

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

(Publiziert: 05/2003, aktualisiert 05/2007)

Herausgeber: W. A. Scherbaum, W. Kerner

Autoren: S. Martin, M. Dreyer, W. Kiess, H.-J. Lüdecke, U.A. Müller, H. Schatz, W. Waldhäusl

Zu den Themen Insulinpumpentherapie wurde Prof. Henrichs, für Gastroenterologie Prof. Göke und für Schwangerschaft Dr. Kleinwechter als Experten hinzugezogen.

Inhaltsverzeichnis

1. Definition und Diagnostik
2. Therapieziele
3. Therapie des Diabetes mellitus
 - 3.1 Insulintherapie
 - 3.1.1 Individueller Insulinbedarf
 - 3.1.2 Strukturierte Therapieprogramme
 - 3.1.3 Indikationen
 - 3.1.4 Pharmakodynamik der Insuline
 - 3.1.5 Intraindividuelle Variation der Insulinwirkung
 - 3.1.6 Strategien der Insulintherapie
 - 3.1.7 Insulinpumpen/Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)
 - 3.1.8 Insulinapplikation
 - 3.1.8.1 Insuline
 - 3.1.8.2 Injektionsspritzen
 - 3.1.8.3 Insulfertigspritzen
 - 3.1.8.4 Pens
 - 3.1.8.5 Injektionsnadeln
 - 3.1.8.6 Spritz-Ess-Abstand
 - 3.2 Ernährung
4. Therapien in Sondersituationen
 - 4.1 Operationen
 - 4.2 Schwangerschaft
 - 4.3 Körperliche Belastung / Sport
 - 4.4 Reisen
5. Weitere Therapieformen (Prävention, Pankreas- und Inselzelltransplantationen)
6. Besonderheiten
 - 6.1 Insulintherapie bei pankreoprivem Diabetes
 - 6.2 Insulintherapie bei (prä-)proliferativer Retinopathie
 - 6.3 Insulintherapie bei diabetischer Nephropathie
 - 6.4 Insulintherapie bei diabetischer Gastroparese
7. Diabetesassoziierte Notfälle
 - 7.1 Ketoazidose / Coma diabeticum
 - 7.2 Hypoglykämie
 - 7.3 Erhöhung des Insulinbedarfs bei fieberhaften Erkrankungen
8. Kontrollen in der Behandlung
 - 8.1 Vierteljährliche Kontrollen
 - 8.2 Jährliche Kontrollen
9. Literaturverzeichnis

1. Definition und Diagnostik

Die Definition und Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 1 sind in der Leitlinie „Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus (ISBN 3-933740-07-X)“ dargestellt. Speziell pädiatrische Aspekte der Therapie bei entsprechend jungen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sind in einer gesonderten pädiatrischen Leitlinie erarbeitet worden.

2. Therapieziele

Die Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sind

- die Prävention diabetesbedingter Einschränkungen der Lebensqualität
- schwerer Stoffwechsellentgleisungen (schwere Hypoglykämien und Hyperglykämien mit Ketoazidosen)
- mikroangiopathischer (Retinopathie, Nephropathie) und
- anderer diabetesassoziierter Folgeschäden (Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie etc.).

Das Erreichen der Therapieziele bedarf eines komplexen Versorgungsangebotes aus Therapiemaßnahmen und einer entsprechenden Patientenausbildung („Schulungs- und Trainingsmaßnahmen“). Wesentlich ist in diesem Zusammenhang das Recht des Patienten auf eine Ausbildung zur Selbsttherapie mit dem Ziel, eigene therapeutische Entscheidungen treffen zu können („Empowerment“) [Landgraf et al., 1995, EK IV; Landgraf et al., 1995, EK IV; Lang-Hatzfeld et al., 1999; Lawson et al., 1999; Lestradet et al., 1981]. Für die Beurteilung der erreichten Therapieziele stehen verlässliche Surrogatparameter zur Verfügung (HbA_{1c}, Blutglukosetagesprofil).

Mit der Senkung der HbA_{1c}-Werte in die Nähe des Normbereiches lässt sich das Risiko für mikroangio- und neuropathische Komplikationen deutlich mindern [Wang et al., 1993, EK Ia; DCCT, 1987-1998, EK Ia; Reichard et al., 1991, EK Ib]. Da ein Schwellenwert des HbA_{1c}-Wertes, unter dem kein Risiko besteht, nicht nachweisbar ist [DCCT, 1993, EK Ia], sind HbA_{1c}-Werte so niedrig wie möglich, ohne daß schwere Hypoglykämien auftreten, präventiv sinnvoll. Das Therapieziel ist gemeinsam mit dem Patienten festzulegen. Bei Patienten mit schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte ein höherer HbA_{1c}-Wert angestrebt werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden und ggf. eine gestörte Hypoglykämiewahrnehmung zu verbessern. Da bei niedrigen HbA_{1c}-Werten das Risiko schwerer Hypoglykämien erhöht sein kann [DCCT, 1993, EK Ia], ist bei der Auswahl des HbA_{1c}-Zielwertes stets ein Kompromiß bezüglich des Risikos von Hypoglykämien und der Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von diabetischen Spät komplikationen zu suchen. Oberhalb eines HbA_{1c}-Wertes von 7,5% (= Hypoglykämierisiko von 0,1 – 0,3 Ereignisse/Patient/Jahr und = <7% mikroangiopathische Komplikationen/10 Jahre) [DCCT, 1993, EK Ia] sollte die Stoffwechseleinstellung sorgfältig überprüft und interveniert werden.

Die methodische Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit Diabetes mellitus und damit eine entsprechende Zieldefinition ist derzeit nur bedingt möglich. Es steht jedoch außer Zweifel, daß durch die Übertragung therapeutischer Entscheidungskompetenz auf den Patienten eine wesentliche Verbesserung der subjektiven Lebensqualität erreicht werden kann [European Diabetes Policy Group, 1998, EK IV; Kotsanos et al., 1997, EK Ib; Reichard et al., 1996, EK IIb; Wu et al., 1998].

Therapieziel Blutglukosewerte:

Die Messung von Blutglukosewerten dient der Steuerung der Insulintherapie. Als Therapieziel gelten Werte zwischen 91 und 120 mg/dl (5,1 und 6,7 mmol/l) vor den Mahlzeiten und 110 bis 135 mg/dl (6,1 bis 7,5 mmol/l) vor dem Schlafengehen. Postprandiale Blutglukosewerte (Ziel: [venös/kapillär]: 90 bis 180 mg/dl (5 bis 10 mmol/l) /100 bis 200 mg/dl (5,6 bis 11,1) 2 h nach Beginn der Mahlzeit¹) sollten, abhängig von der gewählten therapeutischen Strategie der Insulintherapie, gezielt gemessen werden. Ein 6-Punkte-Blutglukosetagesprofil wird alle 2 Wochen bzw. bei Differenzen zwischen präprandialen Blutglukosewerten und dem HbA_{1c} empfohlen. Die postprandialen Blutglukosewerte sind eine Funktion des Spritz-Eß-Abstandes, der Resorptionsgeschwindigkeit und dem Umfang der Mahlzeit sowie der Insulinkinetik [Scheen et al., 1999, EK Ib; Stiller et al., 1995].

Nächtliche Blutglukosekontrollen (ca. 2.00 - 4.00 Uhr) sind bei Verdacht oder Neigung zu nächtlichen Hypoglykämien erforderlich und sollten darüber hinaus regelhaft je nach Stabilität der Stoffwechseleinstellung alle 4 - 8 Wochen vorgenommen werden.

3. Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die Insulinbehandlung ist eine lebensrettende Hormonersatztherapie, die bei Diabetes mellitus Typ 1 zwingend indiziert und lebenslang beizubehalten ist. Sie ersetzt mit ihren verschiedenen Formen die verlorengegangene/beeinträchtigte Insulinsekretion des Patienten. Die dafür erforderliche Insulinwirkung ist das Produkt der aktuell verfügbaren Insulinmenge (Einheiten) und der Insulinempfindlichkeit der Gewebe. Die Abstimmung von Insulinbedarf und Insulinempfindlichkeit wird beim Gesunden durch die Betazellen des Pankreas über die kontinuierliche Messung der Blutglukosekonzentration gewährleistet.

Tabelle 1: Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Outcome	Surrogat-Parameter	Individuelles Therapieziel	Qualitätskriterium für Einrichtungen (mittlere aktuell erreichbares Ziel)
Prävention mikroangiopathischer und neuropathischer Komplikationen	HbA _{1c} *	< 7,0 %** [= 1,2 % oberhalb des oberen Normwertes]	7,3% 1 Jahr nach Teilnahme an einem stationären Schulungs- und Behandlungsprogramm [Sämann A. et al 2005. EK Ib]
Prävention schwerer Hypoglykämien		0 Ereignisse/ Jahr	0,06% bzw. 0,14% Ereignisse/ Jahr/ Patient Inzidenz im Jahr 2004 Patienten aus

		Schwerpunktpraxen DDG-Qualitätssicherung [Müller N, Müller UA, 2005. EK III] bzw. 1 Jahr nach Teilnahme an einem stationären Schulung-und Behandlungsprogramm [Sämman A. et al 2005. EK Ib]
Prävention sozialer und anderer Einschränkungen der Lebensqualität	WHO-5- Fragebogen zum Wohlbefinden [WHO 1998] ¹ PAID- Fragebogen [Polonsky 1996] DTSQ [Bradley 1999] ADDQL[Bradley, Todd 1999]	Gute Lebensqualität
* Ausgehend von einer Obergrenze des Normalbereiches von 6,0% bei einem mittleren Normwert von 5,05%		
** oberhalb von 7,5% nimmt das Spätkomplikationsrisiko exponentiell zu [DCCT-Research group, 1996]		

Der Erfolg einer Insulintherapie ist abhängig von dem Wissen des Patienten über die Zusammenhänge von Insulinbedarf (-sekretion) und Nahrungsaufnahme, von seiner Fähigkeit, vermitteltes Wissen in die tägliche therapeutische Praxis umzusetzen, sowie von der durch das Gesundheitssystem zur Verfügung gestellten Unterstützung. Die Notwendigkeit einer guten Stoffwechselführung als Voraussetzung für die Vermeidung von diabetesassoziierten Spätschäden wurde für den Typ 1 Diabetes im Rahmen prospektiver Langzeitstudien belegt [DCCT, 1993, EK Ia; Pirart, 1978, EK Ib; Reichard et al., 1996, EK Ib]. Insbesondere der protektive Einfluss einer verbesserten Blutglukoseeinstellung auf das kardiovaskuläre Risiko konnte nachgewiesen werden [DCCT, 2005, EK Ib].

3.1 Insulintherapie

Um bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 das fehlende Insulin zu substituieren, sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline von großer Bedeutung. Für die Planung der Insulintherapie sind zudem wichtig: (a) die Berücksichtigung der Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin stets zusätzlich zum Basalinsulinbedarf) und (b) das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Stand der Aktualisierung: 05/2007

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Insulinbedarf. Beim Erwachsenen beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der Anteil des prandialen Insulins 50 - 60 %.

3.1.1 Individueller Insulinbedarf

Der individuelle Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 leitet sich bei absolutem Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt sowohl im Fastenzustand (basal, basaler Insulinbedarf ca. 1,0 E/h) als auch nach Nahrungszufuhr diskontinuierlich (pulsatil). Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Gesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/ 10 g [Waldhäusl et al., 1979, EK IIa] und ist wesentlich niedriger und in der täglichen Praxis zu vernachlässigen für andere Nahrungsanteile (Eiweiß, Fett). Die basale Insulinabgabe (ca. 40 - 50% des Tagesbedarfs) ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand.

Bei der individuellen Insulindosierung ist zu berücksichtigen, daß der absolute Insulinbedarf auch von der jeweils vorherrschenden Insulinempfindlichkeit des Patienten abhängt. Der therapeutische Insulinbedarf kann daher nur mit Vorbehalt von der Insulinsekretion des Gesunden abgeleitet werden. Er wird umso höher ausfallen, je stärker die metabolische Entgleisung und damit die sekundäre Insulinresistenz ausgeprägt ist [Gray et al., 1986, EK III]. Umgekehrt reduziert bei nur teilweise Betazellverlust die verbliebene Insulinrestsekretion den täglichen Insulinbedarf des Patienten. Die vom Gesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinempfindlichkeit [Waldhäusl, 1986, EK IV]. Für die Mehrzahl der Patienten muß die Insulindosis (basal und prandial) jedoch sekundär individuell angepasst werden. Eine adäquate Insulinersatztherapie berücksichtigt daher:

- a. das Ausmaß des Insulindefizits
- b. den Grad der vorherrschenden Insulinempfindlichkeit
- c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort)
- d. die Nahrungszufuhr
- e. die körperliche Aktivität

3.1.2 Strukturierte Therapieprogramme

Viele Schulungsprogramme wurden, beginnend mit der Glucograf-Methode [Bernstein, 1981, EK IV], vorgeschlagen. In Deutschland entwickelte die Düsseldorfer Gruppe, aufbauend auf dem Genfer Schulungsprogramm, ein strukturiertes Therapie- und Schulungsprogramm für Typ 1 Diabetes (DTEP). Das Protokoll ist sicher und senkt den HbA_{1c}-Wert, die Zahl der schweren Hypoglykämien, der Krankenhauseinweisungen und -aufenthaltsdauer sowie der Arbeitsunfähigkeitstage [Bott et al., 1994, EK IIa; Bott et al., 1997, EK IIb; Bott et al., 1998; Mühlhauser et al., 1983, EK Ib; Mühlhauser et al., 1986, EK IIb; Mühlhauser et al., 1987, EK IIa; Sarostina et al., 1994, EK IIa]. Das Programm wurde erfolgreich in Kliniken eingeführt [Jürgens et al., 1993, EK III; Schiel et al., 1997, EK IIa] und mehrfach im Routinebetrieb evaluiert [Müller et al., 1999; Müller et al., 2000, EK IIb]. Im Gegensatz dazu zeigte die DCCT-Studie, die keine einheitlich strukturierte Patientenausbildung anbot, daß mit einer zunehmenden Absenkung des HbA_{1c} die Anzahl der schweren Hypoglykämien zunimmt [DCCT, 1993, EK Ib].

