine Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes im Stadium 2 zu Stadium 3 im Median um 2,7 Jahre gezeigt hat (in Deutschland noch nicht zugelassen) [17, 18]. Andere Substanzen befinden sich in der klinischen Prüfung. Das Eintreten eines behandlungspflichtigen Typ-1-Diabetes (Stadium 3) bei Patienten im Stadium 1 oder 2 der Erkrankung kann aktuell nur verzögert, nicht jedoch verhindert werden. Dennoch kommt der Früherkennung eine entscheidende Rolle bei der Diagnose und Therapie des Diabetes zu. Die Zielsetzung der Früherkennung eines klinisch noch nicht symptomatischen Typ-1-Diabetes besteht in der Verhinderung einer diabetischen Ketoazi-



dose bei Manifestation [19, 20, 21, 22] und gleichzeitig in der optimalen Zeitsetzung der Initiierung einer Insulintherapie. Die möglichen Vor- und eventuellen Nachteile eines Screenings, z. B. im Vorschulalter, werden diskutiert [14].

Manifestation: Diagnostik und Therapie

Klassifikation

Aktuell werden 4 Typen des Diabetes mellitus unterschieden [23]:

1. Typ-1-Diabetes (Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion mit Diabetes-assoziierten Antikörpern), selten: idiopathisch
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulin-Sekretion der Beta-Zelle, häufig auf dem Boden einer Insulinresistenz bei Übergewicht oder Adipositas)
3. andere spezifische Diabetes-Typen (Typ-3-Diabetes, Subtypen):
 - A: Genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion;
 - B: Genetische Defekte der Insulinwirkung;
 - C: Erkrankung des exokrinen Pankreas;
 - D: Diabetes durch Endokrinopathien;
 - E: Medikamenten- oder chemikalieninduzierter Diabetes;
 - F: Diabetes durch Infektionen;
 - G: Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes;
 - H: Andere gelegentlich mit Diabetes assoziierten genetischen Syndrome.
4. Gestationsdiabetes (jede erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Form).

Die häufigste Diabetesform im Kindes- und Jugendalter ist der Typ-1-Diabetes [24] mit weltweit steigender Inzidenz [25, 174].

Diagnosekriterien des behandlungsbedürftigen Diabetes mellitus (ein Kriterium mindestens):

- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (48 mmol/mol Hb)
- Gelegenheits-/Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bei vorliegender Symptomatik
- 2h-Plasma-Glukose im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
- Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Der **Typ-1-Diabetes** ist gekennzeichnet durch einen Autoimmunprozess mit fortschreitender Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Die Bestimmung der Diabetes-assoziierten Autoantikörper kann bei der Diagnosestellung helfen. Ist mindestens einer der folgenden Diabetes-assoziierten Autoantikörper positiv, Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A), Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2^a) und IA-2^b, oder Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8), kann die Diagnose Typ-1-Diabetes bei entsprechenden klinischen Symptomen gestellt werden [13, 26, 27]. Das Erstauftreten von Antikörpern ist altersabhängig. Diabetes-assoziierte Antikörper werden nur sehr selten vor dem 6. LM gefunden. Bei Manifestation besteht zumeist eine Autoimmunität mit multiplen Antikörpern: ICA 60–90% positiv, GAD 65–80%, IA-2 60–80%, ZnT8 60–80% [28].

Bei negativen oder nur einem positiven Antikörper sollte immer auch eine andere Diabetesform in Betracht gezogen werden.

Die Entwicklung zu einem absoluten Insulinmangel bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes kann zu einer schweren Hyperglykämie, Ketonämie und Zeichen der Dehydratation oder schwer entgleister Stoffwechsellage (Ketoazidose) führen. Diese bedürfen einer initialen intravenösen Insulintherapie, sowie einer Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution nach standardisiertem Schema, z. B. mit einer balancierten Vollelektrolytlösung [29, 30, 31], unabhängig von einer mutmaßlichen Pathogenese, da bei vorliegender Ketose auch beim Typ-2-Diabetes ein (passageres) absolutes Insulindefizit vorliegen kann (s. Ketoazidose).

Für die Diagnosestellung eines **Typ-2-Diabetes** gelten ebenso die o. g. Kriterien und eine klinische Diagnostik sollte durchgeführt werden ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI >90. Perzentile) und dem Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1./2. Grades, Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Menschen mit lateinamerikanischer, afrikanischer oder asiatischer Abstammung), extreme Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] >99,5. Perzentile), Zeichen der Insulinresistenz oder mit der Resistenz assoziierten Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans).

Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes

Der Behandlungsstandard bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist die intensivierete Insulintherapie, wenn möglich mit Insulinpumpe und Glukosesensor (als Automated Insulin Delivery [AID] System).

Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden individuellen Diabetesberatung und Schulung sowie mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden ► **Abb. 2**.

Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga

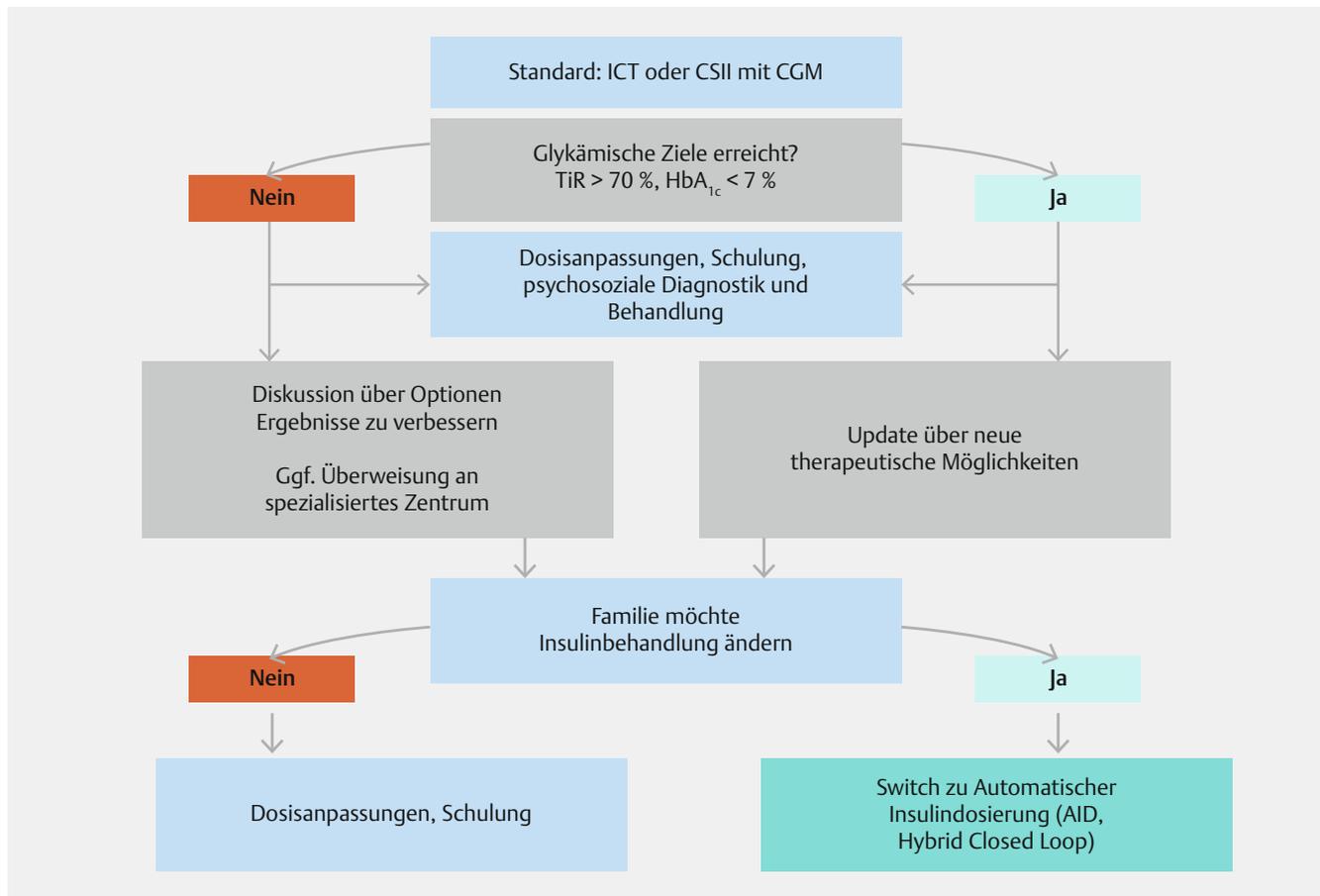
Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden. Ultraschnellwirksame sowie schnellwirksame Insulinanaloga und kurzwirksames Humaninsulin zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und sollten je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern und Jugendlichen flexibel bei der konventionellen Insulintherapie, ICT mit Insulinen, verwendet werden [32, 33, 34, 35].

In der Insulinpumpentherapie sollten ultraschnellwirksame oder schnellwirksame Insulinanaloga verwendet werden.

Langwirksames Insulin und langwirksame Insulinanaloga

Sowohl Neutrales Protamin Hagedorn [NPH] Insulin als auch langwirksame Insulinanaloga der ersten und zweiten Generation können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern und Jugendlichen bei ICT mit einem Insulinen individuell eingesetzt werden [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44].

Adjunktive medikamentöse, blutzuckersenkende Therapien, wie Metformin oder Natrium glucose linked transporter 2 SGLT2-Hemmer, sollten bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in der Regel nicht verwendet werden [45, 46].



► **Abb. 2** Prinzipien des Vorgehens der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. ICT, intensiviert konventionelle Insulintherapie; CSII, kontinuierliche subkutane Insulininfusion; CGM, kontinuierliches Glukosemonitoring; TiR, Time in Range; AID, Automated Insulin Delivery. Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Hrsg. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057-016. Version 4, 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf [rerif].

Diabetes und Technologie

Digitale Insulinpens

Die Anwendung von digitalen Insulinpens bei einer ICT wird in den letzten Jahren im Kindes- und Jugendalter zunehmend genutzt. Bei den digitalen Insulinpens können die Menge und die Zeit des abgegebenen Insulins gespeichert und digital an eine Software oder App weitergeleitet werden. Dadurch ist eine Dokumentation der Insulingaben zur Anpassung von Therapieparametern und insbesondere die Nutzung von Bolusrechnern in Kombination mit Daten zu Glukoseverläufen möglich. Auch die Beurteilung der Therapieadhärenz ist erleichtert und die Familien und Kinder/Jugendliche selbst können Erinnerungsfunktionen nutzen, um das Auslassen von Boli zu vermeiden [47, 48, 49].

Insulinpumpentherapie

Eine Insulinpumpentherapie soll allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes direkt nach Manifestation oder mit einer ICT-Therapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern/Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden.

Die Möglichkeit zur Erweiterung zum AID-System muss gegeben sein, s. u. [50, 51, 52, 53].

