

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

S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015

AWMF-Registernummer 057–016

DDG

Deutsche Diabetes Gesellschaft

AGPD

Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie



Impressum

Die Erstellung der evidenzbasierten Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft wird vertreten durch den jeweiligen Präsidenten (2015 - 2017 Prof. Dr. B. Gallwitz) und die Leitlinienbeauftragte der DDG (Frau Prof. Dr. Monika Kellerer).

Verantwortliche Expertengruppe der Leitlinienfassung 2009:

Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel (Koordinator)
PD Dr. P. Beyer, Oberhausen
J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern (Patientenvertreterin)
Prof. Dr. T. Danne, Hannover
Dr. J. Etspüler, Hamburg
Dr. B. Heidtmann, Hamburg
Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm
Prof. Dr. B. Karges, Aachen
Prof. Dr. W. Kiess, Leipzig
PD Dr. I. Knerr, Erlangen
Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover
Prof. Dr. K. Lange, Hannover
Dr. R. Lepler, Hamburg
Dr. W. Marg, Bremen
Dr. A. Näke, Dresden
PD Dr. A. Neu, Tübingen
M. Petersen, Lübeck
Dipl.-Psych. A. Podeswik, Augsburg
Dr. S. von Sengbusch, Lübeck
Dr. R. Stachow, Westerland
Dr. V. Wagner, Rostock
Dr. R. Ziegler, Münster

Verantwortliche Expertengruppe der Leitlinienfassung 2015:

Prof. Dr. A. Neu, Tübingen (Koordinator)
J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern (Patientenvertreterin)
Prof. Dr. T. Danne, Hannover
Dr. A. Dost, Jena
Dr. M. Holder, Stuttgart
Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm
Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel
PD Dr. T. Kapellen, Leipzig
Prof. Dr. B. Karges, Aachen
Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover
Prof. Dr. K. Lange, Hannover
S. Müller, Ennepetal
PD Dr. K. Raile, Berlin
Dr. R. Schweizer, Tübingen
Dr. S. von Sengbusch, Lübeck
Dr. R. Stachow, Westerland
Dr. V. Wagner, Rostock
PD Dr. S. Wiegand, Berlin
Dr. R. Ziegler, Münster

Literaturrecherche:

Frau Dr. Barbara Buchberger (MPH), Hendrick Huppertz, Beate Kossmann, Laura Krabbe,
Dr. Jessica Tajana Mattivi am Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement der Universität
Duisburg-Essen (Leiter Prof. Dr. Jürgen Wasem)

Methodische Begleitung:

Frau Dr. Monika Nothacker, Berlin, Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Redaktionelle Bearbeitung:

Andrea Haring, Berlin

Externe Reviewer:

Prof. Dr. H. Krude
Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzweiterbildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie,
für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), Berlin (Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen)
Prof. Dr. K. P. Zimmer
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Gastroenterologie, Gießen (Diabetes und Zöliakie)
Prof. Dr. M. Ballmann
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Pneumologie,
für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, Siegen (Diabetes bei cystischer Fibrose)
Prof. Dr. A. Fritsche
Facharzt für Innere Medizin, Diabetologe, Tübingen

Koordination der Überarbeitung 2013 - 2015:

Prof. Dr. A. Neu, Tübingen

Vorwort

Die Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus ist eine wesentliche Aufgabe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Wichtige Bestandteile dieser Aufgabe sind die Vermeidung von Akutkomplikationen und Folgeerkrankungen sowie die Sicherung einer normalen körperlichen und seelischen Entwicklung und auch der Lebensqualität der gesamten Familie des betroffenen Kindes oder Jugendlichen.

Diese ganzheitliche Aufgabe, die nicht nur den Diabetes, sondern die gesamte kindliche Entwicklung im Blick hat, stellt eine Herausforderung für die Betroffenen, deren Familien und die betreuenden Teams dar. Orientierung und Richtlinien sind für alle Beteiligten von essentieller Bedeutung. Auch in versorgungsmedizinischen und manchmal rechtlichen Diskussionen sind Leitlinien wichtig, sie stellen einen Konsens des derzeitigen Wissens, der Behandlungsmöglichkeiten und notwendiger Versorgungsstrukturen dar.