Zur Sicherstellung der erforderlichen Therapiequalität zertifiziert die Deutsche Diabetes-Gesellschaft neben diabetologischen Einrichtungen, die ihre Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität offenlegen und die die Qualitätsrichtlinien für die Behandlung von Typ-1-Diabetikern erfüllen, auch strukturierte Therapie- und Schulungsprogramme („Diabetologie Informationen“) [Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 1997, EK IV].

3.1.3 Indikationen

Die Indikation für eine Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist immer, ausschließlich und lebenslang gegeben.

3.1.4 Pharmakodynamik der Insuline

Bei der Beurteilung der pharmakodynamischen Eigenschaften der Insuline wird in dieser Leitlinie von klinisch relevanten Zeiten unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik ausgegangen (Tabelle 2). Die Basis dafür sind die Ergebnisse von Phase-I-Studien. Von Bedeutung sind:

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Tabelle 2: Übersicht der Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1: Die angegebenen Zeiten gelten für mittlere Insulindosen. Insbesondere die Zeit bis zum Erreichen des Wirkungsmaximums und die Wirkungsdauer sind bei großen Insulindosen länger, bei kleinen Dosen kürzer.

Insulin	Handelsnamen	Wirkungsbeginn [h]	Wirkungsmaximum [h]	Wirkdauer [h]
Sehr kurz wirkende Insuline	Apidra® Humalog® NovoRapid®	0,25	1	2-3
	Exubera® (inhalierbares Insulin)	0,25	0,5-1,5	2-3
Kurz wirkende Insuline	Berlinsulin H Normal®	0,5	2	4-6
	Insulin B.Braun ratiopharm Rapid®			
	Huminsulin Normal®			
	Actrapid HM®			
	Insuman Rapid®			
Mittellang wirkende Insuline	Berlinsulin H Basal®	1-2	4-6	8-12
	Insulin B.Braun ratiopharm Basal®			
	Huminsulin Basal®			
	Protaphan HM®			
	Insuman Basal®			
Lang wirkende Insuline	Levemir®	3-4	10-14	16 - 20
Sehr lang wirkende Insuline	Lantus®	3-4	10-16	20-30
¹ hohe intraindividuelle Variation				

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Kurz wirkende Insuline. Normalinsuline (Berlinsulin H Normal®, Insulin B. Braun ratiopharm Rapid®, Huminsulin Normal®, Insulin Actrapid HM®, Insuman Rapid®) sind unverzögert wirkende Humaninsuline mit einem Wirkungsbeginn nach 30 min, einem Wirkungsmaximum nach 2 h und einer Wirkdauer von 4 bis 6 h.

Sehr kurz wirkende Insuline. Insulin glulisin (Apidra®), Insulin lispro (Humalog®) und Insulin aspart (NovoRapid®) sind sehr schnell wirkende Insuline mit einem Wirkungsbeginn nach 15 min, einem Wirkungsmaximum nach 1 h und einer Wirkdauer von 2 bis 3 h. Die Kinetik dieser beiden Insulinanaloge ist für die Praxis identisch. Diese Insulinanaloge orientieren sich bezüglich ihrer Pharmakodynamik stärker an den physiologischen Verhältnissen als Normalinsuline, was bei der Gestaltung des Therapieplans berücksichtigt werden muß. In einigen Studien erzielten Patienten mit schnellwirkenden Insulinanaloge im Vergleich zu Patienten mit Normalinsulin geringfügig niedrigere HbA_{1c}-Werte [Zinman et al., 1997, EK Ib; Home et al., 2000, EK III], in anderen Studien konnten diese Befunde aber nicht bestätigt werden [Gale et al., 2000, EK Ib; Renner et al., 1999, EK Ib]. Eine Übersichtsarbeit [Heinemann et al., 1999, EK IIb] fand eine signifikante Reduktion milder Hypoglykämien in 5 von 22 Studien und schwerer Hypoglykämien in 2 von 12 Studien. In einer Metaanalyse [Brunelle et al., 1998, EK IV] – es wurden nicht alle publizierten Studien sowie Daten von nicht publizierten Studien aufgenommen (deshalb EK IV) – wurde eine signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien errechnet. Eine Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass die sehr kurz wirkenden Insulinanloga in der Insulinpumpentherapie zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Kontrolle führen [Siebenhofer et al., 2004, EK Ia]. Die absoluten Differenzen sind jedoch gering und die zugrunde liegenden Studien werden als von geringer Qualität bewertet.

Insulin steht zusätzlich als inhalatives Insulin Exubera® zur Verfügung. Das Wirkprofil ist dem von sehr kurz wirkenden Analoginsulinen vergleichbar [Rave et al., 2005]. In bisher vorgelegte Studien mit einer maximalen Dauer von 6 Monaten zeigt sich eine äquivalente Wirkung wie Kurzzeitinsulin. Die benötigten Insulindosen sind jedoch ca. 8-10-fach höher, als bei s.c. gegebenen Insulin. Bei Personen mit schweren Lungenerkrankung oder bei Rauchern ist inhalatives Insulin kontraindiziert. [Quattrin et al., 2004; Skyler et al., 2005]

Die Relevanz der genannten Vorteile und die Sicherheit sind in langfristigen Studien abzuklären.

Mittellang wirkende Insuline.- NPH-Insuline (Berlinsulin H Basal®, Insulin B. Braun ratiopharm Basal®, Huminsulin Basal®, Insulin Protaphan HM®, Insuman Basal®) werden als Intermediärinsuline bezeichnet. Sie beginnen ihre Wirkung etwa 2 h nach der Injektion, das Wirkungsmaximum liegt bei 4 bis 6 h, die Wirkdauer bei 8 bis 12 h. Wird NPH-Insulin für die Substitution des basalen Insulinbedarfs eingesetzt, so ist die zweite Dosis abends gegen 22.00 h zu verabreichen.

Lang und sehr lang wirkende Insuline. Das lang wirkende Insulinanalogon Detemir (Levemir®) und das sehr lang wirkende Glargin (Lantus®) zeigen einen Wirkungsbeginn etwa 3 bis 4 h nach der Injektion, ein wenig ausgeprägtes Wirkungsmaximum in der 8. bis 14. Stunde und eine Wirkdauer von etwa 20 h (Bereich 16-20h) bei Detemir und 30 h (Bereich: ca. 20 – 40 h) bei Glargin

Nach den vorliegenden – überwiegend Zulassungsstudien – ergab sich für Glargin eine Therapievereinfachung sowie in 2 von 6 Studien eine Verminderung der Hypoglykämieraten, vor allem nachts [Ratner et al., 2000; Raskin et al., 2000, EK Ib; Rosenstock et al., 2000, EK Ib]. Auch für Detemir Insulin gibt es Hinweise auf eine reduzierte Hypoglykämierate in 4 von 5 Studien [De Leeuw et al., 2005 Ek 1b; Kolendorf et al., 2006 Ek 1b;

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Hermansen et al., 2004 EK 1b; Pieber et al., 2005 Ek 1b], wobei zusätzlich eine günstigere Gewichtsentwicklung beschrieben wurde. Die Wirksamkeit von Detemir-Insulin ist jedoch geringer als Humaninsulin, wobei dies durch eine etwa 4-fach höhere Konzentration des Insulins ausgeglichen wurde.

Im Vergleich zu NPH-Insulin sind die lang und sehr lang wirksamen Insuline klar und brauchen nicht gemischt werden. Zusätzlich wurde in einer pharmakologischen Studie für Detemir Insulin, aber auch in etwas vermindertem Ausmaß für Gargin Insulin eine geringere Varianz in der Wirksamkeit beschrieben [Heise T et al., 2004].

Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen und die Sicherheit sind in langfristigen Studien abzuklären.

Die optimale Wirksamkeit der verschiedenen Insulinpräparate ist abhängig von der Beachtung der jeweiligen Pharmakokinetik, der richtigen Abstimmung von Nahrungs- und Insulinzufuhr (Spritz-Ess-Abstand) und der ausreichenden Injektionsfrequenz der zur Substitution des basalen Insulinbedarfs verwendeten Langzeitinsuline.

Beachte: Studien zum Outcome (z.B. Prävention mikroangiopathischer Komplikationen) und zur Langzeitsicherheit von Insulinanaloga liegen bisher nicht vor. Sie sind für die Anwendung bei graviden Diabetikerinnen bisher nicht zugelassen, wobei für Lispro Insulin von der EMEA im Beipackzettel der Zusatz „dass bei einer großen Zahl von Schwangerschaften keine negativen Folgen für den Fetus oder das Neugeborene beobachtet worden waren“ genehmigt worden ist.

Literatur zu Analoga:

[Anderson et al., 1997; Bode et al., 2001, EK Ib; Bolli et al., 1999; Davey et al., 1997, EK Ib; Frier et al., 2000, EK Ib; Gale et al., 2000, EK Ib; Garg et al., 2000, EK Ib; Garg et al., 1999, EK Ib; Heinemann et al., 1996, EK Ib; Heller et al., 1999, EK Ib; Hermansen et al., 2001, EK Ib; Home et al., 2000; Jacobs et al., 1997, EK Ib; Kotsanos et al., 1997, EK Ib; Pfützner et al., 1996, EK Ib; Pieber et al., 2000, EK Ib; Raskin et al., 2000, EK Ib, De Leeuw et al., 2005; Kolendorf et al., 2006 EK 1b; Hermansen, 2004 EK 1b; Pieber, 2005 EK 1b; Heise et al., 2004 EK 1b].

Zu beachten sind die unterschiedlichen Insulinkonzentrationen (40 E/ml und 100 E/ml) der kommerziell erhältlichen Insulinpräparationen.

3.1.5 Intraindividuelle Variation der Insulinwirkung

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

- die Art des verwendeten Insulinpräparates
- die Insulindosis, die unmittelbar mit der Insulinwirkdauer und dem Wirkungsmaximum korreliert
- der Injektionsort, dessen Qualität sich nach multiplen Injektionen in das subkutane Fettgewebe deutlich verändern kann. Dies gilt bei Auftreten von Lipohypertrophien, regionalen Rundzellinfiltrationen und fibrosiertem Gewebe, die alle die regionale Gewebsdurchblutung und damit die Insulinresorption stark verändern können. Das

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Ergebnis ist eine unterschiedliche Wirkung gleich großer Insulindosen, die abwechselnd eine Hypo- oder Hyperglykämie auslösen können.

Eine Inspektion und Palpation der Insulininjektionsstellen gehört daher zu jeder vierteljährlichen Patientenuntersuchung. Der sorgfältige Wechsel der Injektionsstellen reduziert die Häufigkeit der angegebenen Probleme und vermindert die täglichen Schwankungen der Insulinwirkung [Hauner et al., 1996].

Durchblutung der Injektionsstelle. Die regionalen Unterschiede der subkutanen Durchblutung tragen wahrscheinlich wesentlich zur Variabilität der Resorptionsgeschwindigkeit bei unterschiedlichen Injektionsorten bei (Bauch/obere Quadranten: rasche Resorption; Oberschenkel und Gesäß: langsame Resorption). Die regionalen Resorptionsunterschiede sollten bei der Therapiegestaltung berücksichtigt und genutzt werden [Fleming et al., 1997, EK Ib].

Eine beschleunigte Insulinresorption findet sich auch nach regionaler/genereller Applikation von Wärme (heißes Bad, Sauna, Umschläge) oder Massage oder nach intramuskulärer Injektion (Unterarmmuskulatur).

3.1.6 Strategien der Insulintherapie

Die Möglichkeiten für eine adäquate Insulintherapie werden bestimmt durch

- a. die Kenndaten der physiologischen Insulinsekretion
- b. die klinische Situation des Patienten und die Schwere seiner Stoffwechsellage
- c. die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate
- d. die Lernfähigkeit und -willigkeit des Patienten und
- e. seine Bereitschaft, seine Möglichkeiten und sein Vermögen zur täglichen Umsetzung des im Rahmen einer strukturierten Diabeteschulung Erlernten
- f. Zusätzlich sind für die gezielte Umsetzung der möglichen Therapiekonzepte entscheidend:
- g. der Ausbildungsstand des therapieführenden Arztes und
- h. die freie Verfügbarkeit der notwendigen therapeutischen Hilfsmittel (Insulin, Insulinapplikationshilfen aller Art [Insulinspritzen, -pumpen, Blutglukoseteststreifen, Lanzetten und Glukosemessgeräte])

Eine Differenzierung der Insulintherapie hat sich als zweckmäßig erwiesen. Verfügbar sind einfache und aufwändigere („intensivierte“) Strategien der Insulinbehandlung. Sie bedarf in jedem Fall für ihre erfolgreiche Anwendung der genauen inhaltlichen Definition. Unterschieden werden

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

a. Konventionelle Insulintherapie

Sie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlenhydratportionen). Blutglukoseselbstmessung 1- bis 2-mal täglich. Bei dieser Therapieform werden in der Regel fixe Insulinmischungen verwendet, die 2-mal täglich verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten des Patienten angepasst werden.