Die Anwendung von Insulinpumpen ist in allen Altersgruppen in den letzten Jahren deutlich angestiegen [54]. Metaanalysen und systemische Reviews zeigen, dass die Insulinpumpentherapie in allen Altersgruppen im Vergleich zur ICT-Therapie eine geringe und in Einzelstudien signifikante HbA_{1c}-Verbesserung erzielt [50, 52], sowie mit einem reduzierten Risiko für schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidose assoziiert ist [55]. Der frühe Beginn einer Insulinpumpentherapie ist mit signifikant niedrigeren HbA_{1c}-Werten, einem höheren Anteil von Kindern und Jugendlichen, die das damalige HbA_{1c}-Ziel von <7,5% erreichen, niedrigeren Raten eines hypoglykämischen Komas und Hospitalisierung, niedrigerem systolischem Blutdruck- und höheren HDL-Cholesterin-Werten verbunden [51].

Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)

CGM hat entscheidend das Management des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen verändert. In Registerdaten zeigt sich, dass die große Mehrheit inzwischen mit einem CGM versorgt wird (Holl, Deutscher Gesundheitsbericht 2024). Ein systemati-

sches Review sowie weitere kontrollierte Studien zeigen, dass CGM, insbesondere in Kombination mit automatischer Insulinabschaltung, Hypoglykämien und Hypoglykämie-Angst reduziert und die QoL verbessert, zusammen mit Steigerung der Zeit im Zielbereich (Time in Range = TIR) und verbesserten HbA_{1c}-Werten [56]. Die HbA_{1c}-Reduktion ist am stärksten bei Kindern und Jugendlichen mit initial höheren HbA_{1c}-Werten und zu Beginn der Anwendung, aber auch langfristig, besonders wenn damit bereits frühzeitig nach der Manifestation begonnen wird [57].

In einer aktuellen DPV-Auswertung an über 32 000 jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes (Alter 1,5 – 25 Jahre) konnte gezeigt werden, dass eine CGM-Anwendung schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen in Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle signifikant reduzieren kann [58].

CGM soll allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und ICT- oder Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern/Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden. Die Auswahl des CGM-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten erfolgen. Die Erweiterung zum AID-System muss gegeben sein [56, 57, 59, 60].

Eine erfolgreiche Anwendung dieser Systeme ist abhängig von einer adäquaten Schulung, sowie der Fähigkeit und Motivation im Umgang mit den Technologien.

Automated insulin delivery (AID)-Systeme

CGM-Systeme haben inzwischen eine so hohe Messqualität erreicht, dass automatisierte therapeutische Entscheidungen und eine bedarfsgerechte automatisierte Insulinzufuhr möglich geworden sind. Dazu werden CGM und Insulinpumpen zu einem AID-System zusammengeführt. Ein Algorithmus errechnet dabei kontinuierlich aus den gemessenen Glukosewerten unter Berücksichtigung individueller Nutzerdaten, der Therapieeinstellungen und des Zielwertes die Insulindosis und gibt diese in kurzen Minutenabständen ab, bzw. schaltet sich temporär ab. AID-Systeme werden auch als Hybrid Closed-Loop-Systeme (HCL) bezeichnet. Weiter notwendig sind manuelle Abgaben eines Insulinbolus zu den Mahlzeiten.

Die Anwendung eines AID-Systems führt bei Kindern im Alter von 6–13 Jahren im Vergleich zur sensorunterstützten Insulinpumpentherapie (SAP) zu einer weiteren signifikanten Verbesserung der TIR [61]. Diese erhebliche Verbesserung der TIR tritt bereits am ersten Tag der Anwendung des AID-Systems auf. Zusätzlich reduziert sich die Zeit im hypoglykämischen Bereich (<70 mg/dl, <3,9 mmol/l) weiter signifikant. Im Vergleich zu sensorunterstützter Insulinpumpentherapie verbessert die Therapie mit einem AID-System auch bei jungen Kindern (2–6-jährige) mit Typ-1-Diabetes über einen Zeitraum von 16 Wochen die Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}-Reduktion um 0,4%, 8,7% mehr Zeit im Zielbereich von 70–180 mg/dl, 3,9–10 mmol/l, und 8,5% weniger Zeit im hyperglykämischen Bereich >180 mg/dl, >10 mmol/l) [62]. In der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen zeigt eine weitere randomisierte Studie über 6 Monate, dass die Anwendung eines AID-Systems eine signifikante Zunahme der TIR und eine HbA_{1c}-Senkung erbringt [63]. Bemerkenswert ist, dass jeweils die größten Unterschiede in der TIR zugunsten der AID-Systeme in

der Nacht zwischen 01.00 und 08.00 Uhr zu beobachten sind [64]. In einem systematischen Review konnte dieses zusammengefasst werden [65].

Kinder und Jugendliche mit einem AID-System erzielen auch im Sport oder bei gesteigerter Aktivität deutlich mehr Zeit im TIR im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie [66].

Es gibt erhebliche Unterschiede zwischen den zur Verfügung stehenden AID-Systemen. Darüber sollte das betreuende Diabetes-Team eingehend informiert sein, um eine entsprechende ausführliche Schulung, enge klinische Unterstützung und Orientierungshilfe bei der Wahl des Systems für die Kinder und Jugendlichen mit deren Familien zu bieten. Neben einer allgemeinen Schulung über die Anwendung von Insulinpumpen mit CGM-Systemen mittels eines strukturierten, firmenunabhängigen Schulungsprogramms, z. B. SPECTRUM, ist ein gerätespezifisches Training und Informationen über dem System zugrundeliegenden Algorithmus erforderlich. Unabhängig davon ist eine verpflichtende technische Einweisung notwendig.

Die Algorithmen unterscheiden sich in den Zulassungsvoraussetzungen (Alter, Körpergewicht, minimaler und maximaler Insulinbedarf) und Art der Berechnung der nötigen Insulinmenge, Einstellungsoptionen für Korrekturschärfe und Therapieziele, sowie Trennung von automatischen Korrekturboli und automatischer Basalrate oder gemeinsame Abgabe beider Komponenten als ein Bolus. Auch unterscheiden sie sich in der Einbeziehung von Mahlzeiten und von Aktivitäten in die Berechnungen.

Auf Upgrade-fähige Modelle sollte geachtet werden, sowohl von den Algorithmen als auch der Steuerungsmöglichkeiten.

Ein AID-System sollte allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern/Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden. Die Auswahl des AID-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten und nach den aktuellen Zulassungen erfolgen [61, 62, 63].

Therapieziele und Parameter

Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sollen von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team (Kinder- und Jugendärzte mit der Zusatzanerkennung Diabetologie oder Kinder- und Jugendärzte mit der Weiterbildung Kinderendokrinologie und -Diabetologie bzw. Kinder- und Jugendärzte „Diabetolog*in DDG“, Diabetesberater*innen, Diätassistent*innen bzw. Ernährungsfachkräfte sowie geschulte Psycholog*innen und diabetologisch erfahrene Sozialarbeiter*innen) betreut werden.

Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz der Familie und des Kindes/Adoleszenten in Abhängigkeit von dessen Alter und vorhandenen familiären Ressourcen im Umgang mit der Diabeteserkrankung sowie Selbständigkeit und Eigenverantwortung zu stärken (Empowerment).

Folgende medizinische Ziele stehen bei der Betreuung von pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus im Vordergrund:

- Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen, insbesondere schwere Hypoglykämie oder Ketoazidose bzw. diabetisches Koma,
- Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium. Dies setzt

eine Glukoseeinstellung voraus, die das Risiko von Folgeerkrankungen minimiert (s. u.) sowie die frühzeitige Diagnose und Therapie von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas sowie Vermeidung von Nikotinkonsum),

- normale körperliche Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn), altersentsprechende Leistungsfähigkeit,
- durch den Diabetes unbeeinträchtigte psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen,
- Inklusion und Teilhabe in Kindergarten, Schule und Berufsausbildung,
- eine geringstmögliche Beeinträchtigung durch den Diabetes und seine Therapie.

Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA_{1c}-Wert, Anteil TIR, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, u. a.).

Der angestrebte HbA_{1c}-Wert soll <7,0% (<53 mmol/mol) sein, ohne dass schwere Hypoglykämien auftreten.

Ergänzend sollten Sensorparameter wie z. B. der Glucose Management Indicator (GMI), die Zeit im Zielbereich (Time in Range [TiR] 70–180 mg/dl, 3,9–10 mmol/l) von >70% und Time below Range (TbR) <4% (Zeit unterhalb des Zielbereichs) verwendet werden. Glukoseschwankungen sollten möglichst geringgehalten werden (Variationskoeffizient [CV] <36%) [67, 68, 69, 70], ► **Tab. 1**.

Der GMI ist eine neue Messgröße, die den geschätzten HbA_{1c}-Wert ersetzt. Der GMI liefert eine Schätzung des A1C-Wertes auf der Grundlage eines Durchschnitts der CGM-Glukosewerte, die eine Person über einen Zeitraum von mehreren Wochen hatte [71].

Ernährungstherapie

Die Ernährungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus orientieren sich an den Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung auf Bevölkerungsebene und unterscheiden sich nicht von den Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung bei gleichaltrigen, gesunden Kindern und Jugendlichen (D-A-CH Referenzwerten, den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V., Konzept der Optimalen Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland [72, 73]). Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (Diätassistent*innen/Ökotropholog*innen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen [73]. Die Ernährungsberatung sollte sich an den kulturellen und ethnischen Familientraditionen orientieren sowie an die kognitiven und psychosozialen Umstände der jungen Menschen und ihrer Familien.

Eine regelmäßige Überprüfung von Größe, Gewicht und des Body-Mass-Index (BMI) ist erforderlich, um ein optimales Wachstum zu erfassen und um eine restriktive Ernährung oder Überernährung, die zu einer übermäßigen Gewichtszunahme führen kann, zu vermeiden [74]. Die Gesamtenergiezufuhr sollte dem Alter und dem Entwicklungsstand des Kindes angepasst sein. Weiterhin sollte einem gestörten Essverhalten vorgebeugt werden.

► **Tab. 1** Therapieziele für alle Kinder und Jugendlichen mit Diabetes.

- Anzahl der Tage mit aktiver CGM-Anwendung: 14 Tage bevorzugt
 - Prozentsatz der verfügbaren Daten aus aktiver CGM-Nutzung: >70% der Daten aus 14 Tagen
 - Mittlerer Blutzucker: Individualisiert auf Zielwerte
 - GMI: Individuell auf Zielwerte abgestimmt
 - Glykämische Variabilität, %CV: <36%.
 - %TiR 70 bis 180 mg/dL, 3,9–10 mmol/l: >70%
 - %TbR <70 mg/dL, <3,9 mmol/l: <4%
 - %TbR <54 mg/dL, <3,0 mmol/l: <1%
 - %TaR >180 mg/dL, >10 mmol/l: <25%
 - %TaR >250 mg/dL, >13,9 mmol/l: <5%
- [nach 86]

GMI, Glucose Management Indicator; CV, Variationskoeffizient; TiR, Time in Range; TbR, Time below Range; TaR, Time above Range.