Deshalb hat die AGPD im Auftrag und im Rahmen der Leitlinienerstellung der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) die pädiatrisch diabetologische Leitlinie erstellt. Die Leitlinie berücksichtigt einerseits jüngste wissenschaftliche Erkenntnisse, bezieht andererseits aber auch klinische Erfahrungen und Expertenwissen mit ein.

Die vorliegende Fassung der S3-Leitlinie basiert auf der Erstauflage von 2009. Die aktuelle Version berücksichtigt Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus, insbesondere neue technische Optionen. Gerade bei den technischen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten gibt es fortlaufend neue Entwicklungen, deren Stand in Leitlinien immer nur zum Zeitpunkt der Erstellung wiedergegeben werden können. Daher können Leitlinien nicht statisch sein. Diese Leitlinie wurde erneut erstellt unter methodischer Supervision von Frau Dr. Monika Nothacker von der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Frau Dr. Nothacker und allen Kapitelautoren, die mit großem Engagement an der Aktualisierung mitgewirkt haben, gilt besonderer Dank.

Wir hoffen, dass die vorliegende Leitlinie ein wertvolles Instrument für alle diejenigen wird, die sich mit der Betreuung und Begleitung von Kindern und Heranwachsenden mit Diabetes und deren Familien beschäftigen.

Dr. Ralph Ziegler, Münster

Sprecher der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD)

Prof. Dr. Andreas Neu, Tübingen

Leitlinienkoordinator der AGPD

im Oktober 2015

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Vorwort.....	4
1 Anliegen und Hintergrund	8
2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter.....	9
2.1 Typ-1-Diabetes	9
2.2 Typ-2-Diabetes	9
2.3 Weitere Formen des Diabetes.....	10
3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes	11
3.1 Typ-1-Diabetes	11
3.2 Typ-2-Diabetes	12
4 Therapie des Typ-1-Diabetes.....	14
4.1 Beginn der Therapie	14
4.2 Therapieziele	15
4.2.1 Allgemeine Ziele	15
4.2.2 Individuelle Therapieziele	16
4.3 Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes	19
4.3.1 Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen.....	19
4.3.2 Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter	20
4.3.3 Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken.....	21
4.3.4 Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport	21
4.3.5 Diabetesbehandlung auf Reisen.....	22
4.4 Insulinbehandlung	23
4.4.1 Intensivierte oder konventionelle Therapie	23
4.4.2 Insulinarten und Insulinkonzentration	24
4.4.3 Intravenöse Therapie.....	25
4.4.4 Kombinationsinsuline.....	25
4.4.5 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga (prandiale Substitution).....	25
4.4.6 Langwirksame Insuline und Insulinanaloga (basale Substitution)	27
4.4.7 Kombinationstherapie mit Metformin	27
4.4.8 Hilfsmittel zur Insulintherapie.....	27
4.4.9 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM), Sensorunterstützte Insulintherapie (SuT) und Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP).....	30
4.4.10 Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie.....	33
4.5 Ernährungsempfehlungen	35
4.6 Diabetesschulung	39
4.6.1 Inhalte der Diabetesschulung	44

4.7	Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen	47
4.8	Rehabilitation.....	48
5	Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen.....	50
5.1	Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose	51
5.2	Psychosoziale Begleitung im Langzeitverlauf	52
5.3	Psychische Komorbiditäten	53
5.4	Neurokognitive Funktion und schulische Leistungen	55
5.5	Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie bei Diabetes	56
6	Akutkomplikationen	61
6.1	Diabetische Ketoazidose	61
6.1.1	Diagnose der diabetischen Ketoazidose	62
6.1.2	Behandlung der diabetischen Ketoazidose	62
6.1.3	Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose	65
6.1.4	Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose.....	66
6.2	Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom	68
6.3	Hypoglykämie.....	69
6.3.1	Schweregrade der Hypoglykämie.....	69
6.3.2	Risikofaktoren für Hypoglykämie	70
6.3.3	Vorbeugung und Behandlung von Hypoglykämien.....	70
6.3.4	Komplikationen und langfristige klinische Folgen von schweren Hypoglykämien.....	71
7	Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)	73
7.1	Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen.....	73
7.2	Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren.....	74
7.3	Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren.....	79
7.3.1	Behandlung begleitender Risikofaktoren	79
7.3.2	Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen	82
8	Assoziierte Autoimmunerkrankungen.....	84
8.1	Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen	84
8.2	Diagnostik und Therapie der Zöliakie	86
8.3	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)	88
9	Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter.....	89
9.1	Typ-2-Diabetes	89
9.1.1	Diagnostik des Typ-2-Diabetes.....	89
9.1.2	Therapie des Typ-2-Diabetes	91
9.2	Monogenetischer Diabetes.....	96