Diese Insulintherapie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur vorübergehend oder ausnahmsweise zum Einsatz kommen.

b. Intensivierte Therapieformen

Die hier zu nennenden Strategien können in folgende Gruppen unterteilt werden. Das sind die

- Intensivierte Insulintherapie mit starrer Insulindosierung. Hier handelt es sich um eine Insulintherapie mit 3 oder mehr Injektionen pro Tag sowie weitgehend verbindlicher Vorgabe von Insulindosis und Mahlzeitenabfolge, aber mit zusätzlicher präprandialer Insulindosierung und mehrfachen Blutglukosekorrekturmöglichkeiten durch den Patienten. Diese Insulintherapie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur vorübergehend oder ausnahmsweise zum Einsatz kommen.
- Intensivierte Insulintherapie mit mahlzeitenbezogener Insulindosierung (= Funktionelle Insulintherapie oder Basis-Bolus-Therapie). Bei dieser Strategie der Insulintherapie wird die Substitution von basalem und prandialem Insulin strikt getrennt. Diese aufwendigste Therapieform orientiert sich an definierten Kennwerten (Tabelle 3) und ermöglicht dem Patienten die individuelle Festlegung der Mahlzeitengröße und der Zeitpunkte ihrer Einnahme. Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung erfolgen in diesem Fall ausschließlich eigenverantwortlich durch den Patienten [Shah et al., 1989, EK Ib].
- Insulinpumpentherapie (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion). [s. 3.1.7].
- Basalinsulinsubstitution: Die Überprüfung der eingesetzten Insulindosis kann durch Auslassen von Mahlzeiten (Teilfasten oder fraktioniertes Fasten) überprüft werden. Ziel ist eine Konstanz der Blutglukose im Fastenzustand. Für die Substitution des Insulinbasalbedarfs stehen zur Verfügung: NPH-Insulin sowie Insulin Glargin und Insulin Detemir. Für NPH- und Detemir Insuline ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen. Die endgültige Frequenz der Insulininjektionen zur Substitution des basalen Insulins richtet sich aber bei allen Insulinen nach den individuellen Ergebnissen der Blutglukosekontrolle.
- Prandiale Insulinsubstitution: Die Dosiswahl folgt dem in Tabelle 3 angegebenen Algorithmus, mit einer Anpassung an die zirkadiane Rhythmik.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Erfahrungswerte für Erwachsene, die individuell erheblich variieren können.

Tabelle 3: Funktionelle Insulintherapie

Insulinsekretionsrate (-substitution)	
- Basal:	0,7-1,0 E/h
- Prandial:	1,0-1,5 E/10 g* Kohlenhydrate(ungefähr 1 BE/KHE)
	(=40 kcal Glukose)
- Quotient basaler/prandialer Insulin- bedarf (E/24 h) bei gewichtserhal- tender Ernährung	
	ca. 1,0

* abhängig von der individuellen Insulinempfindlichkeit, aktuellen Besonderheiten (z.B. Fieber, Sport) und Tageszeiten

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

Korrekturen. Korrekturen im Tagesverlauf folgen beim Erwachsenen der „30-er-Regel“ oder „40-er-Regel“ (Faustregel: Senkung der aktuellen Blutglukose durch 1,0 E Normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 40 mg/dl (2,2 mmol/l); umgekehrt heben 10 g Kohlenhydrate die Blutglukose um 40 mg/dl (2,2 mmol/l). Eine Anpassung der Dosis an die individuelle und aktuelle Insulinempfindlichkeit ist stets erforderlich (höhere Insulindosis bei Blutglukose >270 mg/dl (15 mmol/l) bzw. Ketonkörpernachweis, Infektionen, Fieber, Dehydration etc; kleinere Insulindosis bei körperlicher Belastung, Nebennierenrinden- und Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz).

Bei der Änderung der Art des verwendeten Kurzzeit- oder Langzeitinsulins muß der entsprechende andere Insulinanteil angepasst werden.

Der für die einzelnen Therapieformen erforderliche Aufwand ist unterschiedlich [Berger et al., 1995, EK IV; Waldhäusl, Gries, 1996, EK IV] und nimmt von einfachen (a) zu aufwendigen (b) Formen deutlich zu, wie aus der Anzahl der für die verschiedenen Strategien jeweils erforderlichen Insulininjektionen, Blutglukoseselbstmessungen und Blutglukosekorrekturen abzulesen ist. Der Erfolg des jeweilig eingesetzten Behandlungsplans hängt vom Einbinden des Patienten in die Entscheidung über die anzuwendende Strategie der Insulintherapie ab, da nur so seine langfristige Mitarbeit zu sichern ist [Houtzagers et al., 1989, EK Ib].

Im Einzelfall entscheidend ist, daß das für eine Progressionshemmung der diabetesassoziierten Spät komplikationen erforderliche Ziel einer nahe-normoglykämischen Insulintherapie ($HbA_{1c} < 7,5\%$) erreicht wird [DCCT, 1993, EK Ia]. Das Erreichen dieses Zieles bedarf überwiegend aufwendiger und intensiver Formen der Insulintherapie [Hirsch et al., 1990, EK IV]. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei striktem

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Einhalten von u.a. Spritz-Ess-Abstand und von festem Kostplan Erfolg versprechend, andernfalls kann sie nur als Komaprophylaxe betrachtet werden.

3.1.7 Insulinpumpen/Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

Insulinpumpen können für die Insulinzufuhr eingesetzt

werden. Verwendet werden bei einer Insulinpumpentherapie im Unterschied zu Insulintherapien mit Mehrfachinjektion von Verzögerungs- und kurzwirkenden Insulinen (ICT oder MDI) - für die Abdeckung des basalen und des prandialen Insulinbedarfs ausschließlich Normalinsulin oder sehr kurz wirkende Insulinanaloga mit Vorteilen für den Einsatz von Analoga [Johansson et al., 2000, EK Ib; Melki et al., 1998, EK Ib; Colquitt et al., 2003, EK Ia; Lepore et al., 2004, EK IIa; , Renner et al., 1999, EK Ib; Retnakaran et al., 2005 EK IIa; Retnakaran et al., 2004, EK IIa; Siebenhofer et al., 2006, EK Ia]

Eine besondere Stärke der Verwendung von Insulinpumpen ist die detaillierte Programmierbarkeit der basalen Insulinversorgung, die weit über die Möglichkeiten von multiplen Insulininjektionen hinausgeht [Grimm et al., 1987; Group TDS, 1990; Haardt et al., 1994, EK IIb; Krzentowski et al., 1983; Marshall et al., 1987, EK Ib].

Die sich daraus ergebenden möglichen Vorteile sind:

- gute Abdeckung und Anpassungsmöglichkeit des basalen Insulinbedarfs (v.a. während der Nacht)
- weitgehende Konstanz der Insulinabsorption (im Gegensatz zu wechselnden Resorption nach Einzel- Injektionen)

vorteilhaft ist weiterhin die

- rasche Absenkbarkeit der Basalrate bei körperlicher Belastung (Sport)
- variable Gestaltung von präprandialen Bolusprofilen
- die Vorprogrammierung unterschiedlicher Basalratenprofile

daraus ergibt sich insgesamt

- Verminderung von schweren Hypoglykämien [Hunger-Dathe, 2003; Sämann et al., 2005]
- Eine erhöhte Flexibilität des Tagesablaufs

Indikationen für den Einsatz von Insulinpumpen sind:

- Brittle-Diabetes und ausgeprägte Hypoglykämieeigung bzw. schwere Hypoglykämien [Pickup 2006, EK IIa]
- Patienten mit hohem HbA1c unter optimierter Injektionstechnik [Retnakaran et al, 2005, EK IIa]
- Patienten mit ausgeprägten Blutglukoseanstiegen vor dem Frühstück (Dawn-Phänomen)

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

- Patienten mit sehr niedrigem Insulinbedarf (auch bei kleinen Kindern und in der Remissionsphase)
- Schwangerschaft (seit 20.7.2006 ist Humalog (Lispro-Insulin) von der EMEA bei Schwangerschaft zugelassen)
- Schichtarbeit oder unregelmäßiger Tagesablauf aus anderen Gründen

Voraussetzung für die Anwendung einer Insulinpumpe sind [Floyd et al., 1993]:

- die Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie mit multiplen Injektionen durch den Patienten für den Fall eines technischen Defektes der Insulinpumpe als therapeutische Überbrückungshilfe
- ein spezielles Training durch das jeweilige Schulungsteam bezüglich der anzuwendenden Strategie der Insulintherapie, der technischen Insulinpumpenfunktionen und der möglichen Komplikationen (Cave: Ketoazidosegefahr bei Katheterverschlüssen oder anderen technischen Defekten)
- Die Sicherstellung der Betreuung durch ein Diabeteszentrum mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulininfusionspumpen
- ausreichende Motivation und Zuverlässigkeit des Patienten

Kontraindikationen für den Einsatz von Insulinpumpen sind:

- mangelnde Motivation und Zuverlässigkeit (z.B. fehlende Blutzuckerselbstkontrolle, fehlende „Tagebuch“-Dokumentation)
- mittel- langfristig ausbleibende Stoffwechselerverbesserung trotz Pumpentherapie
- fehlender Zugang zu professioneller ärztlicher Betreuung
- schwere psychiatrische oder suchtbedingte Probleme

Implantierbare Pumpen sind als experimentelle Therapieform zu betrachten [Dunn et al., 1997; Selam, 1999]. Insulin-Portsysteme in Koppelung mit Insulinpumpen sind besonderen Indikationen vorbehalten (schwere subkutane Insulinresistenz, ausgeprägter Brittle-Diabetes)

3.1.8 Insulinapplikation

3.1.8.1 Insuline

Insulin ist in Deutschland als semisynthetisches oder gentechnisch hergestelltes Hormon verfügbar. Aktuell verwendetes Insulin kann bei Raumtemperatur, vorrätig gehaltenes Insulin soll hingegen im Kühlschrank aufbewahrt werden. Aufbewahren von Insulin bei extremen Temperaturen (<2° und >40° Celsius) ist unbedingt zu vermeiden.

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

Insulin ist in Deutschland in Konzentrationen zu 40 und 100 Einheiten pro ml erhältlich. Zur Injektion muß unbedingt die passend kalibrierte Spritze verwendet werden. Wird U-100-Insulin mit U-40-Spritzen aufgezogen, kommt es zu gefährlichen Überdosierungen (2,5-fache Dosis!!). Warnhinweise sollten auf den Insulin-Patronen/Flaschen und den Verpackungen der Spritzen auf diese Gefahr hinweisen.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Insulinflaschen in der Konzentration U 100 sind länglich und schmal, in der Konzentration U 40 breit und weniger hoch. Eine einheitliche Farbkodierung fehlt für die Insuline. Die Konzentration ist aufgedruckt.

Hypoglykämiewahrnehmung und -inzidenz unterscheiden sich für hochgereinigtes Schweine- und Humaninsulin nicht.

Die früher häufigen freien Insulinmischungen in einer Spritze sind nur mit NPH-Insulin und humanem Normalinsulin möglich. In anderen Mischungen können die Insuline ihre Pharmakokinetik gegenseitig beeinflussen.

3.1.8.2 Injektionsspritzen

Spritzen sind kalibriert als U 40 und U 100 verfügbar. Verwechslungen können gefährliche Fehldosierungen zur Folge haben. Per Farbkodierung der Spritzenkappen lassen sich die Spritzen unterscheiden: U-40-Spritzen tragen rote oder rosa Kappen, U-100-Spritzen orangefarbene. Diese Farbkodierung ist mangelhaft und die Industrie dringend aufgerufen, einheitliche Farbkodierungen für Spritzen und Flaschen zu entwickeln.

Typ 1 Diabetiker haben meist pro Injektion nicht mehr als 20 IE in der Spritze. Diese Patienten profitieren von den bis zu 20 IE fassenden Spritzen, die bis auf 0,5 Einheiten genau dosiert werden können. Die Injektionsspritzen können und sollen mehrfach verwendet werden.

3.1.8.3 Insulinfertigspritzen

Insulinfertigspritzen werden sowohl für Basisinsulin, Normalinsulin, Mischinsulin und Analoginsulin kommerziell angeboten (u. a. Novolet®, OptiSet®, HumaPen®, Inolet®, Flexpen®).

3.1.8.4 Pens

Insulinpens sind eine Applikationshilfe. Sie erleichtern die Insulininjektion und erlauben die gleiche Einstellungsqualität wie die richtige Verwendung von Insulinspritzen [Gordon et al., 1990], während Patientenzufriedenheit und Flexibilität höher sind. Verzögerungsinsulin und kurzwirksames Insulin müssen getrennt verabreicht werden. Bei niedrigem Insulinbedarf sind Pens, die die Abgabe halber Einheiten ermöglichen, vorzuziehen.

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

In Pen-Ampullen können sich bei ungenügender Entgasung Luftblasen bilden, die vor weiteren Injektionen durch Ausdrücken entfernt werden müssen. Da die Geschwindigkeit der Insulinabgabe bei Pens langsamer als bei Spritzen ist, reduzieren Luftblasen bei einer Injektionsdauer von 5 sec. die abgegebene Insulinmenge beträchtlich. Um Unterdosierungen zu vermeiden, sollte die Injektionsdauer generell 10 sec. betragen.

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

Patienten mit Typ 1 Diabetes sollten nicht primär nur auf Pens eingestellt werden. Die Ersteinstellung sollte mit Spritzen erfolgen, um dem Patienten Vertrautheit mit der Aufzieh- und Injektionstechnik zu geben. In allen Situationen, die keine Verfügbarkeit des Pens garantieren, muß der Patient in der Lage sein, die Therapie mit Spritzen fortzusetzen.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die theoretische Unterrichtung und praktische Überprüfung der Spritztechnik muß Bestandteil der strukturierten Schulung sein.