Akutkomplikationen

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

Diabetische Ketoazidose (DKA)

Die diabetische Ketoazidose ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. In allen behandelnden Kliniken soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen (► **Tab. 2**) [75, 76, 77].

Diagnose der diabetischen Ketoazidose

Die biochemischen Kriterien für die Ketoazidose umfassen: pH <7,3 oder Bikarbonat <18 mmol/l, Hyperglykämie >11 mmol/l/>200 mg/dl, assoziiert mit Ketonnachweis im Serum oder Ketonurie.

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

Drei Schweregrade der Ketoazidose werden nach internationaler Übereinkunft unterschieden: leicht (pH <7,3; Bikarbonat <18 mmol/l), mittelschwer (pH <7,2; Bikarbonat <10 mmol/l), schwer (pH <7,1; Bikarbonat <5 mmol/l) [78].

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

Folgende Ziele sollen bei der Behandlung einer Ketoazidose angestrebt werden:

Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung, dann bilanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, Ausgleich von Azidose und Ketose durch eine Insulintherapie zur Senkung der Blutglukosewerte. Oberstes Gebot ist die Vermeidung von Therapiekomplikationen (Hirnödem, Hypokaliämie, schwere Hypophosphatämie) [78]. Die Informationen zur medikamentösen Therapie der diabetischen Ketoazidose sind in ► **Tab. 2** dargestellt.

► **Tab. 2** Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose (unter Beachtung der Kontrolle von Elektrolyten, pH, Blutzucker, Ketonkörper).

Behandlungsziel/Indikation	Medikament	Dosis	zeitl. Abfolge/Zeitraum
Initiale Kreislaufstabilisierung (falls erforderlich)	NaCl 0,9%	10–20 ml/kg i. v.	sofort über 1–2 Stunden
Flüssigkeitsausgleich nach initialer Kreislaufstabilisierung	NaCl 0,9% oder Ringerlösung nach 4–6 h auch NaCl 0,45% möglich	Maximale i. v. Tagesdosis < 1,5- bis 2-fach des Erhaltungsbedarfs in Bezug zu Alter/Gewicht/Körperoberfläche	über 24–48 h
Glukosesenkung	Normalinsulin	0,1 U/kg/h i. v. bei jüngerem Kind 0,05 U/kg/h	Beginn der Insulingabe 1–2 h nach Beginn der Volumengabe; Keine Unterbrechung der Insulinzufuhr bis pH > 7,3; Senkung der Glukose um 2–5 mmol/l/h (36–90 mg/dl/h)
Vermeidung von Hypoglykämie	Glukose	Endkonzentration: 5% Glukose/0,45% NaCl-Lösung	Beginn ab BZ von 15 mmol/l (270 mg/dl) oder bei BZ-Senkung > 5 mmol/l/h (90 mg/dl/h)
Kaliumausgleich	KCl	Startinfusion mit 40 mmol/l Volumen; 3–6 mmol/kg/Tag i. v.; nicht > 0,5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie sofort, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe, bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion; kontinuierliche Gabe bis Beendigung des Volumenausgleichs
Phosphatausgleich	Kaliumphosphat	Bei schwerer Hypophosphatämie die Hälfte der Kaliumsubstitution als Kaliumphosphat	Bis zur Normalisierung des Phosphatspiegels

Während der Behandlung der diabetischen Ketoazidose sollen zunächst stündliche Blutzuckermessungen und je nach klinischem Zustand mindestens 2–4 stündliche Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Harnstoff, Blutgase, Phosphatspiegel) erfolgen, sowie eine Bestimmung der Ketone im Serum oder Urin, bis diese nicht mehr nachweisbar sind. Bei einer schweren Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen [78, 79, 80].

Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für ein Hirnödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetesstation mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden, Patienten mit schwerer Ketoazidose und Verdacht auf ein Hirnödem sollen auf einer Intensivstation behandelt werden [78, 79].

Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (Magnetresonanztomographie [MRT]) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung entsprechend der S3-Leitlinie behandelt werden. Folgende Warnzeichen bzw. Symptome eines Hirnödems gilt es besonders zu beachten:

Kopfschmerzen, anhaltender Herzfrequenzabfall (> 20 Schläge pro Minute), inadäquater Blutdruckanstieg, fallende Sauerstoffsättigung, Veränderung des neurologischen Status (Unruhe, Reizbarkeit, Somnolenz, Inkontinenz), spezifische neurologische Zeichen (abnorme motorische und verbale Reaktion auf Schmerzreize, Pupillenreaktion, Anisokorie, Hirnnervenlähmung), sekundäre Eintrübung [75, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85].

Hypoglykämien

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes. Man unterscheidet autonome, also adrenerge (Schwitzen, Zittern, Herzrasen, Blässe) und neuroglykopenische Symptome (Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, verwaschene Sprache, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Bewusstseinsverlust). Initial treten die autonomen Zeichen auf.

Unterschieden werden [86] folgende Ausprägungen:

Gefahr der Hypoglykämie: Glukose < 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Gegenmaßnahmen erforderlich.

Klinisch relevante Hypoglykämie: Glukose < 54 mg/dl (3,0 mmol/l). Sofortige Reaktion und Therapie (orale Gabe von schnellwirksamen Kohlenhydraten) erforderlich.

Schwere Hypoglykämie (Koma, Krämpfe, schwere kognitive Dysfunktion): keine spezifische Glukoseschwelle; nur durch Fremdhilfe zu beheben (Glukagon-Gabe).

Ein erhöhtes Risiko für akute Hypoglykämien besteht z. B. bei Abweichungen vom alltäglichen Tagesablauf (z. B. außergewöhnliche sportliche Aktivität), Auslassen von Mahlzeiten, bei akuten Erkrankungen mit eingeschränkter Kohlenhydrat-Aufnahme (Magen-Darm-Infekte), bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung, nach Alkoholkonsum und bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison [87, 88, 172].

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen.

Eltern bzw. andere Betreuungspersonen sollen in der Anwendung von Sofortmaßnahmen unterwiesen werden (KH-Gaben und Glukagon-Gaben).

Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte vorübergehend ein höheres Glukoseniveau angestrebt werden. [87, 88, 172].

Ein CGM-System oder ein AID-System sollte genutzt werden, da diese nachweislich das Risiko für Hypoglykämien verringern können.

Telemedizin und Videosprechstunde

Telemedizin kann unmittelbar als Videoberatung oder zeitlich versetzt zur Anfrage, z. B. als Antwort per E-Mail erfolgen. Die Leistungen umfassen im Bereich Diabetologie die Diskussion der Glukosewerte, der Insulineinstellung mit Therapieanpassungen, Besprechung von Laborbefunden, aber auch die Beratung zu aktuellen Fragen oder zu sozialrechtlichen oder sozialmedizinischen Themen. Die dem persönlichen Kontakt am ähnlichsten Kontaktform ist die Videosprechstunde. Speziell die Videokonferenzoption kann auch zur Einzel- oder Gruppenschulung zu verschiedenen Themen genutzt werden.

Die Vorteile der Videosprechstunde bestehen für Patient*innen bzw. Familien in der Terminwahrnehmung und Beratung unter Einsparung der (längeren) Anreise zur Klinik oder Praxis und damit Fahrt- und Wartezeiten, Abwesenheit von zuhause/Arbeitsplatz, Schulausfall sowie Kosten für das Transportmittel. Auch wenn der Videosprechstundentermin einen ähnlichen zeitlichen Umfang wie die Beratung in der Klinik und Praxis hat, kann die Videosprechstunde den Workflow in Klinik und Praxis positiv im Sinne einer zeiteffektiveren Tätigkeit verändern [89, 90].

Wenn häufigere Therapieanpassungen und Beratungen zur Verbesserung der Stoffwechsellage notwendig sind, sollten dafür auch telemedizinische Kontaktformen angeboten werden [91, 92, 93, 94]. Dafür müssen allerdings strukturelle, räumliche und personelle Voraussetzungen geschaffen werden und eine adequate Erstattung durch die Kostenträger erfolgen.

Diabetesschulung

Die Diabetesschulung stellt einen integralen Bestandteil jeder Diabetestherapie dar, da eine erfolgreiche Behandlung erst durch das kontinuierliche Selbstmanagement der Betroffenen und ihrer Angehörigen im Alltag erreicht werden kann. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist die Schulung jedoch wenig erfolgreich [95, 96].

Kinder und Jugendliche mit Diabetes, deren Eltern oder andere primäre Betreuer sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu strukturierten, qualitätskontrollierten und auf die jeweilige persönliche Situation abgestimmte Schulungs- und Beratungsangebote erhalten. Betreuer von Kindern mit Diabetes in Einrichtungen (z. B. Lehrkräfte in der Grundschule, Erzieher*innen im Kindergarten, Hort und Krippe) soll eine kindbezogene Schulung angeboten werden [97, 98, 99, 100].

Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen pädiatrischen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen aktueller Diabetestherapien an die Patienten und

ihre Familien hat. Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen. Zentral ist dabei neben der Wissensvermittlung vor allem die Förderung des Selbstmanagements und der Integration der Diabetestherapie in den altersgemäßen Alltag der Kinder und ihrer Familien.

Die Schulungscurricula sollen zunächst die Bedürfnisse, die persönlichen Haltungen, das Vorwissen, die Lernfähigkeit und Lernbereitschaft der Patienten und ihrer Eltern und anderen primären Betreuer erfassen. Darüber hinaus soll jede Schulungssequenz individuell auf das Alter, die kognitive Reife, die Diabetesdauer, die Art der Insulinsubstitution und Glukoseselbstkontrolle, vorliegende Komorbiditäten, den Lebensstil, die kulturellen Besonderheiten der Familien, die Sprache und den Diabetes-Typ abgestimmt werden [100, 101, 102].

Die strukturierte Diabetesschulung ist klar von einer technischen Einweisung, z. B. zur Nutzung von CGM-Systemen, Insulinpumpen oder anderen Diabetestechnologien abzugrenzen, die von Herstellern angeboten werden. Diese Einweisung erfüllt nicht die Anforderungen an die Förderung des Selbstmanagements des Diabetes im Alltag, z. B. die korrekten Reaktionen und ggf. Insulingaben abhängig von aktuellen Anforderungen, Glukosewerten, Ernährung, Bewegung, Stress und individuellen ärztlichen Empfehlungen. Der Lernprozess soll durch evaluierte Schulungsmedien begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen.