9.2.1 Diagnostik des MODY	96
9.2.2 Therapie des MODY	98
9.3 Neonataler Diabetes mellitus (NDM)	99
9.3.1 TNDM	99
9.3.2 Häufige Formen des PNDM.....	100
9.3.3 Weitere Formen des genetisch bedingten PNDM	102
9.4 Diabetes bei cystischer Fibrose.....	103
10 Anhang	105
10.1 Protein- und Fettzufuhr für Kinder bis vier Jahre	105
10.1.1 Fett.....	105
10.1.2 Essentielle Fettsäuren	105
10.1.3 Protein	106
10.2 Referenzwerte für Ruhe- und 24-Stundenblutdruckmessung	107
11 Methodenreport	115
11.1 Geltungsbereich und Zweck.....	115
11.1.1 Auswahl des Themas und Kapitelzuordnung	115
11.1.2 Zielsetzung der Leitlinie	115
11.1.3 Patientenzielgruppe, Versorgungsbereich, Adressaten der Leitlinie	115
11.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	115
11.2.1 Leitliniengruppe der Erstfassung 2009 und der Aktualisierung 2015	116
11.2.2 Kapitelzuordnung 2015.....	118
11.2.3 In die Aktualisierung involvierte Personen und Verbände	118
11.2.4 Patientenbeteiligung:	120
11.3 Methodische Exaktheit	120
11.3.1 Fragestellungen und Gliederung:	120
11.3.2 Systematische Literaturrecherche:	120
11.3.3 Evidenzklassifizierung:	120
11.4 Zeitliche Abfolge der Leitlinienerstellung	122
11.5 Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenskonflikte	123
11.6 Verbreitung und Implementierung	125
11.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	125
Abkürzungsverzeichnis	127
Tabellenverzeichnis	132
Abbildungsverzeichnis	132
Literatur	133

1 Anliegen und Hintergrund

„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Piaget)

Leitlinien sind keine bindenden Handlungsanweisungen, sie sollen Orientierung geben bei Diagnostik, Therapie und im Verlauf einer Erkrankung. Um den Besonderheiten einer chronischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter Rechnung zu tragen, müssen spezifische Aspekte dieses Lebensabschnitts berücksichtigt werden. Die vorliegenden Empfehlungen konzentrieren sich somit auf die Besonderheiten dieser Altersgruppe, die nicht oder davon abweichend in den allgemeinen Leitlinien zur Therapie des Typ-1-Diabetes der DDG dargestellt werden [Kellerer et al. 2014].

Die Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes sowie deren Familien betreuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind.

Ergänzende Quell- und Referenzleitlinien, die in Verbindung mit dieser Leitlinie herangezogen werden sollten, sind insbesondere die evidenzbasierten ‚Clinical Practice Guidelines‘ der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] sowie die konsensusbasierten Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014].

Nachdem das Jugendalter als variable und flexible Übergangsphase zwischen Kindes- und Erwachsenenalter definiert ist, erscheint es notwendig, hier eine operationale Definition zu geben: Entsprechend den Vorgaben der Gesundheitsminister der Länder und gängiger Praxis vieler Kliniken wird als Alter, bis zu dem die vorliegenden pädiatrischen Leitlinien gelten sollen, das vollendete 18. Lebensjahr definiert. Im klinischen Einzelfall können diese Leitlinien allerdings auch für das junge Erwachsenenalter herangezogen werden.