3.1.8.5 Injektionsnadeln

Injektionsnadeln für Spritzen und Pens sind in Längen von 5 bis 12,7 mm verfügbar. 5 bzw. 6 mm lange Nadeln sollen nur in der Pädiatrie, 8 mm lange Nadeln können bei schlanken Erwachsenen verwendet werden, müssen aber senkrecht eingestochen werden. 12,7 mm lange Nadeln sind hingegen schräg mit Bildung einer Hautfalte einzustechen. Zu kurze Nadeln erhöhen die therapeutische Unzuverlässigkeit einer subkutanen, zu lange das Risiko einer unerkannten intramuskulären Injektion. Sehr schlanke Patienten und Kinder profitieren von kürzeren, Übergewichtige von längeren Nadeln. Obwohl Nadeln als Einmalgegenstände gesetzlich nur einmal zu verwenden sind, werden diese auf intraindividuelle Ebene von den Betroffenen in der Regel mehrfach verwendet.

3.1.8.6 Spritz-Ess-Abstand

Bei kurz wirksamen Insulinen und präprandialen Blutglukosewerten zwischen 80 - 150 mg/dl (4,4 – 8,3 mmol/l) wird in der Regel die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands von 5 - 15 Minuten empfohlen, um zu starke postprandiale Blutglukoseanstiege zu vermeiden.

3.2 Ernährung

Die Grundlagen der Ernährungsempfehlungen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, die auch Grundlage der Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung zur Erhaltung ihrer Gesundheit sind. Patienten benötigen ausführliche Kenntnisse über die Zusammensetzung und Wirkung der unterschiedlichen Nahrungsmittel auf das Blutglukoseverhalten. Entsprechend ausgebildete Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 können nach Implementierung einer Basis-Bolus-(funktionellen) Insulintherapie unterschiedliche Kohlenhydrate und Kohlenhydratmengen mit entsprechendem präprandialen Insulindosen versehen [Delahanty et al., 1993, EK Ib; Donaghue et al., 2000, EK Ib; Georgopoulos et al., 1998, EK Ib; Kulkarni et al., 1998, EK Ib; Schmidt et al., 1994, EK Ib].

Das Thema „Ernährung“ wird in einer separaten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich behandelt.

4. Therapien in Sondersituationen

4.1 Operationen

Operationen unterbrechen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die übliche Routine der Insulintherapie durch den mit der Operation assoziierten Postaggressionsstoffwechsel, erhöhen die Gefahr peri- und postoperativer Komplikationen durch Begleit- und Folgekrankheiten und durch ein eventuell erhöhtes Infektionsrisiko. Dementsprechend ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit (Anästhesist - Chirurg - Diabetologe) erforderlich.

Grundsätzlich bedingt die katabole Stoffwechselsituation des Postaggressionsstoffwechsels einen Anstieg der kontrainsulären Hormone und damit eine Insulinresistenz [Thorell et al., 1999, EK IIb]. Ihre Überwindung bedarf einer erhöhten Insulindosis sowie einer ausreichenden Flüssigkeitssubstitution, um Akutkomplikationen wie Ketoazidose oder eine

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

hyperglykämisch-hyperosmolare Entgleisung zu verhindern. Zudem ist auf die Vermeidung von Hypoglykämien zu achten.

Operationsrisiken

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

Besondere Risiken können sich ergeben bei Bestehen diabetesassoziierter Folgekrankheiten wie:

- koronare Herzkrankheit, die sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vorzeitig manifestieren kann und mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko einhergeht [Burgos et al., 1989, EK III; Latson et al., 1994, EK III]
- orthostatischer Blutdruckabfall infolge einer autonomen Neuropathie
- erhöhtes Aspirationsrisiko infolge einer diabetischen Gastroparese [Ishihara et al., 1994, EK III]
- erhöhtes Druckulkusrisiko durch eine periphere sensorische Neuropathie.

Oder durch Stoffwechselentgleisung infolge präoperativ überhöhter Blutglukosewerte mit und ohne Ketoazidose [Golden et al., 1999, EK III].

Elektive Eingriffe

Präoperativ ist eine optimale Diabetes-Einstellung anzustreben, aber Nüchternblutglukose auf mindestens <180 mg/dl (10 mmol/l) und postprandial <230 mg/dl (12,8 mmol/l). Bei schlechterer Stoffwechsel-Einstellung ist eine Verschiebung des Operationstermins zu empfehlen. Postoperativ gibt es Hinweise auch von Personen ohne Diabetes mellitus, dass bei beatmeten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen eine normnahe Blutglukoseeinstellung sich günstig auf die Mortalität auswirken [van den Berghe et al., 2001 EK 1b].

Dringliche Operationsindikation

Präoperativ sind die Bestimmung von Glukose, Elektrolyten und Nierenretentionswerten im Serum sowie Blutgasanalysewerte und möglichst ein Urinstatus erforderlich. Falls möglich, ist immer die präoperative Korrektur von Hyperglykämie, Ketoazidose und einer Elektrolytentgleisung anzustreben.

Perioperative Therapie

Grundsätzliches

Beibehaltung der üblichen Ernährung und Insulintherapie bis zum Tage vor der Operation. Die Insulintherapie während der Operation richtet sich nach der Schwere der Operation:

Kurzdauernde unkomplizierte Operation (inkl. diagnostische Eingriffe)

- Präoperativ kein Frühstück
- Bei Basis/Bolustherapie nur die übliche Basalinsulin-Dosis injizieren, bei konventioneller Therapie 50 % der üblichen Dosis als Verzögerungsinsulin
- Vor, während und nach der Operation 5 % Glukose i.v.
- Blutglukosekontrollen stündlich; falls erforderlich, Normalinsulin zur Korrektur hoher Blutglukosewerte
- Vor der ersten Mahlzeit Wiederaufnahme der s.c. Insulintherapie [Christiansen et al., 1988, EK Ib; Raucoules-Aime et al., 1995, EK III].

Langdauernde komplizierte Operation mit anschließender parenteraler Ernährung für mehrere Tage:

Am Operationstag beim Erwachsenen Glukose-Insulin-Kalium-(GIK-)Infusion:
500 ml Glukose 10 %
+ 10 mmol KCl
+ 16 E Normalinsulin
(bei BMI > 30 kg/m²: 20 E)
mit 84 ml/h intravenös verabreichen (2,7 – 3,36 E/h)

Kontrollen:

- Blutglukosekontrolle intraoperativ stündlich, postoperativ alle 2 - 4 h
- engmaschige Kontrollen von Natrium und Kalium im Serum

Dosisanpassung:

- bei Blutglukose-Anstieg um >50 mg/dl (2,8 mmol/l) oder bei Blutglukosekonzentrationen >200 mg/dl (11,2 mmol/l) die Insulininfusion um 20%/h steigern
- bei Blutglukose-Abfall auf <100 mg/dl (5,6 mmol/l) die Insulinmenge um 20%/h reduzieren
- Fortsetzung bis eine Stunde nach erster regulärer Mahlzeit; unmittelbar vorher Wiederaufnahme der s.c. Insulintherapie, da sonst bei Absetzen der Infusion kein Insulindepot vorhanden ist und somit das Risiko eines sehr raschen Blutglukose-Anstiegs besteht [Christiansen et al., 1988, EK Ib; Furnary et al., 1999, EK IIa; Husband et al., 1986, EK IIb; Kaufman et al., 1996, EK III; Meyers et al., 1986, EK IIa; Taitelman et al., 1977, EK Ib].

4.2 Schwangerschaft

Die Schwangerschaft bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 birgt erhebliche Risiken für Mutter und Kind. In epidemiologischen Studien fanden sich eine ca. 5-fach erhöhte perinatale Mortalität, ca. 8mal häufiger größere kongenitale Malformationen (MCM), 3mal häufiger Makrosomien und Aborte sowie eine 6mal höhere Sectiorate bei Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zur allgemeinen Population. Zusätzlich muß mit einer Verschlechterung vorbestehender diabetischer Folgekrankheiten, einem höheren Risiko für Präeklampsie, mit Entbindungskomplikationen und Entwicklungsstörungen der Neugeborenen gerechnet werden [Casson et al., 1997; Hawthorne et al., 1997; Mills et al., 1988].

Durch eine intensivierete Betreuung in der Schwangerschaft können die maternalen und fetalen Komplikationen deutlich reduziert und an jene stoffwechsellnormaler Schwangerschaften angenähert werden [Suhonen et al., 2000, EK III].

Frauen mit Kinderwunsch oder der Möglichkeit einer spontanen Konzeption sollten daher präkonzeptionell gut eingestellt sein, wobei eine zu niedrige Stoffwechseleinstellung perikonzeptionell ebenfalls die Abortrate erhöht. Ein Ausgang ohne Fehlbildung oder Tod des Kindes perinatal und neonatal kann bei einem HbA_{1c} < 7% vor und während der gesamten Schwangerschaft angenommen werden. Die Einstellung ist generell als intensivierete Therapie mittels Mehrfach-Injektionen oder mit einer programmierbaren Insulinpumpe durchzuführen. Die präkonzeptionelle Einstellung sollte mit Humaninsulin erfolgen und in der Schwangerschaft mit diesem Insulin fortgeführt werden.

Die Zielwerte für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen in der Schwangerschaft zur Prävention der o.g. Komplikationen im unteren Normalbereich und sind auch postprandial [Parfitt et al., 1992; Combs et al., 1992] definiert (Tab. 10).

Tabelle 10: Metabolische Zielwerte für Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 in der Schwangerschaft

HbA _{1c}	Nüchtern- Blutglukose	Postprandial	
		1 h nach Beginn der Mahlzeit	2 h nach Beginn der Mahlzeit
bis 6%*	bis 90 mg/dl bis 5 mmol/l	< 140 mg/dl < 7,8 mmol/l	< 120 mg/dl < 6,7 mmol/dl

* Ausgehend von einer Obergrenze des Normalbereiches von 6,3%

Diese Zielwerte müssen bei schweren Hypoglykämien oder einer vorbestehenden Retinopathie der Mutter in einer Risikoabwägung für Mutter und Kind nach oben korrigiert werden. Regelmäßige ophthalmologische Kontrollen sind erforderlich: Wenn möglich sollte die augenärztliche Untersuchung vor der geplanten Konzeption stattfinden, ansonsten sofort bei Erstdiagnose und anschließend alle 3 Monate präpartal. Bei bestehender diabetischer Retinopathie sind monatliche Kontrolluntersuchungen erforderlich [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie, 2000].

Bei (prä-)proliferativen, nicht aber bei nichtproliferativen Augenhintergrundsveränderungen muß wegen der Gefahr einer Fundusverschlechterung der Zielbereichskonflikt (Mutter vs. Kind) nach Aufklärung der Schwangeren mit ihr gemeinsam entschieden werden: Möglich wäre eine mäßige Anhebung des Blutglukosezielbereiches bis zum Abschluss einer auffälligen ophthalmologischen Intervention oder der Gravidität [Raychaudhuri et al., 2000].

Betreuung: Ein Arzt, der die Insulintherapie diabetischer Schwangerer betreut, sollte über eine ausreichende Erfahrung verfügen. Diese ist anzunehmen, wenn die Einrichtung/ Praxis mindestens 10 Typ 1 diabetische Schwangere pro Jahr betreut [Vaarasmaki et al., 2000].

Das Thema „Schwangerschaft“ wird in einer separaten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich behandelt.

4.3 Körperliche Belastung/Sport

Patienten mit Diabetes Typ 1 können wie Gesunde Sport betreiben.

Erforderliche Voruntersuchungen sind: Blutdruck, Herz, Augen und Nieren [American College of Sports, 1997, EK IV; Hu et al., 2001, EK IIb; Mittleman et al., 1993, EK IV]. Halbmaximale Leistung ist die ökonomischste und effizienteste Form des Trainings.

Cave:

- Bei Diabetes-Folgeerkrankungen ist die obere systolische Blutdruckgrenze 200 mmHg [Anonymous American College of Sports, 1997, EK IV]
- Bei insulinisierten Diabetikern ist während körperlicher Belastung bei Ausgangsblutglukose < 250 mg/dl (13,9 mmol/l) mit einem deutlichen Blutglukoseabfall zu rechnen [Berger et al., 1977, EK IIa; Gudat et al., 1998, EK Ib; Schmölling et al., 1990, EK IIa]
- Bei aktuellem Insulinmangel sind hingegen ein paradoxer Blutglukoseanstieg und eine Ketonämie möglich (kombinierter Glukagon- und Katecholamin-Effekt). Langfristig ist durch Sport eine stabilere Blutglukoseeinstellung erreichbar [EDIC, 1999, EK III].

Therapeutische Maßnahmen bei Sport und körperlicher Belastung

Bei Blutglukosewerten >250 mg/dl (17 mmol/l) sollte nicht mit Sport oder vermehrter körperlicher Belastung begonnen werden, da schwere Stoffwechsellentgleisungen möglich sind [Berger et al., 1977, EK IIa]. Es sollte erst der Blutglukosewert korrigiert und das Absinken der Blutglukose unter die genannten Werte abgewartet werden.