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

Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

Internationale Studien zeigen, dass psychosoziale und sozioökonomische Faktoren wichtige Determinanten des Therapieverhaltens und damit der Qualität der Stoffwechseleinstellung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes als auch mit Typ-2-Diabetes darstellen. Kinder und Jugendliche mit einer chronisch unzureichenden Stoffwechseleinstellung einschließlich wiederholter diabetischer Ketoazidosen weisen häufiger psychosoziale Probleme oder psychiatrische Störungen auf als junge Menschen mit einer stabileren Stoffwechseleinstellung [95, 103, 104, 105, 106]. Weitere Risiken betreffen z. B. instabile familiäre Konstellation, niedriger sozioökonomischer Status, Migration, kulturelle Spezifika, ungünstiger Erziehungsstil, körperliche oder seelische Erkrankung der Eltern. Diese sollen bei Diagnosestellung des Diabetes anamnestisch und im Verlauf erfasst werden. Bei Bedarf soll das interdisziplinäre Team den Familien und weiteren Betreuungspersonen psychosoziale Beratung und therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung anbieten [107, 108, 109, 110, 111].

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes tragen gegenüber stoffwechselgesunden Gleichaltrigen ein erhöhtes Risiko für psychische Komorbiditäten [110, 112, 113, 114, 115]. Gleiches gilt für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes [116, 117, 118]. Deshalb soll kontinuierlich auf Anzeichen psychischer Belastungen oder Komorbidität (z. B. Distress, Ängste, Depression, Essstörung, ADHS) geachtet und gegebenenfalls eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer psychisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um gegebenenfalls eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychotherapeuten/Psychiatern und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden [110, 113, 119, 120, 121].

Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Diabetespatienten. Die Prävention von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist daher entscheidend.

Wichtige Risikofaktoren für kardio-vaskuläre Komplikationen sind Albuminausscheidung, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Blutdruck, HbA_{1c}-Wert, Übergewicht bzw. Adipositas und Rauchen. Eine möglichst normale glykämische Stoffwechsellage verringert das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen signifikant. HbA_{1c}-Wert und Time-in-Range (TIR) sollten regelmäßig überprüft werden.

Screening und frühzeitige Diagnose sind essenziell:

- **Blutdruckmessung:** Regelmäßige Messungen bei jedem Arztbesuch, mindestens aber einmal jährlich. Bei auffälligen Werten (>90. Perzentile bzw. $\geq 130/80$ mmHg ab einem Alter von 13 Jahren) sollte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen.
- **Nephropathie-Screening:** Ein jährliches Screening auf Albuminurie sollte ab dem 11. Lebensjahr oder nach 5 Jahren Diabetesdauer erfolgen. Hierbei wird eine Urinprobe zur Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Verhältnisses verwendet, vorzugsweise aus dem ersten Morgenurin (Definition der Albuminurie: ≥ 3 mg/mmol oder ≥ 30 mg/g).
- **Lipidscreening** (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) und Triglyceride): Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose und alle 2–3 Jahre bei normalen Werten (LDL-Cholesterin < 100 mg/dl).
- **Retinopathie-Screening:** Ab dem 11. Lebensjahr oder nach 5 Jahren Diabetesdauer sollte eine binokulare Funduskopie in Mydriasis alle zwei Jahre durch einen erfahrenen Augenarzt durchgeführt werden.
- **Neuropathie-Screening:** Ab dem 11. Lebensjahr oder nach 5 Jahren Diabetesdauer jährlich, bestehend aus Anamnese von Symptomen (Taubheitsgefühl, Schmerzen), Untersuchung der Füße (Fußpulse), Beurteilung des Berührungs- und Vibrationsempfindens (Monofilament, Stimmgabeltest) sowie der Eigenreflexe.

Behandlungsmaßnahmen:

- **Hypertonie:** Bei Kindern mit Blutdruckwerten >95. Perzentile in der Langzeit-Blutdruck-Messung werden ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten empfohlen. Lebensstilinterventionen wie körperliche Aktivität, Kochsalzrestriktion und Gewichtsmanagement sind essenziell.
- **Albuminurie:** Bei Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung wird eine Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten empfohlen, da diese das Fortschreiten der Nephropathie verlangsamen können. Auch hier sind Blutdruckkontrolle und glykämische Kontrolle wichtig.
- **Hyperlipidämie:** Bei LDL-Cholesterinwerten > 100 mg/dl wird eine Lifestyle-Intervention mit diätetischer Therapie empfohlen. Eine medikamentöse Statintherapie sollte bei Kindern ≥ 8 Jahren erfolgen, wenn 6 Monate nach Lifestyle-Intervention LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (>4,14 mmol/L), oder LDL-Cholesterin > 130 mg/dl (>3,36 mmol/l) und mind. 1 Risikofaktor: Hypertonus, Albuminurie, Adipositas, mittlerer HbA_{1c} $\geq 8\%$ im letzten Jahr, Erhöhung von Lipoprotein (a) > 30 mg/dl oder positive Familienanamnese für frühzeitige kardio-vaskuläre Erkrankungen.
- **Neuropathie:** Die wichtigste Maßnahme zur Prävention und Behandlung ist eine normnahe Blutglukoseeinstellung. Bei Symptomen oder subklinischen Anzeichen kann eine spezifische symptomatische Therapie, einschließlich Schmerzmanagement und physikalischer Therapie, erforderlich sein.

Jugendliche mit Diabetes und Risikofaktoren sollten intensiv über die Notwendigkeit einer verbesserten Stoffwechselkontrolle aufgeklärt werden. Jede Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes und der Time-in-Range kann Langzeitkomplikationen reduzieren. Eine umfassende Aufklärung über und Behandlung von evtl. zusätzlich vorliegende Risikofaktoren ist entscheidend, um mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen zu verhindern.

Diabetes und Sport

Körperliche Bewegung/Sport ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie des Typ-1-Diabetes in allen Altersgruppen. Kinder, Jugendliche, ihre Familien und Betreuer sollten regelmäßige Schulungen zum Umgang mit dem Diabetesmanagement bei sportlichen Aktivitäten bekommen und zu regelmäßigen sportlichen Aktivitäten motiviert werden.

Eine regelmäßige oder kontinuierliche Überprüfung der Glukose (Selbstmessung der Blutglukose [SMBG]; CGM) vor, während und nach dem Sport sollte durchgeführt werden. [122, 123, 124]. Ein individueller Glukosezielbereich, abhängig von z. B. Sportart, Dauer und Intensität, Fitnesslevel und dem Risiko für Hypoglykämien sollte vor Beginn der Aktivität festgelegt werden z. B. 100–180 mg/dl oder 5,6–10 mmol/l. Dabei sollten Glukosetrends/Glukoseverläufe berücksichtigt werden. Bei erhöhten Glukosewerten (≥ 252 mg/dl bzw. ≥ 14 mmol/l) und erhöhten Ketonen ($\geq 1,5$ mmol/l im Blut oder 2+ oder 4 mmol/l im Urin) soll kein Sport betrieben werden. Bei Ketonwerten von 0,6 bis 1,4 mmol/l sollten diese behandelt werden, bevor mit dem Sport begonnen wird. Bei Hypoglykämien vor dem Beginn der sportlichen Aktivität sollte je nach Schwere der Hypoglykämie ganz auf Sport verzichtet werden (Glukose

<54 mg/dl oder <3,0 mmol/l). Bei Glukosewerten zwischen 54–70 mg/dl (3,0–3,9 mmol/l) sollten häufigere Kontrollen der Glukosewerte stattfinden und diese mit Kohlenhydraten behandelt werden (z. B. 20 g Glukose). Eine Hypoglykämie (nächtliche Hypoglykämie) kann während und nach einer sportlichen Aktivität auftreten und ist bis zu 24 Stunden danach noch möglich (Glykogen-Muskelauffüllereffekt). Ein Glukosewert ≤ 90 mg/dl (≤ 5 mmol/l) vor Beginn der sportlichen Aktivität, sollte mit z. B. 10–20 g Glukose behandelt werden.

Insulinpumpen mit PLGS können das Auftreten von Hypoglykämien während und nach dem Sport reduzieren [125]. Auch die Nutzung eines Automated Insulin Delivery (AID)-Systems während einer sportlichen Aktivität kann die Zeit im Zielbereich (70–180 mg/dl, 3,9–10 mmol/l) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes erhöhen ohne ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien [65, 126]. Dadurch können auch die sonst häufig üblichen Gaben von „Sport-KH“ dtl. reduziert werden.

Management bei akuten Erkrankungen (Sick Day Management)

Akute Erkrankungen, insbesondere solche, die mit Fieber einhergehen, können zu erhöhten Glukosewerten und einem erhöhten Insulinbedarf führen. Ursachen dafür sind erhöhte Stresshormonlevel, die zu einer vermehrten Glykogenolyse, einer vermehrten Glukoneogenese und einer Insulinresistenz führen können [127]. Im Gegensatz dazu führen Erkrankungen, die mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen assoziiert sind, eher zu niedrigen Glukosewerten. Dies ist begründet durch geringere Nahrungsaufnahme, schlechtere Nährstoffabsorption im Gastrointestinaltrakt, verzögerte Magenentleerung oder hoher Passagegeschwindigkeit bei Gastroenteritis. In der Situation einer akuten Erkrankung kann das Risiko für eine schwere Stoffwechselentgleisung im Sinne einer diabetischen Ketoazidose und auch das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöht sein.

Insulindosisanpassungen sollen abhängig von der Situation erfolgen und Insulin-Gaben sollen auf keinen Fall weggelassen werden. Auf ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr muss geachtet werden. Regelmäßiges Monitoring von Blutglukose/Gewebsglukose und Ketonen (vorzugsweise im Blut) und eine engmaschige Abstimmung mit dem Diabetes-Team und ein strukturiertes Vorgehen sollte erfolgen. Dies gilt insbesondere bei der Therapie mit einem AID-System.

Operationen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes

Operative Eingriffe führen zu einer komplexen neuroendokrinen Stressreaktion des Körpers, die sich auch bei Gesunden durch Hyperglykämie und Katabolismus auszeichnet. Es gibt Hinweise für eine erhöhte Rate von Wundinfektionen abhängig von der Hyperglykämie. Die präoperative Hyperglykämie ist ein unabhängiger Prädiktor für infektiöse Komplikationen und die Länge des Krankenhausaufenthaltes [128, 173]. Vor elektiven Eingriffen sollte daher die Stoffwechseleinstellung optimiert werden.

Es sollte ein Blutzuckerzielwert von 5–10 mmol/l (90–180 mg/dl) perioperativ angestrebt werden [128, 129, 173]. Für die einzelnen Arten von kleineren bis zu großen Operationen sollte eine schriftliche SOP zum perioperativen Management vorliegen.

Für spezifische Empfehlungen s. die S3-LL, grundsätzlich können bei vielen OPs sowohl Insulinpumpe als auch CGM genutzt werden, unter der Betreuung von erfahrenen Diabetes-Teams.

Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

Typ-2-Diabetes

Charakteristische Merkmale des Typ-2-Diabetes sind ein schleicher Beginn, Übergewicht und Zeichen der Insulinresistenz (Acanthosis nigricans, Polyzystisches-Ovarial-Syndrom). In der Regel liegen negative diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, GAD, IA2, IAA, ZnT8), eine fehlende oder nur geringe Ketoseneigung, sowie ein erhöhter C-Peptidspiegel vor.

Bezüglich der diagnostischen Kriterien zur Diabetesdiagnose wird auf den Abschnitt „Manifestation: Diagnostik und Therapie“ verwiesen.

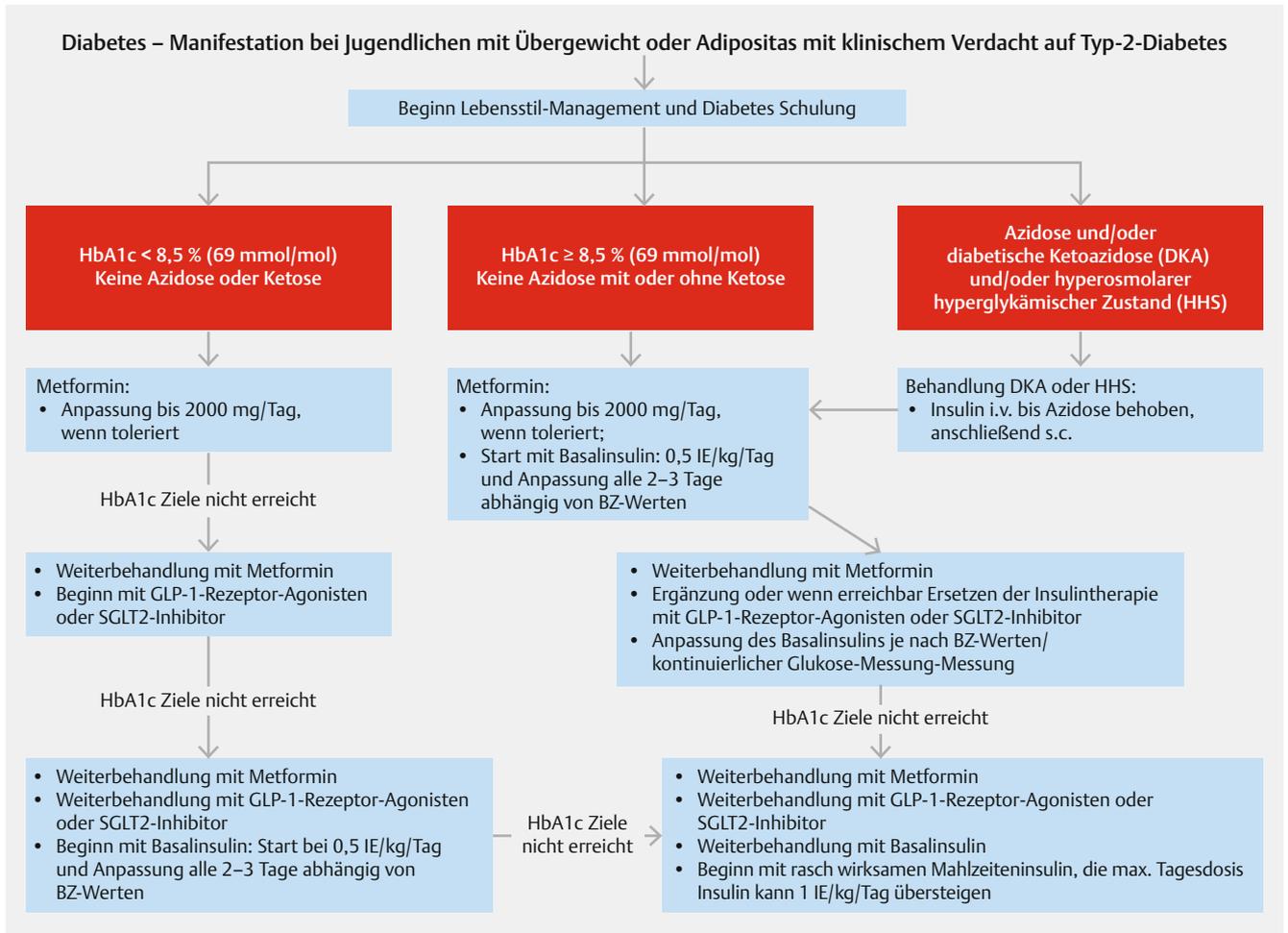
In der Betreuung sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutglukosezielbereich, HbA_{1c}-Wert) und die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung gefördert werden.

Angestrebt werden soll eine Nüchternglukose von <126 mg/dl und ein HbA_{1c}-Wert <7%. Ein niedrigerer Zielwert kann für einige Patienten sinnvoll sein, sofern dies ohne wesentlich erhöhte Nebenwirkungen erreichbar ist [130]. Zusätzlich zur Lebensstil-Intervention soll bei der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes eine pharmakologische Therapie begonnen werden. (► **Abb. 3**). Das Blutglukosemonitoring sollte unter Berücksichtigung der pharmakologischen Therapie individualisiert werden, eine kontinuierliche Glukosemessung dann angewendet werden, wenn mehrere tägliche Insulin-Injektionen oder eine Pumpentherapie erfolgen.

Bereits bei Manifestation oder nach kurzer Erkrankungsdauer können Begleiterkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonus, mikrovasculäre Komplikationen) auftreten, sodass diese ab Diagnosestellung gescreent werden sollen.

MODY

Genetische Diabetesformen mit Manifestation im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter werden mit dem Akronym MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) bezeichnet und entsprechend der genetischen Ursache benannt. Sie haben in Europa eine Prävalenz von ca. ~2,5%-6,5% aller pädiatrischen Diabetesfälle [131, 132, 133] und sind damit etwas häufiger als der Typ-2-Diabetes, sowie nur gering seltener als ein antikörpernegativer Typ-1-Diabetes. Deshalb sollte bei jedem AK-negativen Diabetes im Kindes- und Jugendalter eine genetische Diagnostik erwogen werden, insbesondere wenn Diabetesfälle bei erstgradigen Verwandten vorliegen, nach 5 Jahren noch ein relevant stimulierbares Rest-C-Peptid nachweisbar ist, oder ein klinischer Typ-2-Diabetes-



► **Abb. 3** Behandlungsschema Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. BZ, Blutzucker; GLP-1, Glucagon-like Peptide-1; SGLT2, Sodium glucose linked transporter 2. Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Hrsg. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057–016. Version 4, 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf [rerif]

Verdacht nicht von anderen Merkmalen eines metabolischen Syndroms begleitet ist [134, 135]. Die häufigsten MODY-Ursachen sind der GCK-MODY (milde, lebenslang weitestgehend konstante Hyperglykämie) und die HNF-assoziierten Formen (*HNF1A/HNF4A/HNF1B*-MODY; progressive Hyperglykämie). Andere Mutationen die beim MODY regelmäßig gefunden werden sind *ABCC8*- und *KCNJ11*.

Das Management soll sich nach dem vorliegenden MODY-Typ richten [136]. Unter den häufigeren Formen bedarf der GCK-MODY i. d. R. lebenslang keiner medikamentösen oder diätetischen Therapie [137], die HNF-assoziierten Formen sind häufig anfangs responsiv auf Sulfonylharnstoffe, benötigen jedoch im Verlauf i. d. R. eine Insulintherapie.

Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Der neonatale Diabetes ist definiert als ein Diabetes, welcher innerhalb der ersten 6 Lebensmonate diagnostiziert wird. Jenseits der ersten 6 Lebensmonate verschiebt sich die Häufigkeit deutlich in Richtung Typ-1-Diabetes. Deshalb soll bei jeder Diabetesmanifestation im ersten Lebenshalbjahr, sowie jedem Patienten mit

antikörper-negativem Diabetes im zweiten Lebenshalbjahr zeitnah eine molekulargenetische Diagnostik auf monogene Diabetesursachen erfolgen [136, 138].

Bei ca. 50 % der Patienten kommt es zu einer Remission innerhalb der ersten Lebensmonate (transienter neonataler Diabetes mellitus, TNDM). Ca. 50 % der Patienten weisen eine persistierende Form der Erkrankung auf. Bei nicht-konsanguinen Familien dominieren mit 50–60 % *ABCC8* und *KCNJ11*-assoziierte Formen. Bei konsanguinen Familienverhältnissen sind die genetischen Ursachen deutlich heterogener. Manche Formen weisen zudem extrapankreatische Manifestationen auf, sodass immer eine gute klinische Charakterisierung bezüglich assoziierter Fehlbildungen/Symptome erfolgen soll. Aufgrund der genetischen Heterogenität ist i. d. R. eine simultane Untersuchung aller NDM-Gene mittels Next Generation Sequencing (NGS) sinnvoll und kann bei deutlich über 80 % der Kinder eine genetische Ursache identifizieren [138].

Die initiale Rekompensation der hyperglykämischen und ggf. ketoazidotischen Entgleisung erfolgt – abhängig vom Ausmaß der Entgleisung – i. d. R. mit Insulin- und Flüssigkeitstherapie, angelehnt an das Vorgehen bei Rekompensation eines Typ-1-

Diabetes. Dabei ist aufgrund des niedrigen Insulinbedarfs sowie der besonderen Gefährdung junger Säuglinge für osmotische Verschiebungen und Elektrolytverschiebungen besonders aufmerksam vorzugehen. Wenn im Verlauf weiterhin eine Insulintherapie notwendig ist, so sollte diese in der Regel mittels CSII erfolgen.

Der *ABCC8*-, *KCNJ11*- oder *6q24*-assoziierte NDM spricht bei ca. 90% der Patienten auf orale Sulfonylharnstoffe an [139, 140, 141]. Ein früher Therapiebeginn mit Sulfonylharnstoffen ist mit einer besseren Therapieresponse [139, 142] und besserem neurologischen Outcome assoziiert [143, 144]. Deshalb sollte die genetische Diagnostik früh eingeleitet werden, um frühzeitig über die Option einer Sulfonylharnstofftherapie entscheiden zu können. Bei extrapancreatischen Manifestationen ist auf eine adäquate Behandlung möglicher Komorbiditäten zu achten (z. B. exokrine Pankreasinsuffizienz bei Pankreashypoplasie etc.).

Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD)

Klinisch steht eine eingeschränkte und verzögerte Insulinsekretion bei Insulinresistenz im Vordergrund. Mikrovaskuläre Komplikationen rücken mit steigender Lebenserwartung der Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) zunehmend in den Fokus. Kinder mit cystischer Fibrose sollen ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten, das HbA_{1c} ist kein empfohlener Screeningparameter. Als Standardtherapie soll Insulin eingesetzt werden [145]. Alternativ kann ein Therapieversuch mit Repaglinid erfolgen, der zumindest temporär ähnliche Therapieerfolge wie Insulin erreichen kann [146, 147]. Auch nach Diagnose eines Diabetes soll bei cystischer Fibrose eine hochkalorische, fettreiche Diät durchgeführt werden, eine Kalorienreduktion ist kontraindiziert.

Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Bei 20% bis 25% der Patienten mit Typ-1-Diabetes wird eine weitere Autoimmunerkrankung diagnostiziert [148, 149]. Die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie Zöliakie ist bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Vergleichspersonen ohne Diabetes erhöht [148, 149, 150]. Beide Erkrankungen können auftreten, ohne dass offensichtliche klinische Symptome vorhanden sind [151, 152].

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation eine Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (anti-Thyreoperoxidase [TPO] Antikörper) erfolgen, danach alle 1–2 Jahre bei asymptomatischen Individuen. Eine häufigere TSH-Bestimmung soll bei Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Struma oder positiven Schilddrüsenautoantikörpern durchgeführt werden [148, 149, 150, 153]. Die Rationale für ein regelmäßiges Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung bei asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist begründet durch die hohe Prävalenz der autoimmunen Hypothyreose von ca. 10% [149], den oft fehlenden offensichtlichen klinischen Symptomen [154] und den potenziellen Auswirkungen einer unbehandelten Hypothyreose auf das Längenwachstum [154], die Endgröße [155, 156] und die glykämische Variabilität [157].

Bei pathologischem TSH-Wert sollte freies Thyroxin (fT4) und Trijodthyronin (fT3) bestimmt und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Dopplersonografie durchgeführt werden. Sie dient der Volumenbestimmung und dem Nachweis der inhomogenen, echoarmen Struktur als diagnostisches Kriterium der Hashimoto-Thyreoiditis.

Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema eingesetzt werden (► **Abb. 4**).

Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden [148, 150, 158, 159, 160]. Im Alter von 6 Jahren hatten asymptomatische, im Screening positive Kinder im Vergleich zu seronegativen Kindern eine niedrigere Knochendichte, niedrigeres Gewicht, niedrigeren Body-Mass-Index und niedrigere Körperhöhe [161].

Zur Diagnostik der Zöliakie wird die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase 2 der Klasse Immunglobulin A (IgA) (tTG-IgA-Ak) verwandt. Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 und Endomysium (EMA) der Klasse IgA zeigen die höchste Spezifität für die serologische Zöliakie-Diagnostik [158]. Um ein IgA-Defizienzsyndrom oder einen sekundären IgA-Mangel auszuschließen, soll parallel das Gesamt-IgA bestimmt werden. In neueren Leitlinien wird die Diagnose der Zöliakie bei Kindern mit ≥ 10 -fach erhöhten Serum IgA-Antikörpern gegen Transglutaminase und positiven IgA-Antikörpern gegen Endomysium in einer zweiten Serumprobe allein aufgrund der serologischen Diagnostik ohne Duodenalbiopsie und ohne spezifische Symptomatik und ohne HLA-Diagnostik für möglich erachtet [158, 162].

Bei nachgewiesener Zöliakie soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden [158, 163, 164, 165].

Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)

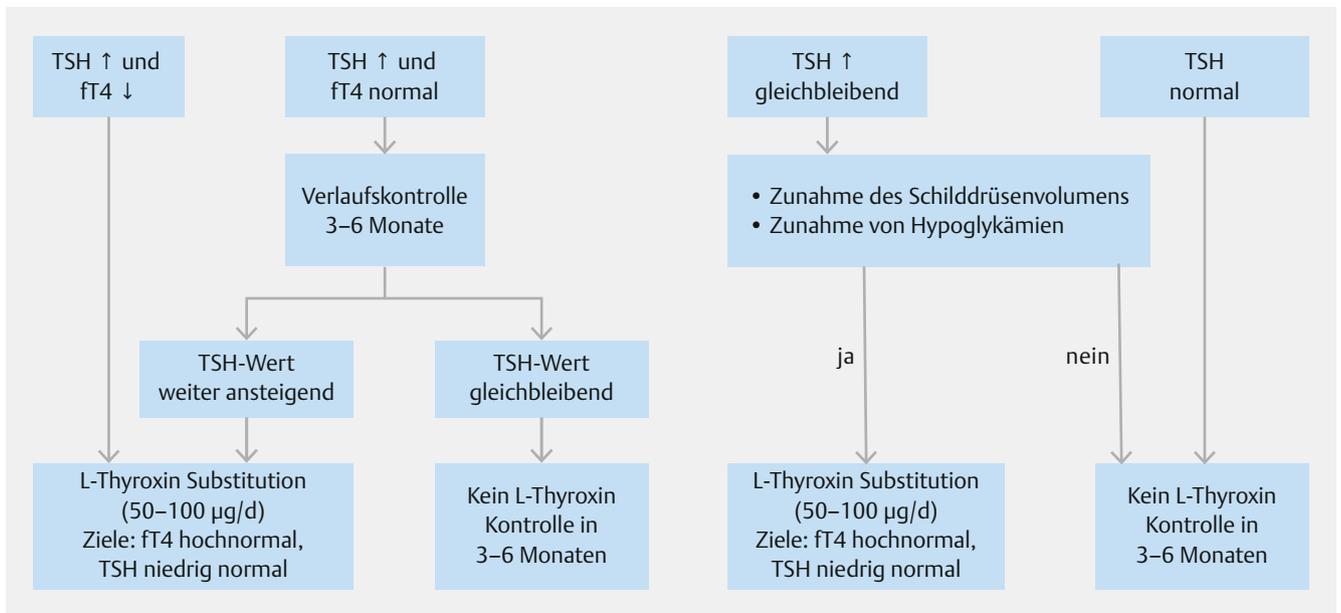
Circa 1% bis 3% der Patienten mit Typ-1-Diabetes haben positive anti-adrenale Autoantikörper gegen die 21-Hydroxylase [149, 152, 166, 167]. Die mittlere Prävalenz der Nebennierenrindeninsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes betrug 0,2% bis 0,4% [148, 149].

Klinische Zeichen einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) sind zunehmende Hypoglykämien, unerklärbarer Rückgang des Insulinbedarfs, vermehrte Hautpigmentierung, Adynamie, Gewichtsabnahme und Hypotonie. Die Therapie des Morbus Addison besteht in einer adäquaten lebensbegleitenden Substitution von Hydrocortison, eventuell muss zusätzlich ein Mineralokortikoid (Fludrocortison) gegeben werden.

Rehabilitation

Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden

- bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes,
- nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung),



► **Abb. 4** Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma. TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT4, freies Thyroxin. Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Hrsg. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057–016. Version 4, 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf [rerif]

- bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechsellage unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. rezidivierende Hypoglykämien oder Ketoazidosen,
- bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen,
- bei erheblicher Störung von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben z. B. bei häufigen krankheitsbedingten Fehltagen (Teilhabe Störung) (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation). [168, 169]

Inklusion und Teilhabe

Trotz vieler Therapieverbesserungen und technischer Neuerungen ist das Management und die Inklusion eines Kindes mit Diabetes für die Familie und die Betreuer weiterhin eine Herausforderung. Kinder mit Diabetes sind in ihrer Teilhabe in Schule und Kita teilweise eingeschränkt [170]. Für eine gelungene Inklusion und Teilhabe von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sollen folgende Voraussetzungen gegeben sein: Sicherstellung der Versorgung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus in Bildungseinrichtungen (z. B. mit Hilfe von Schulgesundheitsfachkräften) mit Vermeidung von Stigmatisierung und Ausgrenzung und Vermeidung familiärer Belastungssituationen (finanziell, psychisch) [170, 171]. Informationen über entsprechende Anlaufstellen sollten vorgehalten werden.

Abkürzungen

ADA American Diabetes Association
AGPD Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie

AID Automated insulin delivery (Automatische Insulin Dosierung)
BZ Blutzucker
BMI Body-Mass-Index
CF Zystischer Fibrose
CFRD Cystic Fibrosis related Diabetes (Diabetes bei zystischer Fibrose)
CSII kontinuierliche subkutane Insulininfusion
CGM Kontinuierliches Glukosemonitoring
CV Coefficient of variation = Glykämische Variabilität
DDG Deutsche Diabetes Gesellschaft
DKA Diabetische Ketoazidose
DGPAED Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische und Adoleszente Endokrinologie und – Diabetologie
fT4 freies Thyroxin
GAD65A Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle
GLP-1 Glucagon-like Peptide-1
GMI Glucose Management Indicator
HCL Hybrid Closed-Loop-System
HHS Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom
IAA Insulin-Autoantikörper
ICA Inselzellantikörper
IgA Immunglobulin
ICT intensivierte konventionelle Insulintherapie
ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
MODY Maturity-Onset Diabetes of the Young
MRT Magnetresonanztomographie
NDM Neonataler Diabetes mellitus
NGS Next Generation Sequencing

NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
PLGS	predictive low- glucose suspend systems
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RKI	Robert-Koch-Institut
SAP	sensor augmented pump therapy = sensorunterstützte Insulinpumpentherapie
SGLT2	Sodium glucose linked transporter 2
SMBG	Selbstmessung der Blutglukose
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TaR	Time above Range
TbR	Time below Range = Zeit unterhalb des Zielbereichs
TiR	Time in Range = Zeit im Zielbereich
TNDM	transienter neonataler Diabetes mellitus
TPO	anti-Thyreoperoxidase
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Impressum

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

- Präsidentin DDG: Prof. Dr. med. Monika Kellerer (2019–2021)
- Präsident DDG: Prof. Dr. Andreas Neu (2021–2023)
- Präsident DDG: Prof. Andreas Fritsche (ab 2023)

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe, Mitglieder der AGPD:

- Dr. Martin Holder (Koordinator), Stuttgart
- Dr. Ralph Ziegler (Koordinator), Münster
- Marie Auzanneau, Ulm
- PD Dr. Torben Biester, Hannover
- Sarah Biester, Hannover
- Karina Boss, Berlin
- Dr. Louisa van den Boom, Kirchen (Bonn)
- Dr. Thekla von der Berge, Hannover
- Dr. Stephanie Brandt-Heunemann, Ulm
- Prof. Dr. Thomas Danne, Hannover
- Dr. Nicolin Datz, Hannover
- Dr. Axel Dost, Jena
- Dr. Markus Freff, Darmstadt
- PD Dr. Angela Galler, Berlin
- Prof. Dr. Reinhard Holl, Ulm
- Prof. Dr. Clemens Kamrath, Gießen
- PD Dr. Thomas Kapellen, Leipzig
- Prof. Dr. Beate Karges, Aachen
- Prof. Dr. Olga Kordonouri, Hannover
- Monika Kriechbaum-Hubacsek, Ulm
- Dr. Sebastian Kummer, Düsseldorf
- Prof. Dr. Karin Lange, Hannover
- Dr. Silvia Müther, Berlin
- Dr. Kirsten Mönkemöller, Köln
- Prof. Dr. Andreas Neu, Tübingen