Der Typ-1-Diabetes steht als häufigste Diabetesform in der Pädiatrie im Mittelpunkt dieser Leitlinien. Soweit empirische Evidenz vorhanden ist, finden jedoch auch die wachsende Problematik des Typ-2-Diabetes und weiterer Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter Berücksichtigung.

2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

2.1 Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist nach wie vor die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Nach aktuellen Schätzungen leben in Deutschland 15.600 bis 17.400 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 14 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes [Rosenbauer et al. 2013 EK III]. In der Altersgruppe 0 bis 19 Jahre waren zu Beginn des Jahrtausends 21.000 bis 24.000 Kinder und Jugendliche betroffen [Rosenbauer et al. 2002 EK III]. Derzeit schätzt man diese Zahl auf rund 30.000 bis 32.000 [Rosenbauer et al. 2012 EK III].

Für die 1990er Jahre wurden mittlere jährliche Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten) zwischen 12,9 (95 % Konfidenzintervall 12,4-13,4) und 14,2 (95 % Konfidenzintervall 12,9-15,5) pro 100.000 Kinder im Alter von 0 bis 14 Jahren und 17,0 (95 % Konfidenzintervall 15,2-18,8) pro 100.000 im Alter von 0 bis 19 Jahren berichtet [Neu et al. 2001 EK IIa; Rosenbauer et al. 2002b EK IIb; Neu et al. 2008]. Die Inzidenzrate steigt mit 3 - 4 % pro Jahr [Ehehalt et al. 2008 EK III; Neu et al. 2013]. Gegenüber den frühen 1990er Jahren hat sich die Neuerkrankungsrate für 0-14-jährige zwischenzeitlich verdoppelt und liegt aktuell bei 22,9 (95 % Konfidenzintervall 22,2-23,6). Der Inzidenzanstieg betrifft insbesondere die jüngeren Altersgruppen. So steigt die Inzidenz um 3,4 % pro Jahr bei 0-4-jährigen, um 3,7 % bei 5-9-jährigen und um 2,9 % bei 10-14-jährigen [Neu et al. 2013]. Eine weitere Verdopplung für die nachfolgenden 20 Jahre wird prognostiziert [Ehehalt et al. 2012 EK III].

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die ätiopathogenetisch von einer Zerstörung der Beta-Zellen herrührt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist. Sie macht in Europa über 90 % der Diabetesfälle im jungen Lebensalter (unter 25 Jahren) aus. Das diagnostische Prozedere bei Kindern unterscheidet sich nicht von dem des Erwachsenen.

Neben dem Typ-1-Diabetes werden auch andere Formen des Diabetes mellitus zunehmend häufig beobachtet [Holl et al. 1997 EK III; Fagot-Campagna et al. 2001 EK III; Kiess et al. 2003 EK III; Neu et al. 2005 EK III].

2.2 Typ-2-Diabetes

Parallel zum Anstieg der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter [Kurth et al. 2007 EK III; Kromeyer-Hauschild et al. 2001 EK III] hat die Häufigkeit des Typ-2-Diabetes in dieser Altersgruppe zugenommen. Erste populationsbasierte Schätzungen des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Jahr 2002 ergaben eine Inzidenz von 1,57 pro 100.000 (95 %-Konfidenzintervall 0,98-2,42) [Rosenbauer et al. 2003 EK III]. Untersuchungen in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2004 zeigen, dass der Typ-2-Diabetes in Deutschland bei 0-20-jährigen mit einer Prävalenz von 2,3 pro 100.000 auftritt [Neu et al. 2005 EK III]. Diese Zahl ist vergleichbar mit der anderer europäischer Länder und liegt deutlich niedriger als in Nordamerika [Kempf et al. 2008 EK IIb-III]. Die aktuelle jährliche Neuerkrankungsrate wird mit 200 Neuerkrankungen im Alter von 12 bis 19 Jahren geschätzt [Danne 2014 EK IIb].