Bei normnahen Blutglukoseausgangswerten sind beim Erwachsenen vor Sport oder einer körperlichen Belastung folgende Maßnahmen zweckmäßig:

- Insulindosis reduzieren (erfordert Vorausplanung der körperlichen Aktivität) oder zusätzlich schnell resorbierbare Kohlenhydrate zu sich nehmen
- Für die Hypoglykämieprophylaxe gelten folgende Richtwerte:
- 1 h halbmaximale Belastung unabhängig von der Tageszeit 30 - 40 g Glukoseäquivalent (3 - 4 Kohlenhydratportionen) ODER

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

- Insulindosisreduktion: -1 E kurz oder sehr kurz wirkendes Insulin je 20 min. Sport. In der Regel muß die Insulindosis morgens etwas stärker reduziert werden als abends [Schmülling et al., 1990, EK IIa; Sonnenberg et al., 1990, EK IIa].

Ausdauerbelastungen

- Bei geplanten Ausdauerbelastungen (etwa 30 % der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit), Insulindosisreduktion um 2 E/h oder belastungsabhängig bis zu 60% der Insulintagesdosis
- Alternativ zusätzliche Zufuhr von 20 - 30 g (2 - 3 Kohlenhydratportionen) gut resorbierbarer Kohlenhydrate pro Stunde Sport (z.B. Skifahren) [Schmülling et al., 1990, EK IIa; Soo et al., 1996, EK IIa]
- Hypoglykämien nach Ausdauerbelastungen sind belastungsabhängig möglich (z.B. nach anstrengender Bergwanderung). Zur Prophylaxe zusätzliche Zufuhr von 20 - 30 g langsam resorbierbarer Kohlenhydrate abends plus nächtliche Blutglukosekontrollen (z.B. 0.00 h, 03.00 früh) [Schmülling et al., 1990, EK IIa; Sonnenberg et al., 1990, EK IIa]

Nach erschöpfender körperlicher Belastung kann es auch zu einem protrahierten Blutglukoseanstieg kommen [Böhmer et al., 1989, EK II a].

4.4 Reisen

- Durch den Diabetes selbst unterliegen Typ-1-Diabetiker keinen nennenswerten Beschränkungen bezüglich Reiseaktivität und Zielen. Einschränkungen ergeben sich allenfalls durch Folgeerkrankungen.
- Vorherige Beratung und auf die Diabetes-Behandlung ausgerichtete Planung der Reise sind sinnvoll
- Analog zu anderen Reisevorbereitungen ist die Vorbereitung anhand einer Check-Liste zweckmäßig und je nach Reiseziel individuell zu überprüfen und zu ergänzen [Dewey et al., 1999, EK IV; Pfohl et al., 2001, EK IV; Sane et al., 1990, EK III].

Grundsätzlich

- Insulin, Pen bzw. Spritzen und Nadeln, Blutglukose- und Urinmeßstreifen, Diabetes-Tagebuch, Diabetiker-Ausweis in Landessprache und Glukagon-Ampullen stets griffbereit, d.h. im Handgepäck, insbesondere bei Flugreisen.
- Bei Auslandsreisen mit feststehendem Reiseziel vor Antritt der Reise Informationen über die Möglichkeit der medizinischen Versorgung im Zielland einholen [Driessen et al., 1999, EK III].
- Kohlenhydratreserven im Sinne von „Not-Kohlenhydraten“ mitführen [Pfohl et al., 2001, EK IV; Schmülling et al., 1995, EK IIa].

Verkehrsmittel

Die Wahl des Verkehrsmittels ist allenfalls durch Folgeerkrankungen eingeschränkt, nicht durch den Diabetes an sich.

Autoreisen:

Bei Urlaubsreisen mit dem Auto sind die üblichen Hinweise und Regeln zu beachten: regelmäßige Blutglukosetestung vor und auch während längerer Fahrten, da bereits leichte Hypoglykämien zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Fahrverhaltens führen können [Clarke et al., 1999, EK IIb].

Bahnreisen:

Bahnreisen bieten keine Probleme, wenn regelmäßige Blutglukosekontrollen, Insulin- und Nahrungszufuhr gewährleistet sind.

Flugreisen:

- Kontraindikationen gegen eine Flugreise bestehen allenfalls durch schwere Diabetesfolge- oder -begleiterkrankungen (vor allem kardiovaskuläre Komplikationen).
- Bei Langstreckenflügen neben allgemeiner Thromboembolie-Prophylaxe gezielte Anpassung der Diabetes-Therapie (s.u.). Diabetes-Utensilien (s.o.) im Handgepäck mit sich führen.

Langstreckenflüge über mehrere Zeitzonen:

Nach dem Westen: Verlängerung des Tages

Nach dem Osten: Verkürzung des Tages

Detaillierte Anpassung der Insulintherapie an den Flugplan

- Generell ist es empfehlenswert, bis zum Erreichen des Zielortes die gewohnte Zeitzonenzzeit beizubehalten
- Nach Eintreffen am Zielort Uhr auf die Ortszeit umstellen und den Tagesablauf von Anfang an die neue Ortszeit anpassen
- In den ersten Nächten nach dem Eintreffen am Zielort deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko, daher nächtliche Blutglukosekontrollen.

Westflug

- Bis zu 4 Stunden: Zeitzonenverschiebung mit kurzwirksamen Insulinpräparaten ausgleichen (prandiales Insulin)
- Über 4 Stunden: Zusätzliche Basalinsulingabe zwischenschalten (ca. 1 E je Stunde Zeitverschiebung bei mittlerem Insulinbedarf)

Ostflug

Basalinsulin-Halbtagesdosis um 50% je 6 h Zeitverschiebung reduzieren. Prandiales Insulin unverändert beibehalten [Pfohl et al., 2001, EK IV; Sane et al., 1990, EK III; Schmülling et al., 1995, EK IIa].

5. Weitere Therapieformen

Screening, Immunintervention und Immunprävention

Screening, Immunintervention und Immunpräventionsversuche bei Diabetes mellitus Typ 1 sind derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Studien. Die bisher abgeschlossenen Studien bei Personen mit Prä-Typ 1 Diabetes haben bisher keine Verzögerung der Manifestation der Erkrankung ergeben [Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group, 2002; Gale et al., 2004; Chaillous et al., 2000, EK Ib; Coutant et al., 1998, EK Ib]. Immuninterventionen zum Zeitpunkt der Manifestation des Typ 1 Diabetes sind Gegenstand der klinisch-experimentellen Forschung und dürfen außerhalb von Studien nicht zur Anwendung kommen [Herold et al., 2005 EK 1b; Keymeulen et al., 2005, EK Ib; Raz et al., 2001, EK Ib]

Pankreastransplantation

Bei Patienten mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz ist eine Nierenersatztherapie notwendig. Falls eine Nierentransplantation geplant und möglich ist, sollte bereits vor Nierentransplantation an eine kombinierte Transplantation von Niere und Pankreas gedacht werden, wenn die Kontraindikationen sorgfältig überprüft wurden. Eine Pankreastransplantation nach einer Nierentransplantation (Nierenlebendspende) ist eine wichtige Therapieoption. Die alleinige Pankreastransplantation ist nur in seltenen Fällen eines extrem instabilen Diabetes mellitus (Brittle-Diabetes), bei schweren Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen und einer klinisch relevanten gesicherten subkutanen Insulinresistenz indiziert [Robertson, 1992; Landgraf, 1996; Robertson et al., 1998]. Es gibt inzwischen eine Vielzahl von prospektiven Studien, die nicht nur eine Senkung der Morbidität, sondern auch der Mortalität nach kombinierter Nieren-/Pankreastransplantation belegen [Landgraf et al., 2003].

Inselzelltransplantation

noch im experimentellen Stadium

- mit neuem, steroidfreien Immunsuppressionsprotokoll beträgt die Rate an insulinunabhängigen Fällen nach 1 Jahr zwar 80%, nach 3 und 5 Jahren jedoch nur noch 20% und 10% [Ryan et al., 2005, EK IIa]
- vorerst nur im Rahmen von Studien an wenigen Zentren [Angelico et al., 1999; Brooks-Worrell et al., 2000, EK IIb].

6. Besonderheiten

6.1 Insulintherapie bei pankreoprivem Diabetes

Diabetes mellitus kann sich als Spätkomplikation einer chronischen Pankreatitis oder nach Pankreatektomie entwickeln. Diese Patienten sind potentiell hypoglykämiegefährdeter und ketoseresistenter als Typ-1-Diabetiker. Bei Neigung zu Hypoglykämien sollte eine Basis-Bolus-Therapie mit NPH-Insulin nur zur Nacht angestrebt werden. Bei postprandialen Blutzuckerabfall könnte unzureichende (zu gering dosierte) Pankreas- Enzymsubstitution ursächlich sein, die als Maldigestion mit Durchfall und Fettstuhl klinisch imponieren kann. Ein Versuch mit Dosiserhöhung der Enzymgabe ist schon bei Verdacht gerechtfertigt.

6.2 Insulintherapie bei (prä-)proliferativer Retinopathie

Bei fortgeschrittener Retinopathie kann eine zu schnelle Blutglukosenormalisierung eine transiente oder permanente Verschlimmerung der Retinopathie induzieren. Die DCCT-Studie hat zwar keine Vorteile einer langsamen Absenkung auf den Zielbereich beschrieben, dennoch sollte über 6 Monate die Blutglukose vorsichtig unter Vermeidung von Hypoglykämien und engmaschiger ophthalmologischer Kontrolle schrittweise auf den Zielbereich abgesenkt werden. Hat eine allfällig nötige ophthalmologische Intervention die Retinopathie stabilisiert, so kann die Blutglukose auf den Zielbereich abgesenkt werden.

Dass Thema „Retinopathie“ wird in einer separaten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich behandelt.

6.3 Insulintherapie bei diabetischer Nephropathie

Bei diabetischer Nephropathie vermindert sich mit einsetzender interstitieller Beteiligung (ansteigendem Kreatinin) die Insulin-clearance und damit auch der Insulinbedarf (längere Halbwertszeit der eingesetzten Insuline!). Dies gilt sowohl für den basalen als auch für den prandialen Insulinbedarf, so daß sogar mit einem ausschließlich essensbezogenen Insulinersatz (prandial) mit Normalinsulin eine gute Glukoseeinstellung erreicht werden kann.

Dass Thema „Nephropathie“ wird in einer separaten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich behandelt.

6.4 Insulintherapie bei diabetischer Gastroparese

Bei Gastroparese kommt es zu einer verlängerten und z.T. unterschiedlich schnellen Magenentleerung und damit auch zu einer irregulären Kohlenhydratanflutung.

Es besteht eine erhöhte Gefahr postprandialer Hypoglykämien sowie ungeklärter Hyperglykämien mit dem Ergebnis einer sehr instabilen Stoffwechsellage. Dementsprechend sind folgende Maßnahmen zu prüfen:

- Reduktion des Spritz-Eß-Abstandes oder Insulininjektion erst nach der Mahlzeit
- Leicht resorbierbare Kohlenhydrate zu Beginn der Mahlzeit
- Pharmakologische Förderung der Magenentleerung
- Empirische Programmierung einer Insulinpumpe

Das Thema „Neuropathie“ wird in einer separaten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft ausführlich behandelt.

7. Diabetesassoziierte Notfälle

[Althoff et al., 2000, EK IV; Waldhäusl, Gries, 1996, EK IV; ISPAD, 2000, EK IV]

Notfälle bei Diabetes mellitus Typ 1 sind:

- die schwere Ketoazidose (Ursache: Insulinmangel)
- das Coma diabeticum (Ursache: absoluter/hochgradiger Insulinmangel)
- die ausgeprägte/schwere Hypoglykämie (Ursache: Insulinüberdosierung, relativ oder absolut)

7.1 Ketoazidose/Coma diabeticum

Ketoazidose und Coma diabeticum sind Ausdruck eines ausgeprägten Insulinmangels. Der Übergang von einer schweren Ketoazidose (Erwachsene: Präcoma - Blutglukose $\gg \geq ?$ 300 mg/dl (16,7 mmol/l), BE -20 mmol/l, Standardbikarbonat <15 mmol/l, Betahydroxybutyrat $\gg 3,0$ mmol/l, pH $<< 7,3$ Ketonurie; Erbrechen und eingeschränktes Bewußtsein) in ein Coma diabeticum ist graduell und abhängig vom Ausmaß des Anstieges der Serumsmolalität. Wesentliche Symptome sind:

Dehydratation (trockene Mundhöhle, abhebbare Hautfalten, Muskelkrämpfe [Waden, Pseudoperitonitis diabetica], weiche Bulbi)

- Polyurie (primär)
- Oligo-Anurie (sekundär)
- Flüssigkeitsverlust (bis 15% des Körpergewichtes, Blutdruckabfall)
- Elektrolytverlust (Natrium 500 mmol, Kalium 500 mmol, Phosphat 100 mmol)
- gerötete Haut (Vasodilatation), Azetongeruch, Fußmaulsche Atmung
- neurologische Ausfälle, verminderter Muskeltonus und herabgesetzte Reflexe; Bewusstseinsbeschränkung, Koma

Hauptziele der Therapie sind ein adäquater Flüssigkeits- und Elektrolytersatz sowie begleitend eine ausreichende Insulinsubstitution. Zu beachten ist, daß die Insulinempfindlichkeit mit fortschreitendem Flüssigkeitsersatz zu- und dementsprechend der Insulinbedarf je Zeiteinheit abnimmt. Wichtig ist die langsame Normalisierung des Stoffwechsels, da ein zu rascher Blutglukoseabfall (>3 mmol/l bzw. 54 mg/dl/h) ein Dysäquilibrium-Syndrom auslösen kann.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Richtlinien für die Therapie von schwerer Ketoazidose/Coma diabeticum

Behandlung grundsätzlich im Krankenhaus, nur bei zu langem Transportweg ambulant mit Therapie beginnen. Bei Bewusstlosigkeit (Coma diabeticum) zweckmäßigerweise Therapie auf einer internistischen Intensivstation.