- Prof. Dr. Klemens Raile, Berlin
- Dr. Felix Reschke, Hannover
- Dr. Heike Saßmann, Hannover
- PD Dr. Simone von Sengbusch, Lübeck
- PD Dr. Katharina Warncke, München
- Dr. Julian Ziegler, Tübingen

Vertreter weiterer Organisationen, die bei der Erstellung der Leitlinie mitgewirkt und die Empfehlungen abgestimmt haben sowie die Leitlinie inhaltlich kommentierten:

- Prof. Dr. Roland Schweizer, DGKJ, Tübingen
- Prof. Dr. Martin Wabitsch, AGA, Ulm
- Andrea Witt, Patientenvertreterin, diabetesDE, Dersau
- Prof. Dr. Joachim Wölfle, DGKED, Erlangen

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

- Simone Witzel, AWMF-Leitlinienberaterin, Berlin: Moderation der Konsensus-Meetings
- Dr. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterin, Berlin: Einführung und Beratung der wissenschaftlichen Methodenarbeit sowie Moderation eines Konsensus-Meetings
- Prof. Dr. Jos Kleijnen, KSR Evidence, Escrik York UK: Durchführung der systematischen

Literaturrecherche

- Dr. med. Vladimir Patchev, ExSciMed, Eichenau: Unabhängige Evidenzbewertung der Literatur zu den Empfehlungen
- Dr. Rebekka Epsch, DDG-Geschäftsstelle, Berlin: Organisatorische Mitarbeit von Seiten der DDG im Ablauf des LL-Prozesses
Redaktionelle Bearbeitung: Andrea Haring, Berlin

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:

Alle Dokumente zur Leitlinie sind auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 057–016 verfügbar: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Hrsg. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Registernummer: 057–016. Version 4, 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016I_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.

Interessenkonflikt

In den letzten 3 Jahren hat M. Holder Honorare von Consilium Infectopharm und Sanofi.

R. Ziegler hat Honorare von Abbott, Dexcom, Glooko, Lilly, MySugr, Medtronic, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi, Sciar, Vertex, VitalAire, und Ypsomed erhalten.

K. Lange hat in den letzten drei Jahren Vortragshonorare erhalten von Abbott, Allpressan, Astra Zeneca, BDI, BioMarin, Chiesi, Glooko, Insulet, Lilly Deutschland, Medtronic, Menarini Berlin Chemie, Merck Serono, MSD SHARP & DOHME, NovoNordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, außerdem war sie beratend tätig für Abbott, Dexcom, Medtronic, Sanofi-Aventis, Roche Diabetes Care.

S. Kummer hat in den letzten 3 Jahren an Zulassungsstudien der Firmen Rezolute Pharma und Zealand Pharma mitgewirkt, für die seine Institution eine Vergütung erhielt (Indikation kongenitaler Hyperinsulinismus),

Referentenhonorare der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Kongressreiserunterstützung der Firma Novo Nordisk, ein Beraterhonorar der Firma Pfizer sowie eine Forschungsförderung der Firma Zealand Pharma erhalten.
C. Kamrath hat in den letzten 3 Jahren Referentenhonorare von NovoNordisk, Lilly, Amryt und Merck Serono erhalten.

Literatur

- [1] Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M et al. Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage. *J Health Monit* 2023; 8: 59–81
- [2] Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes* 2022; 14: 840–850
- [3] Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM et al. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008; 25: 755–757
- [4] Neu A, Ehehalt S, Bendas A et al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Germany: A nationwide survey over a period of ten years. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 119
- [5] Rosenbauer J, Castillo K, Stahl-Pehe A. Recent incidence trends of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 78
- [6] Robert Koch-Institut (RKI). RKI Diabetes Surveillance Kooperationsprojekte 2020. 2020
- [7] Roche EF, McKenna AM, Ryder KJ et al. Is the incidence of type 1 diabetes in children and adolescents stabilising? The first 6 years of a National Register. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 1913–1919
- [8] Abbasi A, Juszczak D, van Jaarsveld CHM et al. Body Mass Index and Incident Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. *J Endocr Soc* 2017; 1: 524–537
- [9] Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716–2724
- [10] Lawrence JM, Divers J, Isom S et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA* 2021; 326: 717–727
- [11] Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: A population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0–20 years. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 468–473
- [12] Denzer C, Rosenbauer J, Klose D et al. Is COVID-19 to Blame? Trends of Incidence and Sex Ratio in Youth-Onset Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care* 2023; 46: 1379–1387
- [13] American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): doi:10.2337/dc22-SINT
- [14] Philip M, Achenbach P, Addala A et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals with Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47: 1–23. doi:10.2337/dci24-0042
- [15] Krischer JP, Liu X, Lernmark Å et al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia* 2021; 64: 2247–2257
- [16] Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–2479
- [17] Herold KC, Bundy BN, Long SA et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603–613
- [18] Sims EK, Bundy BN, Stier K et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabc8980
- [19] Elding Larsson H, Vehik K, Bell R et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34: 2347–2352
- [20] Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 314–319
- [21] Hummel S, Carl J, Friedl N et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66: 1633–1642
- [22] Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R et al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 624–633
- [23] American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): doi:10.2337/dc22-SIN
- [24] Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med* 2017; 376: 1419–1429
- [25] Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: A multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62: 408–417
- [26] International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022. 2022 <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>
- [27] Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS et al. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Transl Res* 2014; 164: 110–121
- [28] Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011; 3: 48–57
- [29] Arslanian S, Bacha F, Grey M et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41: 2648–2668
- [30] Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 2275–2287
- [31] Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* 2021; 44: 2061–2068
- [32] Bode BW, Iotova V, Kovarenko M et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 1255–1262
- [33] Danne T, Lüpke K, Walte K et al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3087–3092
- [34] Danne T, Råstam J, Odendahl R et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 278–285
- [35] Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR et al. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 89–97
- [36] Chase HP, Arslanian S, White NH et al. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153: 547–553
- [37] Danne T, Philotheou A, Goldman D et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 593–601

- [38] Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6–17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 1512–1519
- [39] Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3: CD013498
- [40] Liu M, Zhou Z, Yan J et al. A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2016; 16: 67
- [41] Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27–34
- [42] Schober E, Schoenle E, van Dyk J et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2005–2006
- [43] Thalange N, Bereket A, Larsen J et al. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: A 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30: 216–225
- [44] Urakami T, Mine Y, Aoki M et al. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 2017; 64: 133–140
- [45] Libman IM, Miller KM, Dimeglio LA et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Over-weight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 2241–2250
- [46] 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: e3334
- [47] Adolfsson P, Björnsson V, Hartvig NV et al. Improved Glycemic Control Observed in Children with Type 1 Diabetes Following the Introduction of Smart Insulin Pens: A Real-World Study. *Diabetes Ther* 2022; 13: 43–56
- [48] Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A et al. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 709–718
- [49] Toschi E, Slyne C, Greenberg JM et al. Examining the Relationship Between Pre- and Postprandial Glucose Levels and Insulin Bolus Timing Using Bluetooth-Enabled Insulin Pen Cap Technology and Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 19–24
- [50] Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J et al. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172: 108643
- [51] Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM et al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5: 17–25
- [52] Qin Y, Yang LH, Huang XL et al. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 316–323
- [53] Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14: e0217655
- [54] Schöttler H, Auzanneau M, Best F et al. Insulinpumpe, kontinuierliche und kapilläre Glukosemessung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus: Daten des DPV-Registers zwischen 1995–2019. *Diabetol Stoffwechs* 2020; 15: 477–486
- [55] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes: 1358–1366. *JAMA* 2017; 318: 1358–1366
- [56] Ridder F de, den Brinker M, Block C de. The road from intermittently scanned continuous glucose monitoring to hybrid closed-loop systems. Part B: Results from randomized controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819871903. doi:10.1177/2042018819871903
- [57] Evans M, Welsh Z, Ells S et al. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA_{1c}: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther* 2020; 11: 83–95
- [58] Karges B, Tittel SR, Bey A et al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypo-glycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: A population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 314–323
- [59] Champakanath A, Akturk HK, Alonso GT et al. Continuous Glucose Monitoring Initiation Within First Year of Type 1 Diabetes Diagnosis Is Associated With Improved Glycemic Outcomes: 7-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 750–753
- [60] 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: 2388–2396
- [61] Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD et al. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 473–478
- [62] Ware J, Allen JM, Boughton CK et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 386: 209–219
- [63] Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L et al. Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Adolescents and Young Adults: Outcomes from the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 342–349
- [64] Bombaci B, Passanisi S, Alibrandi A et al. One-Year Real-World Study on Comparison among Different Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices for the Management of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes: The Supremacy of Hybrid Closed-Loop Systems. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 10293
- [65] Zeng B, Gao L, Yan Q et al. Automated Insulin Delivery Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outpatient Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2023; 46: 2300–2307
- [66] Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M et al. Time in Range for Closed-Loop Systems versus Standard of Care during Physical Exercise in People with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10: 2445
- [67] Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA_{1c}. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 614–626
- [68] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177–188
- [69] Karges B, Tittel SR, Bey A et al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypo-glycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: A population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 314–323
- [70] Lind M, Pivodic A, Svensson A-M et al. HbA_{1c} 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: l4894