2.3 Weitere Formen des Diabetes

Moderne molekulargenetische Methoden haben gezeigt, dass nicht immunologisch bedingte, molekulargenetisch fixierte Formen des Diabetes häufiger sind als früher angenommen. Besondere Bedeutung kommt dem Maturity-Onset Diabetes of the Young – der MODY-Form des Diabetes – zu. Wie epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, ist die Diagnose der MODY-Form in weniger als 50 % der Fälle molekulargenetisch abgesichert [Neu et al. 2005 EK III] und basiert oft nur auf einer klinischen Zuordnung. Deshalb ist bei Häufigkeitsangaben mit einer gewissen Unschärfe zu rechnen. Trotzdem darf man von einer Prävalenz in der Größenordnung von 2,4 pro 100.000 bei 0-20jährigen ausgehen [Neu et al. 2005 EK III].

Für den genetisch bedingten neonatalen Diabetes bzw. Diabetes, der sich in den ersten Lebensmonaten oder -jahren manifestiert, liegen insgesamt wenig Daten zur Häufigkeit vor. Eine bevölkerungsbezogene Erhebung aus der Slowakei ergab eine Prävalenz von ca. 1 pro 215.500 Lebendgeburten [Stanik et al. 2007]. Eine Erhebung anhand der DPV-Datenbank aus dem Jahr 2010 konnte zeigen, dass 0,17% aller pädiatrisch registrierten Diabetesfälle (299 Zentren, 51.587 Patienten) die Charakteristika eines neonatalen Diabetes aufwiesen. Dies entspricht einer Inzidenz von 1 pro 89.000 Lebendgeburten in Deutschland und Österreich [Grulich-Henn et al. 2010 EK III].

Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz als Folge von Pankreaserkrankungen (z. B. bei Cystischer Fibrose) werden mit Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und der Lebenserwartung zunehmend häufiger diagnostiziert. In einer Fallserie aus dem deutschsprachigen Raum (n = 71, mittl. Alter 14,2 J) wiesen Ende der 1990er Jahre 12,7 % einen Diabetes und 18,4 % eine gestörte Glukosetoleranz auf [Holl et al. 1997 EK III]. Mittlerweile wird bei 2% der Kinder, 19% der Adoleszenten und 40-50% der Erwachsenen mit CF ein Diabetes diagnostiziert [Laguna et al. 2010 EK IV]. Die Diagnosestellung erfolgt meist etwas später als beim Typ 1 Diabetes (Median 14,5 Jahre vs. 8,5 Jahre) und betrifft mehr Mädchen (59,1%) als Jungen [Konrad et al. 2013 EK III].

3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

3.1 Typ-1-Diabetes

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes basiert auf der klinischen Symptomatik und der Blutzuckermessung. In Zweifelsfällen können weitere Parameter für die Diagnosestellung herangezogen werden. Dazu zählen: 1. Diabetes-assoziierte Autoantikörper (ICA, GAD 65, IA2, IAA, ZnT8). 2. ein oraler Glucosetoleranztest und 3. eine HbA1c-Bestimmung. [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014; Eehalt et al. 2010].

Empfehlung 3.1:	Empfehlungsgrad
Ein generelles Screening auf einen Typ-1-Diabetes sollte weder bei der Allgemeinbevölkerung noch bei Hochrisikogruppen unter Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden. nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV]	B

10-15 % aller Kinder und Jugendlichen unter 15 Jahren mit einem Typ-1-Diabetes haben erstgradige Verwandte mit einem Diabetes und somit eine positive Familienanamnese [Rosenbauer et al. 2003 EK IIa; Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic 2001 EK IIa]. Das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, ist für Kinder mit einem an Diabetes erkrankten Vater dreifach höher, als für Kinder mit einer an Diabetes erkrankten Mutter [Gale et al. 2001 EK IIb]. Während Antikörper und andere Marker zwar eine Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben, fehlen jedoch effektive Präventionsstrategien, die eine Diabetesmanifestation verhindern könnten [Rosenbloom et al. 2000 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK Ib]. Mehrere randomisierte Studien in Europa (DENIS, ENDIT, DIAMYD) und Amerika (DPT-1) haben nicht den gewünschten Erfolg gezeigt [Lampeter et al. 1998 EK Ib; Schatz et al. 2001 EK Ib; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group 2002 EK Ib; Gale et al. 2004 EK Ib]. Insgesamt gibt es derzeit keine Interventionsmöglichkeit für eine sichere primäre Prävention [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014; Ludvigsson et al. 2012].