Erforderlich sind ein adäquater Flüssigkeits- und Elektrolytersatz (physiologische Kochsalzlösung mit Kaliumzusatz [20 mmol/l, bei Serumkalium $\leq 3,3$ mmol/l: 40 mmol/l]). Therapieziel ist eine langsame Normalisierung von Blutglukose und Osmolalität über 48 Stunden. Auf eine ausreichende Kaliumsubstitution (20 mmol/l Infusionslösung) ist zu achten. Bei Oligo-Anurie ist ein Zentralvenenkatheter zu legen, bei Hyperosmolalität (Plasmaosmolalität >320 mosmol/kg Wasser) ist eine hypoosmolale Vollelektrolytlösung statt physiologischer Kochsalzlösung in Betracht zu ziehen.

Bei Erwachsenen zu veranlassende Maßnahmen

[Foster et al., 1983, EK Ia; Kitabchi et al., 1988, EK IV; Waldhäusl et al., 1979, EK IIa;]

a) Flüssigkeitersatz

Normale Harnproduktion
Physiologische Kochsalzlösung

◀ ZVD (cm H₂O) ▶

0
0-3
4-8
9-12
>12

Oligo-Anurie
Hypotone Elektrolytlösung
oder halbphysiologische Kochsalzlösung

◀ Infusionsrate (ml/h) ▶

1000
500
250
100
0

Bei Oligo-Anurie ist bezüglich des Elektrolytersatzes auf einen Na⁺/Cl⁻-Quotienten von 1,4 zu achten [Foster et al., 1983, EK IV].

b) Insulinersatz (anfangs wegen Resorptionsstörung nie subkutan):

Initialbolus 10 – 20 E i.v. plus Insulininfusion 6 E/h (0,1 E/kg Körpergewicht) bis zur Beherrschung der Ketoazidose und Absenken der Blutglukose auf 14 mmol/l (250 mg/dl); dann Umstellen auf 5%ige Glukoselösung i.v. und/ oder orale Ernährung sowie bei pH $>7,2$ auch auf subkutane Insulintherapie [Kitabchi et al., 1976, EK Ib].

c) Da die Ketoazidose mit Einsetzen der Insulinwirkung spontan abklingt, ist eine Bikarbonatmedikation (Bedarf: Körpergewicht x 0,3 x negativer Basenüberschuss, d.s. ca. 50 mmol Natriumbikarbonat) nur bei pH $<7,0$ indiziert.

d) Kontrollparameter (2-bis 3-stündlich): Blutglukose, Serum, Kalium, Natrium, pH und Osmolalität während des ersten Tages. Dokumentation der kumulativen Flüssigkeitsbilanz.

e) Individuelle Zusatzmaßnahmen: Dokumentation des Koma-Score. Magensonde bei Gastroparese, Blasenkatheterisierung, Behandlung komauslösender Begleiterkrankungen (Infektionen).

f) Später: Nach Beherrschung von Ketoazidose/Coma diabeticum strukturierte Ausbildung des Patienten zur Vermeidung eines Rezidivs [Hirsch et al., 1990, EK IV].

Hyperosmolales Coma diabeticum

Bei dem hyperosmolalen Coma diabeticum handelt es sich um die nicht-ketoazidotische Sonderform des Coma diabeticum, die sich meist bei alten Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit extremer Hyperglykämie, Hybernatriämie und höchstgradiger Dehydratation findet. Die Therapie folgt dem oben angegebenen Protokoll, beachtet aber einen langsamen hypotonen Flüssigkeitsersatz mit 0,45%iger Kochsalzlösung bei niedriger Insulinsubstitution (ca. 50% der unter 8.1.b. angegebenen Menge).

7.2 Hypoglykämie

[Federlin, 1996, EK IV]

Definition: Blutglukose <50 mg/dl (2,8 mmol/l). Ein derartiger Blutglukoseabfall ist bei Diabetes mellitus Typ 1 stets die Folge einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung. Ursachen sind [Cox et al., 2001; Fanelli et al., 1995; Hepburn et al., 1991]

- zu wenig Kohlenhydrate (Verschieben oder Weglassen von Mahlzeiten)
- eine Insulinüberdosierung, versehentliche Doppelinjektion
- falsche Injektionstechnik, versehentliche i.m. oder i.v. Injektion
- körperliche Belastung bei unveränderter Insulindosierung
- eine erhöhte Insulinempfindlichkeit (Leber-, Nebennierenrinden-, Hypophyseninsuffizienz)
- vorangegangener Alkoholkonsum [Kerr et al., 1990, EK Ib; Meeking et al., 1997, EK IIb]

Die subjektiv wahrgenommene Häufigkeit von Hypoglykämien beträgt bei konventioneller Insulintherapie 2 bis 3/Woche und ist u.a. eine Funktion der angestrebten therapeutischen Blutglukosekonzentration. Hypoglykämien sind daher umso häufiger, je tiefer/normaler der Blutglukosezielbereich angesetzt wird. Symptome der Hypoglykämie sind charakterisiert durch eine

► adrenerge Reaktion

- Schweißausbruch
- Herzklopfen
- Ängstlichkeit

► neuroglykopenische Reaktion

leicht

- Gedankenflucht
- Logorrhoe
- Wortfindungsstörungen
- Hunger
- Reizbarkeit
- Doppelbilder und andere Sehstörungen
- Kopfschmerzen

schwer (Fremdhilfe erforderlich: Glukose i.v. oder Glukagoninjektion s.c./i.m.)

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

- Bewußtseins- und Handlungseinschränkung
- Bewußtlosigkeit
- Krämpfe

Als Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (Hypoglycaemia unawareness) wird das Fehlen jeglicher Symptome selbst bei Blutglukosewerten <30 mg/dl (1,7 mmol/l) bezeichnet. Dieser Zustand kann unmittelbar und ohne Vorwarnung in Bewusstlosigkeit übergehen [Cranston et al., 1994, EK IIb; Kramer et al., 1998]. Das Phänomen ist als Anpassung des Körpers an eine Dauerhypoglykämie oder immer wiederkehrende Unterzuckerungen [Austin et al., 1999, EK III; Howorka et al., 2000, EK III] aufzufassen und findet sich in gleicher Weise auch bei Insulinomträgern.

Eine Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung kann durch erneute Schulung, spezielles Wahrnehmungstraining und/ oder die konsequente Vermeidung von Hypoglykämien über einen Zeitraum von mehreren Monaten erreicht werden [Cox et al., 2001, EK III].

Therapie der Hypoglykämie

► bei ansprechbaren Patienten

- Blutglukose 50 - 60 mg/dl (2,8 - 3,3 mmol/l) : 20 g Glukose (z.B. 200 ml Fruchtsaft), bei <50 mg/dl ($< 2,8$ mmol/l): 30 g Glukose

► bei Bewusstlosigkeit

- Arzt: 20%ige Glukose parenteral (i.v.), langsam verabreichen (100 bis 200 ml)
- Angehörige: alternativ Glukagon (1 mg) i.m. [CAVE: Erbrechen und Aspirationsgefahr]

7.3 Fieberhafte Erkrankungen

Jede Infektionskrankheit vermindert die Insulinempfindlichkeit der Zielgewebe und erhöht damit den Insulinbedarf. Der Patient ist dementsprechend dahingehend auszubilden, im Falle einer akuten Erkrankung, bei sonst noch normaler Nahrungsaufnahme, die Insulindosis um 30 bis 50% bei gleichzeitig erhöhter Blutglukoseselbstkontrollfrequenz anzuheben.

Ist der Patient nicht in der Lage zu essen, oder bei Erbrechen, so sind zur Sicherstellung des täglichen Insulinmindestbedarfs bei fehlender Nahrungsaufnahme 50% der üblichen Tagesinsulindosis, am besten in Form der zweimaligen Injektion eines Langzeitinsulins (z. B. 2 x 12 E im Abstand von 12 h), zu verabreichen. Alternativ ist bei Basis-Bolus-Therapie die Basalinsulinisierung unverändert beizubehalten, um auf diese Weise der Entstehung eines Coma diabeticum vorzubeugen. Erhöhte Blutglukosewerte werden nach der individuell ermittelten Korrekturregel durch Gabe eines schnellwirkenden Insulins ausgeglichen. Bei Blutglukosewerten über 250 mg/dl (13,9 mmol/l) sind die Ketonkörper im Urin zu kontrollieren. Bei Blutglukosewerten über 300 mg/dl (16,7 mmol/l) und 2- bis 3-fach positiven Ketonkörpern im Urin ist von einer Ketoazidose und einem drohenden Coma diabeticum auszugehen (siehe Punkt 7.1 in dieser Leitlinie).

8. Kontrollen in der Behandlung

8.1 Vierteljährliche Kontrollen

- HbA_{1c}, Blutdruck, Spritzstellen
- Tagebuch: Besprechung der (meist) präprandialen Blutglukose-Selbstmessungen und Insulinanpassungen.
- Bei Blutglukosewerten und HbA_{1c} im Zielbereich keine Kontrolle postprandialer Blutglukosewerte erforderlich.
- Bei präprandialer Blutglukose und HbA_{1c} oberhalb des Zielbereiches: Anpassung der Insulintherapie (Dosissteigerung).
- Präprandiale Blutglukosewerte im Zielbereich und HbA_{1c}-Werte oberhalb des Zielbereiches: Meßtechniken evaluieren und ggf. kurzfristige Kontrolle der postprandialen Blutglukose mit den entsprechenden Anpassungen (Spritz-Ess-Abstand, Berücksichtigung der Insulinkinetik, Änderung des Insulinpräparates, nicht aber der Insulindosis).

8.2 Jährliche Kontrollen:

- Bei guter Stoffwechseleinstellung und wenn keine Folge- oder Begleiterkrankungen vorliegen:
- Mikroalbuminurie (nach 5 Jahren Diabetesdauer, bei Kindern ab dem 11. Lebensjahr: konsekutiv 3 x oder alternativ vierteljährlich 1 x)
- Kreatinin
- Augenkontrolle
- Neuropathie-Screening
- „Diabetische Fußkontrolle“
- Herz-Kreislaufsystem
- Blutlipide: Cholesterin*, LDL-/HDL-Cholesterin* und Triglyzeride
- [Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie, 2000; Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie, 2000].

* Prof. Dr. U.A. Müller besteht auf Hinweis, das er Cholesterin aus der Leitlinie gestrichen haben will, die anderen anwesenden Kommissionsmitglieder sind jedoch dagegen

Literaturverzeichnis

Althoff PH, Mehnert H: Akute Komplikationen. In: Mehnert H, Schöffling K, Standl E, Usadel KH (Hrg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. G.Thieme, Stuttgart (2000) 384-417.

Evidenzklasse IV

Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L et al: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Diabetes 46 (1997) 265-270

Angelico MC, Alejandro R, Nery J, Webb M, Bottino R, Kong SS et al: Transplantation of islets of Langerhans in patients with insulin-requiring diabetes mellitus undergoing orthotopic liver transplantation - the Miami experience. J Mol Med 77 (1999) 144-147

American College of Sports Medicine and American Diabetes Association joint position statement: Diabetes mellitus and exercise. Med Sci Sports Exerc 29 (1997) i-vi.

Evidenzklasse IV

Austin EJ, Deary IJ: Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. Diabetes Care 22 (1999) 1273-1277. Evidenzklasse III

Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, Drost H, Kley HK, Muller WA, Wiegelmann W, Zimmerman-Telschow H, Gries FA, Kruskemper HL, Zimmermann H: Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. Diabetologia 13 (1977) 355-365. Evidenzklasse IIa

Berger M, Mühlhauser I: Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. Diabet Med 12 (1995) 201-208. Evidenzklasse IV

Bernstein RK: The glucograft method for normalizing blood sugar. Crown, New York. Diabetes (1981)

Bischof M, Krssak M, Krebs M, Bernroider E, Stingl H, Waldhäusl W, Roden M: Effects of short-term improvement of insulin treatment and glycemia on hepatic glycogen metabolism in type 1 diabetes. Diabetes 50 (2001) 392-398. Evidenzklasse Ib

Bjorgaas M, Sand T, Vik T, Jorde R: Quantitativ EEG during controlled hypoglycemia in diabetic and non-diabetic children. Diabet Med 15 (1998) 30-37

Bode BW, Strange P: Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 24 (2001) 69-72. Evidenzklasse Ib

Böhmer K, Renner R, Hepp KD, Landgraf R: Protracted blood sugar increase in type 1 diabetics after brief but exhausting muscular exercise. Dtsch Med Wochenschr 114 (21) (1989) 821-824. Evidenzklasse IIa

Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA: Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia 42 (1999) 1151-1167

Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I: Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. Diabetologia 40 (1997) 926-932. Evidenzklasse IIb

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Bott U, Jörgens V, Grüsser M, Bender R, Mühlhauser I, Berger M: Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in an intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med* 11 (1994) 362-371. Evidenzklasse IIa

Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M: Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 21 (1998) 757-769

Bradley C (1999) The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ): change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care*, 22, 3, 530-2

Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R (1999) The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res*;8:79-91

Braun D, Unger H, Henrichs HR: Insulinpumpentherapie bei Diabetes mellitus: Verlauf, Ergebnis und Komplikationen bei kontinuierlicher subcutaner Insulin-Infusion (CSII) seit 1981. *Akt Endokr Stoffwechsel* 12 (1991) 195-202

Brooks-Worrell BM, Peterson KP, Peterson CM, Palmer JP, Jovanovic L: Reactivation of type 1 diabetes in patients receiving human fetal pancreatic tissue transplants without immunosuppression. *Transplantation* 69 (2000) 166-172. Evidenzklasse IIb