- [71] 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: 2275–2280
- [72] Kersting M, Kalthoff H, Lücke T. Von Nährstoffen zu Lebensmitteln und Mahlzeiten: Das Konzept der Optimierte Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland. *Aktuell Ernährungsmed* 2017; 42: 304–315
- [73] Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1297–1321
- [74] Gilbertson HR, Reed K, Clark S et al. An audit of the dietary intake of Australian children with type 1 diabetes. *Nutr Diabetes* 2018; 8: 10
- [75] Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D et al. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: An approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 142–149
- [76] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 835–856
- [77] Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 75–80
- [78] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 835–856
- [79] Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC et al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2011
- [80] Edge JA, Jakes RW, Roy Y et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002–2009
- [81] Banks CJ, Furyk JS. Review article: Hypertonic saline use in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 294–305
- [82] Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69: 87–90
- [83] Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden – a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24: 1080–1085
- [84] Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 109–114
- [85] Muir AB, Quisling RG, Yang MCK et al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27: 1541–1546
- [86] 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: 1593–15603
- [87] Clarke W, Jones T, Rewers A et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 165–174
- [88] Pacaud D, Hermann JM, Karges B et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 493–500
- [89] Braune K, Boss K, Schmidt-Herzel J et al. Shaping Workflows in Digital and Remote Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic via Service Design: Prospective, Longitudinal, Open-label Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021; 9: e24374
- [90] von Sengbusch S, Doerdelmann J, Lemke S et al. Parental expectations before and after 12-month experience with video consultations combined with regular outpatient care for children with type 1 diabetes: A qualitative study. *Diabet Med* 2021; 38: e14410
- [91] Crossen SS, Marcin JP, Qi L et al. Home Visits for Children and Adolescents with Uncontrolled Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22: 34–41
- [92] Gandrud L, Altan A, Buzinec P et al. Intensive remote monitoring versus conventional care in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2018. doi:10.1111/pedi.12654
- [93] Reid MW, Krishnan S, Berget C et al. CoYoT1 Clinic: Home Telemedicine Increases Young Adult Engagement in Diabetes Care. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20: 370–379
- [94] von Sengbusch S, Eisemann N, Mueller-Godeffroy E et al. Outcomes of monthly video consultations as an add-on to regular care for children with type 1 diabetes: A 6-month quasi-randomized clinical trial followed by an extension phase. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1502–1515
- [95] Cameron FJ, Beaufort C de, Aanstoot HJ et al. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: Be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 473–480
- [96] Weerdts I de, Visser AP, Kok GJ et al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: Effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med* 1991; 8: 338–345
- [97] American Association of Diabetes Educators (ADCES). Management of Children With Diabetes in the School Setting. *Diabetes Educ* 2019; 45: 54–59
- [98] Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL et al. Diabetes care in the school setting: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1958–1963
- [99] Lange K, Klotmann S, Saßmann H et al. A pediatric diabetes toolbox for creating centres of reference. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 49–61
- [100] Martin D, Lange K, Sima A et al. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 20–28
- [101] Arslanian S, Bacha F, Grey M et al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41: 2648–2668
- [102] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 21. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 7 (DMP Diabetes mellitus Typ 1) und der Anlage 8 (DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation). 2020. Zugriff am 25.09.2022 unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6304/2020-01-16_DMP-A-RL_Aenderung-Anlage-7-8-DMP-Diabetes-mellitus_Servicedokument.pdf
- [103] Fegan-Bohm K, Minard CG, Anderson BJ et al. Diabetes distress and HbA_{1c} in racially/ethnically and socioeconomically diverse youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1362–1369
- [104] Gruhn MA, Lord JH, Jaser SS. Collaborative and Overinvolved Parenting Differentially Predict Outcomes in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Health Psychol* 2016; 21. doi:10.1037/hea0000349
- [105] Hood KK, Rausch JR, Dolan LM. Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: Rates, magnitude, and moderators of change. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 718–723
- [106] Stanek KR, Noser AE, Patton SR et al. Stressful life events, parental psychosocial factors, and glycemic management in school-aged children during the 1 year follow-up of new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 673–680
- [107] DeCosta P, Grabowski D, Skinner TC. The psychosocial experience and needs of children newly diagnosed with type 1 diabetes from their own perspective: A systematic and narrative review. *Diabet Med* 2020; 37: 1640–1652
- [108] Dehn-Hindenberg A, Saßmann H, Berndt V et al. Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden. *Diabetes Care* 2021; 44: 2656–2663

- [109] Schwartz DD, Cline VD, Axelrad ME et al. Feasibility, acceptability, and predictive validity of a psychosocial screening program for children and youth newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 326–331
- [110] Zenlea IS, Mednick L, Rein J et al. Routine behavioral and mental health screening in young children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 384–388
- [111] Zhao X, Ai Z, Chen Y et al. The Effectiveness of Parenting Interventions on Psychosocial Adjustment in Parents of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2019; 16: 462–469
- [112] Berger G, Waldhoer T, Barrientos I et al. Association of insulin-manipulation and psychiatric disorders: A systematic epidemiological evaluation of adolescents with type 1 diabetes in Austria. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 127–136
- [113] Cooper MN, Lin A, Alvares GA et al. Psychiatric disorders during early adulthood in those with childhood onset type 1 diabetes: Rates and clinical risk factors from population-based follow-up. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 599–606
- [114] Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM et al. Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2018; 61: 831–828
- [115] Reynolds KA, Helgeson VS. Children with diabetes compared to peers: Depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Ann Behav Med* 2011; 42: 29–41
- [116] Browne JL, Nefs G, Pouwer F et al. Depression, anxiety and self-care behaviours of young adults with Type 2 diabetes: Results from the International Diabetes Management and Impact for Long-term Empowerment and Success (MILES) Study. *Diabet Med* 2015; 32: 133–140
- [117] Roberts AJ, Bao H, Qu P et al. Mental health comorbidities in adolescents and young adults with type 2 diabetes. *J Pediatr Nurs* 2021; 61: 280–283
- [118] Today Study Group. Longitudinal Association of Depressive Symptoms, Binge Eating, and Quality of Life With Cardiovascular Risk Factors in Young Adults With Youth-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY2 Study. *Diabetes Care* 2022; 45: 1073–1081
- [119] Butwicka A, Frisén L, Almqvist C et al. Risks of psychiatric disorders and suicide attempts in children and adolescents with type 1 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2015; 38: 453–459
- [120] Luyckx K, Verschueren 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: 1637–1644
- [121] Reinehr T, Dieris B, Galler A et al. Worse Metabolic Control and Dynamics of Weight Status in Adolescent Girls Point to Eating Disorders in the First Years after Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Findings from the Diabetes Patienten Verlaufsdocumentation Registry. *J Pediatr* 2019; 207: 205–212.e5
- [122] Burckhardt MA, Chetty T, Smith GJ et al. Use of Continuous Glucose Monitoring Trends to Facilitate Exercise in Children with Type 1 Diabetes strukturierten. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 51–55
- [123] Moser O, Riddell MC, Eckstein ML et al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: Position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 1375–1393
- [124] Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: An observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 819–825
- [125] Cherubini V, Gesuita R, Skrami E et al. Optimal predictive low glucose management settings during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 107–112
- [126] Dovic K, Macedoni M, Bratina N et al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: A randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2017; 60: 2157–2167
- [127] Laffel LM, Limbert C, Phelan H et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 193–204
- [128] Kapellen T, Agwu JC, Martin L et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1468–1477
- [129] Thiele AG, Heckenmüller M, Bartelt H et al. Review of Leipzig protocol for intravenous insulin infusion in pediatric patients with type 1 diabetes during intercurrent illness and surgery. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 421–426
- [130] American Diabetes Association (ADA) Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (1): S258–S281
- [131] Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55: 2631–2635
- [132] Shepherd M, Shields B, Hammersley S et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 1879–1888
- [133] Johansson BB, Irgends HU, Molnes J et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2017; 60: 625–635
- [134] Johnson SR, Carter HE, Leo P et al. Cost-effectiveness Analysis of Routine Screening Using Massively Parallel Sequencing for Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Pediatric Diabetes Cohort: Reduced Health System Costs and Improved Patient Quality of Life. *Diabetes Care* 2019; 42: 69–76
- [135] Stankute I, Verkauskiene R, Blouin JL et al. Systematic Genetic Study of Youth With Diabetes in a Single Country Reveals the Prevalence of Diabetes Subtypes, Novel Candidate Genes, and Response to Precision Therapy. *Diabetes* 2020; 69: 1065–1071
- [136] Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1188–1211
- [137] Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311: 279–286
- [138] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015; 386: 957–963
- [139] Babiker T, Vedovato N, Patel K et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1162–1166
- [140] Bowman P, Mathews F, Barbetti F et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 2021; 44: 35–42
- [141] Garcin L, Mericp V, Fauret-Amsellem AL et al. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: Response to sulfonylurea according to the genotype. *Pediatr Diabetes* 2020; 21: 932–941
- [142] Thurber BW, Carmody D, Tadie EC et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 1430–1435
- [143] Beltrand J, Elie C, Busiah K et al. Sulfonylurea Therapy Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients With Neonatal Diabetes Owing to Potassium Channel Mutations. *Diabetes Care* 2015; 38: 2033–2041

- [144] Shah RP, Spruyt K, Kragie BC et al. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care* 2012; 35: 2086–2088
- [145] Ode KL, Ballman M, Battezzati A et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1212–1228
- [146] Ballmann M, Hubert D, Assael BM et al. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014; 14: 70
- [147] Ballmann M, Hubert D, Assael BM et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 114–121
- [148] Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C et al. Response to Comment on Mäkimattila et al. Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1041–1047
- [149] Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM et al. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 180: 135–144
- [150] Hughes JW, Riddlesworth TD, Dimeglio LA et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4931–4937
- [151] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160
- [152] Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (27): 275–86
- [153] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76–94
- [154] Saari A, Pokka J, Mäkitie O et al. Early Detection of Abnormal Growth Associated with Juvenile Acquired Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e739–e748
- [155] Dujovne NV, Gazek NA, Lazzati JM et al. Variables predictivas de talla baja adulta en pacientes con hipotiroidismo adquirido grave de origen autoinmune. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117: 388–391
- [156] Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: The failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318: 599–602
- [157] Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70–73
- [158] Felber J, Bläker H, Fischbach W et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022; 60: 790–856
- [159] Kamrath C, Tittel SR, Dunstheimer D et al. Early vs late histological confirmation of coeliac disease in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2022; 65: 1108–1118
- [160] Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136: e170–e176
- [161] Jansen MAE, Kiefte-de Jong JC, Gaillard R et al. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 913–920.e5
- [162] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–156
- [163] Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected coeliac disease: A population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006; 29: 2452–2456
- [164] Nagl K, Bollow E, Liptay S et al. Lower HbA_{1c} in patients with type 1 diabetes and coeliac disease who reached coeliac-specific antibody-negativity-A multicenter DPV analysis. *Pediatr Diabetes* 2019; 20: 1100–1109
- [165] Weiman DI, Mahmud FH, Clarke ABM et al. Impact of a Gluten-Free Diet on Quality of Life and Health Perception in Patients With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Coeliac Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1984–e1992
- [166] Triolo TM, Armstrong TK, McFann K et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34: 1211–1213
- [167] Warncke K, Fröhlich-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: 2010–2012
- [168] Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsames Rahmenkonzept der Gesetzlichen Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung für die Durchführung stationärer medizinischer Leistungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche. 2008. Zugriff am 16.10.2022 unter https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/_publikationen/reha_vereinbarungen/pdfs/Gemeinsames_Rahmenkonzept.pdf
- [169] Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung: Beurteilung der Rehabilitationsbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen für die Deutsche Rentenversicherung. Zugriff am 16.10.2022 unter https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinie_rehabed-uerftigkeit_kiju_langfassung_pdf.html
- [170] Heinrich M, Boß K, Wendenburg J et al. Unzureichende Versorgung gefährdet Inklusion von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetol Stoffwechsl* 2019; 14: 380–387
- [171] Dehn-Hindenberg A, Lange K. Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes: Folgen für Berufstätigkeit, psychosoziale Belastungen und Bedarf an Unterstützungsleistungen – Ergebnisse der AMBA-Studie. *Diabetol Stoffwechsl* 2019; 14 (1): S69
- [172] Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–287
- [173] Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002; 49: 531–537
- [174] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107842