Aus finnischen Studien (DIPP, TRIGR) ergeben sich Hinweise darauf, dass eine frühe Kuhmilchproteinexposition bei Kindern mit einem hohen genetischen Risiko zur Entstehung eines Typ-1-Diabetes beiträgt [Vaarala et al. 2002 EK Ib; Ronkainen et al. 2001 EK Ib]. Ein präventiver Effekt des Stillens bei Kindern mit hohem Diabetesrisiko lässt sich daraus ableiten [Monetini et al. 2001 EK III]. Übereinstimmend berichten die Forscher der amerikanischen DAISY- und der deutschen BABYDIAB-Studie, dass Inselzellautoimmunität häufiger bei Säuglingen auftritt, die abweichend von üblichen Ernährungsempfehlungen bereits in den ersten drei Lebensmonaten glutenhaltige Cerealien zugeführt bekommen [Ziegler et al. 2003 EK III; Norris et al. 2003 EK III].

Trotz des beobachteten Inzidenzanstiegs (siehe Kapitel 2.1) ist derzeit ein populationsbezogenes Screening auf Typ-1-Diabetes in Deutschland bei einer Prävalenz von 0,1 % nicht gerechtfertigt [Eehalt et al. 2008 EK III]. Im Gegensatz dazu wird in Japan bei einer deutlich höheren Inzidenz des Typ-2-Diabetes ein populationsbezogenes Diabetes-Screening (Messen der Glukose im Urin) für Schulkinder durchgeführt, hier werden bis zu 20,5 % aller Dia-

betesfälle (Typ 1 und Typ 2) durch dieses Screening diagnostiziert [Yokota et al. 2004 EK III].

Im klinischen Alltag ergeben sich häufig Anfragen nach einem Screening bei Verwandten von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes - insbesondere bei Geschwistern. Aufgrund einer in der Regel mangelnden Konsequenz kann auch für diese Personen mit erhöhtem Risiko kein generelles Screening empfohlen werden.

Innerhalb von kontrollierten Studien kann ein Screening bestimmter Bevölkerungsgruppen sinnvoll sein. Das Screening kann die Messung des Nüchtern-Blutzuckers, die Bestimmung diabetesspezifischer Antikörper oder auch die HLA-Typisierung umfassen.

3.2 Typ-2-Diabetes

Für die Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes kann neben der klinischen Symptomatik die Nüchtern-glucosemessung, der 2-Stundenwert im Glucosebelastungstest oder der HbA1c-Wert herangezogen werden [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014].

Empfehlung 3.2:	Empfehlungsgrad
<p>Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung von Typ-2-Diabetes soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1. -2. Grades• Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier)• extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile)• Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans) <p>Expertenkonsens EK IV nach [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV].</p>	A

Die heterogene Ätiopathogenese des Typ-2-Diabetes mellitus ist bislang nicht endgültig geklärt. Der Typ-2-Diabetes entwickelt sich durch einen fortschreitenden Insulinsekretionsdefekt auf dem Hintergrund einer Insulinresistenz [Alberti et al. 2004 EK IV]. Determinanten für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes können neben dem ethnischen Hintergrund und der genetischen Prädisposition auch intrauterine Faktoren (zum einen ‚Small for Date‘-Kinder, zum anderen mütterliche Glukosestoffwechselstörung) mit lang anhaltenden metabolischen Folgen sein [Alberti et al. 2004 EK IV; Kempf et al. 2008 EK IIb-III]. Bei entsprechender Veranlagung kann der Typ-2-Diabetes durch die Entwicklung von Adipositas oder mit Beginn der Pubertät manifest werden. Untersuchungen an adipösen Jugendlichen zeigen, dass eine Störung des Glukosestoffwechsels bei dieser Bevölkerungsgruppe in einer Häufigkeit von 6,5-6,7 % auftritt [l'Allemand et al. 2008 EK IIb-III; Wabitsch et al. 2002 EK III]. Meistens wird der Typ-2-Diabetes bei Kindern jenseits des 10. Lebensjahres bzw. in der späten Pubertät und häufiger bei Mädchen diagnostiziert [Schober et al. 2005 EK III; Neu et al. 2005 EK III].