Casson, Clarke, Howard et al: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic woman: results of a five year population cohort study. *Brit Med J* 415 (1997) 275-278

Chaillous L, Lefebvre H, Thivolet C, Boitard C, Lahlou N, Atlan-Gepner C et al: Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabete Insuline Orale group. Lancet* 356 (2000) 545-549. Evidenzklasse Ib

Chaturvedi N, Jarrett J, Shipley MJ, Fuller JH: Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from the Whitehall Study and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Brit Med J* 316 (1998) 100-105

Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH: The relationship between socioeconomic status and diabetes control and complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 19 (1996) 423-430. Evidenzklasse IIb

Christiansen JS: Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1 (1978) 146-149. Evidenzklasse IIb

Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, Knudsen L, Alberti KG, Hermansen K: Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* 43 (1988) 533-537. Evidenzklasse Ib

Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev B: Hypoglycemia and the decision to drive a motor vehicle by persons with diabetes. *JAMA* 282 (1999) 750-754. Evidenzklasse IIb

Colquitt, J., Royle, P., and Waugh, N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med.* 20, 863-6, 863-6. 2003; , Evidenzklasse Ia

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Combs, Gunderson, Kitzmiller et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial blood glucose during pregnancy. *Diabetes Care* 15 (10) (1992) 1251-1257

Coutant R, Landais P, Rosilio M, Johnsen C, Lahlou N, Chatelain P et al: Low dose linomide in Type I juvenile diabetes of recent onset: a randomised placebo-controlled double blind trial. *Diabetologia* 41 (1998) 1040-1046. Evidenzklasse Ib

Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W: Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 24 (2001) 637-642. Evidenzklasse III

Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 344 (1994) 283-287. Evidenzklasse IIb

Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M: Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther* 19 (1997) 656-674. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* 35 (1986) 530-545. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Feasibility of centralized measurements of glycated hemoglobin in the Diabetes Control and Complications Trial: a multicenter study. The DCCT Research Group. *Clin Chem* 33 (1987) 2267-2271

DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 10 (1987) 1-19. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 65 (1987) 30-36. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes* 11 (1988) 725-732. Evidenzklasse IIa

DCCT Research Group: Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 11 (1988) 567-573. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes* 37 (1988) 476-481. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Implementation of a multicomponent process to obtain informed consent in the Diabetes Control and Complications Trial. *Controlled Clin Trials* 10 (1989) 83-96. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. *Diabetes Care* 13 (1990) 427-433. Evidenzklasse Ib

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Am J Med 90 (1991) 450-459.
Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329 (1993) 977-986. Evidenzklasse IIb

DCCT Research Group: A screening algorithm to identify clinically significant changes in neuropsychological functions in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. J Clin Exp Neuropsychol 16 (1994) 303-316

DCCT Research Group: AADE position statement: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes Educ 20 (1994) 106. Evidenzklasse IV

DCCT Research Group: Implementing the lessons of DCCT. Report of a national workshop under the auspices of the British Diabetic Association. Diabet Med 11 (1994) 220-228

DCCT Research Group: Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology 102 (1995a) 647-661. Evidenzklasse IIb

The DCCT Study Group: Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 18 (1995) 361-376. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Intern Med 124 (1996) 379-388. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 19 (1996) 195-203.
Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: The Absence of a Glycemic Threshold for the Development of Long-Term Complications.: Diabetes 45; 1996: 1289-1296

DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med 128 (1998) 517-523. Evidenzklasse Ib

DCCT Research Group: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, N Engl J Med 2005, 353: 2643-53, Evidenzklasse Ib

Delahanty L, Simkins SW, Camelon K: Expanded role of the dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: implications for clinical practice. The DCCT Research Group. J Am Diet Assoc 93 (1993) 758-764. Evidenzklasse Ib

De Leeuw I, Vague P, Selam J.-L., Skeie S, Lang H, Draeger E, Elt J. W. F. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin, Diabetes Obes Metab 7, 73-82, 2005; , Evidenzklasse Ib

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

- Deutsche Diabetes Gesellschaft: Qualitätsrichtlinien und Qualitätskontrollen für Typ 1-Diabetiker. Diabetes und Stoffwechsel 6 (1997a) 42-44. Evidenzklasse IV
54. Dewey CM, Riley WJ: Have diabetes, will travel. Postgrad Med 105 (1999) 111-113, 117-118, 124-126. Evidenzklasse IV
- Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group.
Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus, N Engl J Med, 346: 1685-1691, 2002, Evidenzklasse Ib;
- Donaghue KC, Pena MM, Chan AK, Blades BL, King J, Storlien LH et al: Beneficial effects of increasing monounsaturated fat intake in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 48 (2000) 193-199. Evidenzklasse Ib
- Driessen SO, Cobelens FG, Ligthelm RJ: Travel-related morbidity in travelers with insulin-dependent diabetes mellitus. J Travel Med 6 (1999) 12-15. Evidenzklasse III
- Dunn FL, Nathan DM, Scavini M, Selam JL, Wingrove TG: Long-term therapy of IDDM with an implantable insulin pump. The Implantable Insulin Pump Trial Study Group. Diabetes Care 20 (1997) 59-63
- EDIC-Research Group: Epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC). Diabetes Care 22 (1999) 99-111. Evidenzklasse III
- European Diabetes Policy Group: A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1998. Diabet Med 16 (1999) 253-266. Evidenzklasse IV
- Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Gandjour A, Parandeh-Shap F, Danne D, Kroll P, Lammen KD, Look D: Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG, Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.), 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000
- Hasslacher C, Gandjour A, Redaelli M, Bretzel RG, Danne D, Ritz E, Sawicki P, Walter H: Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Nephropathie. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000
- Fanelli C, Pampanelli S, Calderone S, Lepore M, Annibale B, Compagnucci P et al: Effects of recent, short-term hyperglycemia on responses to hypoglycemia in humans. Relevance to the pathogenesis of hypoglycemia unawareness and hyperglycemia-induced insulin resistance. Diabetes 44 (1995) 513-519
- Federlin K: Das Risiko therapiebedingter Hypoglykämien. In: Diabetes in der Praxis (W.Waldhäusl & F.A.Gries, Hrsg.). 2. Auflage. Springer Verlag (1996) 239-255. Evidenzklasse IV
- Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G: The safety of injecting insulin through clothing. Diabetes Care 20 (1997) 244-247. Evidenzklasse Ib
- Floyd JC Jr, Cornell RG, Jacober SJ, Griffith LE, Funnell MM, Wolf LL et al: A prospective study identifying risk factors for discontinuance of insulin pump therapy. Diabetes Care 16 (1993) 1470-1478
- Foster DW, McGarry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 309 (1983) 159-169. Evidenzklasse Ia

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Frier BM, Ewing FM, Lindholm A, Hylleberg B, Kanc K: Symptomatic and counterregulatory hormonal responses to acute hypoglycaemia induced by insulin aspart and soluble human insulin in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 16 (2000) 262-268. Evidenzklasse Ib

Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67 (1999) 352-360, discussion 360-362. Evidenzklasse IIa

Gale EA: A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabet Med* 17 (2000) 209-214. Evidenzklasse Ib

Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes, *Lancet* 363:925-931, 2004]. , Evidenzklasse Ib

Garg SK, Anderson JH, Gerard LA, Mackenzie TA, Gottlieb PA, Jennings MK et al: Impact of insulin lispro on HbA_{1c} values in insulin pump users. *Diabetes Obes Metab* 2 (2000) 307-311. Evidenzklasse IIb

Garg SK, Anderson JH, Perry SV, Mackenzie T, Keith P, Jennings MK et al: Long-term efficacy of humalog in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16 (1999) 384-387. Evidenzklasse Ib

Georgopoulos A, Bantle JP, Noutsou M, Swaim WR, Parker SJ: Differences in the metabolism of postprandial lipoproteins after a high-monounsaturated-fat versus a high-carbohydrate diet in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 773-782. Evidenzklasse Ib

Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 22 (1999) 1408-1414. Evidenzklasse III

Gordon D, Wilson M, Paterson KR, Semple CG: An assessment of the accuracy of NovoPen 1 delivery after prolonged use. *Diabet Med* 7 (1990) 364-366

Gray RS, Cowan P, Duncan LJ, Clarke BF: Reversal of insulin resistance in type 1 diabetes following initiation of insulin treatment. *Diabet Med* 3 (1986) 18-23

Grimm JJ, Haardt MJ, Thibult N, Goicolea I, Tchobroutsky G, Slama G: Lifestyle, metabolic control and social implications of pump therapy in 54 routine type I diabetic patients. *Diabetes Metab* 13 (1987) 3-11

Group TDS: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy in the treatment of Type I diabetes: A two-year randomized study. *Diab Nutr Metab* 3 (1990) 203-213

Gudat U, Bungert S, Kemmer F, Heinemann L: The blood glucose lowering effects of exercise and glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15 (1998) 194-198. Evidenzklasse Ib

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Haardt MJ, Selam JL, Slama G, Bethoux JP, Dorange C, Mace B et al: A cost-benefit comparison of intensive diabetes management with implantable pumps versus multiple subcutaneous injections in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 17 (1994) 847-851. Evidenzklasse Ib

Hauner H, Stockamp B, Haastert B: Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104 (1996) 106-110

Hawthorne, Robson, Ryall et al: Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic woman: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit. *Brit Med J* 315 (1997) 279-281

Heinemann L, Heise T, Wahl LC, Trautmann ME, Ampudia J, Starke AA et al: Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue Lys(B28), Pro(B29) human insulin. *Diabet Med* 13 (1996) 625-629. Evidenzklasse Ib

Heinemann L, Overmann H, Mühlhauser I: Qualität der Blutglucoseselbstmessung von 636 Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 6 (1997) 59-63
87. Heinemann L: Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications* 13 (1999) 105-114. Evidenzklasse Ib

Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E: Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 53: 1614-1620, 2004]. , Evidenzklasse Ib

Heller SR, Amiel SA, Mansell P: Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 22 (1999) 1607-1611. Evidenzklasse Ib

Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM: Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care* 14 (1991) 949-957

Herman WH, Dasbach EJ, Songer TJ, Thompson DE, Crofford OB: Assessing the impact of intensive insulin therapy on the health care system. *Diabetes Reviews* 2 (1994) 384-388. Evidenzklasse IV

Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA: Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 47:622-629, 2004; , Evidenzklasse Ib

Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M: Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care* 24 (2001) 296-301. Evidenzklasse Ib

Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA: A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes *Diabetes* 54, 1763-1769 2005; , Evidenzklasse Ib

Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS: Intensive insulin therapy for treatment of type I-Diabetes. *Diabetes Care* 12 (1990) 1265-1283. Evidenzklasse IV

Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH: Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 20 (1997) 1827-1832

Home PD, Lindholm A, Riis A: Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 17 (2000) 762-770. Evidenzklasse Ib

Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, van der Stap H, van Maarschalkerweerd WW, Heine RJ et al: Multiple daily insulin injections improve self-confidence. *Diabet Med* 6 (1989) 512-519. Evidenzklasse Ib

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 134 (2001) 96-105. Evidenzklasse lib

Hunger-Dathe W, Braun A, Müller UA; Schiel R, Femerling M, Risse M for the Working-Group of structured Diabetes therapy (ASD) of the German Diabetes Association: Efficacy of insulin pump therapy in patients with diabetes mellitus type 1: Results of a nation-wide quality circle in Germany (ASD) 1999-2000. *Exp Endocrin Diab* 111 (7) (2003) 428-34.

Husband DJ, Thai AC, Alberti KG. Management of diabetes during surgery with glucose-insulin-potassium infusion. *Diabet Med* 3 (1986) 69-74. Evidenzklasse IIb

Ishihara H, Singh H, Giesecke AH: Relationship between diabetic autonomic neuropathy and gastric contents. *Anesth Analg* 78 (1994) 943-947. Evidenzklasse III

Jacobs MA, Keulen ET, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Deville W et al: Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care* 20 (1997) 1279-1286. Evidenzklasse Ib

Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA: Improved blood glucose variability, HbA_{1c} insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish Multicenter Lispro Insulin Study. *Diabetes Metab* 26 (2000) 192-196. Evidenzklasse Ib

Johnson NB, Kronz KK, Fineberg NS, Golden MP: Twice-daily humulin ultralente insulin decreases morning fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 15 (1992) 1031-1033. Evidenzklasse Ib

Jörgens V, Grüsser M, Bott U, Mühlhauser I, Berger M: Effective and safe translation of intensified insulin therapy to general internal medicine departments. *Diabetologia* 36 (1993) 99-105

Kaufman FR, Devgan S, Roe TF, Costin G: Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 10 (1996) 6-11. Evidenzklasse III

Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, Tattersall RB: Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 33 (1990) 216-221. Evidenzklasse Ib

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin J-M, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach J-F, Pipeleers D, Chatenoud L, Insulin Needs after CD3-Antibody Therapy in New-Onset Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 352: 2598-2608, 2005; , Evidenzklasse Ib

Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM: The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 84 (1976) 633-638.
Evidenzklasse Ib

Kitabchi AE, Murphy MB: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemic nonketotic coma. *Med Clin N Amer* 72 (1988) 1545-1563. Evidenzklasse IV

Kolendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes *Diabet. Med.* 23, 729-735, 2006; , Evidenzklasse Ib

Kramer L, Fasching P, Madl C, Schneider B, Damjancic P, Waldhäusl W et al: Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment. *Diabetes* 47 (1998) 1909-1914

Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, Luyckx AS, Lefebvre PJ: A 6-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion: 1. Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia* 24 (1983) 314-318

Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M et al: Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc* 98 (1998) 62-70, quiz 71-2. Evidenzklasse Ib

Landgraf R, Nagel C, Reinhart N, Schröter W, Willms B, Wollschläger D: Richtlinien für die Behandlung des Typ 1 Diabetes (insulinabhängigen Diabetes mellitus). Teil 2. *Diabetes und Stoffwechsel* 4 (1995) 30-35. Evidenzklasse IV

Landgraf R, Nagel C, Reinhart N, Schröter W, Willms B, Wollschläger D: Richtlinien für die Behandlung des Typ 1 Diabetes (insulinabhängigen Diabetes mellitus). Teil 3. *Diabetes und Stoffwechsel* 4 (1995) 95-98. Evidenzklasse IV

Landgraf R: Impact of pancreas transplantation on secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 39 (1996) 1415-1424

Landgraf R, Land W: Pankreastransplantation. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Mehnert H, Standl E, Usadel H, Häring HU (Hrsg.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2003)

Lang-Hatzfeld A, Haisch J, Böhm BO: Wissen und Verhalten. Aufklärung und Motivierung bei der stationären Schulung von insulinpflichtigen Diabetikern. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 11 (1999) 47-52

Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH: Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 80 (1994) 326-337. Evidenzklasse III

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2) (1999) B35-39

Lepore, G., Dodesini, A. R., Nosari, I., and Trevisan, R. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab.* 17, 84-9, 2004, , Evidenzklasse IIa

Lestradet H, Papoz L, Hellouin de Menibus C, Levavasseur F, Besse J, Billaud L et al: Long-term study of mortality and vascular complications in juvenile-onset (type I) diabetes. *Diabetes* 30 (1981) 175-179

Marshall SM, Home PD, Taylor R, Alberti KG: Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy: a randomized cross-over trial under usual diabetic clinic conditions. *Diabet Med* 4 (1987) 521-525. Evidenzklasse Ib

Meeking DR, Cavan DA: Alcohol ingestion and glycaemic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 14 (1997) 279-283. Evidenzklasse IIb

Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H et al: Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 21 (1998) 977-982. Evidenzklasse Ib

Meyers EF, Alberts D, Gordon MO: Perioperative control of blood glucose in diabetic patients: a two-step protocol. *Diabetes Care* 9 (1986)40-45. Evidenzklasse IIa

Mills JL, Knop RH, Simpson JL et al: Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Engl J Med* 318 (1988) 671-676

Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 329 (1993) 1677-1683. Evidenzklasse IV

Mühlhauser I, Brucker I, Berger M, Cheta D, Jörgens V et al: Evaluation of an intensified treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia* 30 (1987) 681-690. Evidenzklasse IIa

Mühlhauser I, Jörgens V, Berger M, Graninger W, Gurtler W, Hornke L et al: Bicentric evaluation of a teaching and treatment programme for type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: improvement of metabolic control and other measures of diabetes care for up to 22 months. *Diabetologia* 25 (1983) 470-476. Evidenzklasse Ib

Mühlhauser I, Klemm AB, Boor B, Scholz V, Berger M: Krankenhausaufenthalts- und Arbeitsunfähigkeitszeiten bei Patienten mit Typ-I-Diabetes. Einfluß eines Diabetes-Behandlungs- und Schulungsprogramms. *Dtsch med Wochenschr* 111 (1986) 854-857. Evidenzklasse III

Mühlhauser I, Sawicki P, Didjurgeit U, Jörgens V, Berger M: Uncontrolled hypertension in type 1 diabetes: assessment of patients' desires about treatment and improvement of blood pressure control by a structured treatment and teaching programme. *Diabet Med* 5 (1988) 693-698. Evidenzklasse IV

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Mühlhauser I, Bott U, Overmann H, Wagener W, Bender R, Jörgens V et al: Liberalized diet in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 237 (1995) 591-597. Evidenzklasse IIb

Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M: Risk factors of hypoglycaemia in adult patients with Type I diabetes – a retrospective population based study. *Diabetologia* 41 (1998) 1274-1282. Evidenzklasse IIb

Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jörgens V, Trautner C et al: Social status and the quality of care for adult people with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus—a population-based study. *Diabetologia* 41 (1998) 1139-1150. Evidenzklasse IIb

Müller UA, Femerling M, Reinauer KM, Risse A, Voss M, Jörgens V et al: Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. ASD (the Working Group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association). *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2) (1999) B29-34. Evidenzklasse III

Müller UA, Femerling M, Risse A, Schumann M, Use G, Jorgens V et al: Self-treatment instruction of patients with type 1 diabetes. Report from hospitals belonging to Working Group for Structured Diabetes Therapy (ASD) in Germany 1998. *Med Klin* 95 (2000) 359-368. Evidenzklasse IIb

Müller N, Müller UA, Kerner W (2006) Care and outcomes in 35,723 adults with diabetes mellitus in Germany 2005. *Diabetologia* 49. Supl 1, 250 EK III

Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP, Neeser K, Brandt A, Singh G et al: The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. *Diabetologia* 43 (2000) 13-26. Evidenzklasse III

Parfitt VJ, Clark JD, Turner GM, Hartog M: Maternal postprandial blood glucose levels influence infant birth weight in diabetic pregnancy. *Diabetes Res* 19 (3) (1992) 133-135, Evidenzklasse Ib

Perry TL, Mann JI, Lewis-Barned NJ, Duncan AW, Waldron MA, Thompson C: Lifestyle intervention in people with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Eur J Clin Nutr* 51 (1997) 757-763

Pfohl M, Schmülling RM: Diabetes, Sport und Reisen. in H. Schatz (Hrsg.): *Diabetologie kompakt*, Blackwell (2001) Evidenzklasse IV

Pfützner A, Küstner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann ME, Haslbeck M et al: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104 (1996) 25-30. Evidenzklasse Ib

Pickup, J. C., Kidd, J., Burmiston, S., and Yemane, N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev.* . 2006 Jan 3, Evidenzklasse IIa

Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V, Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin *Diabet. Med.* 22: 850-857, 2005, Evidenzklasse Ib

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E: Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000) 157-162. Evidenzklasse Ib

Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1 (1978) 168-188. Evidenzklasse VI

Quattrin T, Bélanger A, Bohannon NJV., Schwartz SL for the Exubera Phase III Study Group, Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Exubera) Compared With Subcutaneous Insulin Therapy in Patients With Type 1 Diabetes: Results of a 6-month, randomized, comparative trial, *Diabetes Care* 2004 27: 2622-2627;_, Evidenzklasse Ib

Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL: Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 24 (2001) 625-630. Evidenzklasse Ib

Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L: Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000) 583-588. Evidenzklasse Ib

Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000) 1666-1671. Evidenzklasse Ib

Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000) 639-643. Evidenzklasse IIa

Raucoules-Aime M, Roussel LJ, Rossi D, Gastaud P, Dolisi C, Grimaud D: Effect of severity of surgery on metabolic control and insulin requirements in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Anaesth* 74 (1995) 231-233. Evidenzklasse III

Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S., Becker RH.A, Willavize SA, Heise T, Time-Action Profile of Inhaled Insulin in Comparison With Subcutaneously Injected Insulin Lispro and Regular Human Insulin *Diabetes Care* 2005 28: 1077-1082, Evidenzklasse Ib

Raychaudhuri K, Maresh MJ: Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 95 (2000) 190-194

Raz I, Elias D, Avron A, Tamir M, Metzger M, Cohen IR. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial., *Lancet* 358: 1749-1753, 2001, Evidenzklasse Ib

Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 (1993) 304-309. Evidenzklasse Ib

Renner R, Pfützner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R: Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 22 (1999) 784-788. Evidenzklasse Ib

Retnakaran, R., DeVries, J. H., Hanaire-Broutin, H., Heine, R. J., Melki, V., and Zinman, B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: modeling predicted benefits in relationship to baseline A1c. *Diabetes Care*. 28, 1835-6, 2005, , Evidenzklasse IIa

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Retnakaran, R., Hochman, J., DeVries, J. H., Hanaire-Broutin, H., Heine, R. J., Melki, V., and Zinman, B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the

Robertson RP: Pancreatic and islet transplantation for diabetes-cures or curiosities? *New Engl J Med* 327 (1992) 1861-1868

Robertson RP, Holohan TV, Genuth S: Pancreas transplantation for type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) 1868-1874

Rosenstock J, Park G, Zimmerman J: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 23 (2000) 1137-1142.

Evidenzklasse Ib

Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM, Five-year follow-up after clinical islet transplantation, *Diabetes* 54: 2060-2069, 2005],

Evidenzklasse IIa

Sämman A, Mühlhauser I, Bender R, Müller UA Training in flexible, intensive insulin therapy reduces severe hypoglycaemia while improving HbA1c in type 1 diabetes – an multicentre audit study in clinical routine care . *Diabetologia* 48 (2005): 1965-70 Evidenzklasse 1b

Sane T, Koivisto VA, Nikkanen P, Pelkonen R: Adjustment of insulin doses of diabetic patients during long distance flights. *BMJ* 301 (1990) 421-422. Evidenzklasse III

Sarostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, Trautner C, Jörgens V, Bott U, Mühlhauser I, Berger M, Dedov II: Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow – blood glucose versus urine glucose self-monitoring. *Diabetologia* 37 (1994) 170-176.

Evidenzklasse IIa

Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ: Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 25 (1999) 157-162. Evidenzklasse Ib

Schiel R, Müller UA, Ulbrich S: Long-term efficacy of a 5-day structured teaching and treatment programme for intensified conventional insulin therapy and risk for severe hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 35 (1997) 41-48. Evidenzklasse IIa

Schmidt LE, Cox MS, Buzzard IM, Cleary PA: Reproducibility of a comprehensive diet history in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *J Am Diet Assoc* 94 (1994) 1392-1397. Evidenzklasse Ib

Schmülling RM, Jakober B, Pfohl M, Overkamp D, Eggstein M: Exercise and insulin requirements. *Horm Metab Res* 24 (1990) 83-87. Evidenzklasse IIa

Schmülling RM, Pfohl M, Renn W, Hardin H, Grashoff B, Rahmer S, Torkler C, Fischer R, Müller-Bardorff B, Bergau L: Flugreisen trotz Diabetes? Der Einfluß einer westlichen und östlichen Zeitverschiebung auf den Rhythmus zirkadianer Hormone und die Stoffwechseleinstellung von Typ I-Diabetikern. *Z Allg Med* 71 (1995) 212-225. Evidenzklasse IIa

Selam JL: Implantable insulin pumps. *Lancet* 354 (1999) 178-179

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Shah SC, Malone JI, Simpson NE: A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 320 (1989) 550-554.

Evidenzklasse Ib

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, Pieber TR. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy *Diabetologia* 47 (2004): 1895-1905,

Evidenzklasse Ia

Siebenhofer, A., Plank, J., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Narath, M., Gfrerer, R., and Pieber, T. R. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* [2. 2], CD003287-CD003287. 2006,

Evidenzklasse Ia

Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale J-F, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC, the Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group Use of Inhaled Insulin in a Basal/Bolus Insulin Regimen in Type 1 Diabetic Subjects: A 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005 28: 1630-1635] , Evidenzklasse Ib

Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M: Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia* 33 (1990) 696-703. Evidenzklasse IIa

Soo K, Furler SM, Samaras K, Jenkins AB, Campbell LV, Chisholm DJ: Glycemic responses to exercise in IDDM after simple and complex carbohydrate supplementation. *Diabetes Care* 19 (1996) 575-579. Evidenzklasse IIa

Stiller R, Niederreiter B, Friedrich M, Standl E, Trautmann M, Haslbeck M: Postprandial versus preprandial substitution of the shortacting insulin analogue lispro. *Diabetologia* 38 (1995) A190FF. Evidenzklasse IV

Suhonen, Hiilesmaa, Teramo: Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 43 (2000) 79-82

Taitelman U, Reece EA, Bessman AN: Insulin in the management of the diabetic surgical patient: continuous intravenous infusion vs subcutaneous administration. *JAMA* 237 (1977) 658-660. Evidenzklasse Ib

Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS, Horton ES, Goodyear LJ, Ljungqvist O: Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 276 (1999) E754-761. Evidenzklasse IIb

Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA: Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 38 (1995) 106-111. Evidenzklasse IIa

Vaarasmaki M, Hartikainen AL, Anttila M, Pirttiahho H: Out-patient management does not impair outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 47 (2000) 111-117

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R, Intensive insulin therapy in the critically ill patients , *N Engl J Med* 345, 1359-67, 2001 Evidenzklasse 1b

Waldhäusl W: The physiological basis of insulin treatment – Clinical aspects. *Diabetologia* 29 (1986) 837-849. Evidenzklasse IV

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P: Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. *Diabetologia* 17 (1979) 221-228. Evidenzklasse IIa

Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P: Severe hyperglycemia: Effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentrations. *Diabetes* 28 (1979) 577-584. Evidenzklasse IIa

Waldhäusl W: Klinik und Insulintherapie des Typ I Diabetes. In: Waldhäusl W., Gries F.A: *Diabetes in der Praxis*. 2. Auflage, Springer Verlag (1996) 159-189. Evidenzklasse IV

Wang PH, Lau J, Chalmers TC: Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 341 (1993) 1306-1309. Evidenzklasse Ia

WHO-5-Fragebogen, WHO Collaborating Centre in Mental Health, 1998; <http://www.who-5.org>

WH Polonsky, BJ Anderson, PA Lohrer, G Welch, AM Jacobson, JE Aponte, and CE Schwartz Assessment of diabetes-related distress *Diabetes Care* 1995;18:754-760

Wu SY, Sainfort F, Tomar RH, Tollios JL, Fryback DG, Klein R et al: Development and application of a model to estimate the impact of type 1 diabetes on health-related quality of life. *Diabetes Care* 21 (1998) 725-731

Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, Tsui E, Strack T: Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 46 (1997) 440-443. Evidenzklasse Ib