Wegen der deutlich erhöhten Prävalenz bei den in Empfehlung 3.2 genannten Bevölkerungsgruppen werden regelmäßige Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter in diesen Fällen empfohlen.

4 Therapie des Typ-1-Diabetes

4.1 Beginn der Therapie

Empfehlung 4.1:	Empfehlungsgrad
<p>Eine Insulintherapie soll umgehend nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes eingeleitet werden, da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann. Schnellstmöglich soll ein mit Kindern erfahrendes Diabetesteam hinzugezogen werden (siehe Kapitel 4.2).</p> <p>Expertenkonsens EK IV [Bangstad et al. 2007 EK Ib]</p>	A

Die Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes der Ersatz des fehlenden körpereigenen Insulins. Sie ist sofort nach Diagnosestellung und dann lebenslang erforderlich. Ihr Erfolg hängt davon ab, inwieweit es gelingt, die physiologische Insulinsekretion zu imitieren. Dazu sind ausreichendes Wissen und praktische Fertigkeiten der Behandlungsteams, Patienten und deren Familien unerlässlich. Die Insulintherapie ist daher das zentrale Thema der strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramme für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes [Lange et al. 2014b EK IV; Lange et al. 2001 EK III; Ahern et al. 2000 EK III], (siehe Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“ Zur Wahl der Therapieform siehe Kapitel 4.4 „Insulinbehandlung“).

Während der strukturierten Initialschulung sollen die Patienten, Eltern und gegebenenfalls weitere Betreuungspersonen in die Lage versetzt werden, die Insulintherapie im Alltag selbstständig durchzuführen. Deshalb soll die Betreuung umgehend nach Stabilisierung der akuten Situation in die Hände eines kinderdiabetologisch erfahrenen Teams übergehen [Lange et al. 2002 EK III]. Bei klinisch gutem Zustand eines Kindes und familiären Ressourcen ist auch eine ambulante Erstbehandlung möglich, wenn entsprechende Strukturen vorhanden sind [Tiberg et al. 2012 EK Ib; Weitzel et al. 1997 EK IV; Clar et al. 2007 EK IIa-III] (siehe Kapitel 4.2 und 4.7).

4.2 Therapieziele

4.2.1 Allgemeine Ziele

Empfehlung 4.2:	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sollen von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team (Kinderärzte mit der Zusatzanerkennung Diabetologie oder Kinderärzte mit der Weiterbildung Kinderendokrinologie und -Diabetologie bzw. Kinderärzte „Diabetologe DDG“, Diabetesberater/-innen, Diätassistent/-innen bzw. Ernährungsfachkräfte sowie diabetologisch geschulte Psychologen und Sozialarbeiter) betreut werden.</p> <p>modifiziert nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IIb-III]</p>	A

Jedes an Diabetes mellitus erkrankte Kind hat Anspruch auf eine optimale Betreuungsqualität unabhängig von der sozioökonomischen Herkunft oder der Region, in der es lebt. Diese beinhaltet die Versorgung mit allen verfügbaren, individuell notwendigen Therapieformen, intensiver, altersgerechter Schulung sowie eine umfassende psychosoziale Betreuung. Erstbehandlung und Dauerbetreuung sollen vom 1. bis 18., in Einzelfällen bis 21. Lebensjahr, kontinuierlich von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team durchgeführt werden. Die spezialisierte Betreuung trägt nachweislich zu einer Senkung der Krankenhaustage und -wiederaufnahmen, einem niedrigeren HbA1c-Wert bei besserem Krankheitsmanagement und zu weniger Komplikationen bei ([Cadario et al. 2009 EK III; Pihoker et al. 2014 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK IIb-III]).

Empfehlung 4.3:	Empfehlungsgrad
<p>Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz der Familie und des Kindes/Adoleszenten in Abhängigkeit von dessen Alter und vorhandenen familiären Ressourcen im Umgang mit der Diabeteserkrankung sowie Selbständigkeit und Eigenverantwortung zu stärken (Empowerment).</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	A

Empfehlung 4.4:	Empfehlungsgrad
<p>Alle an der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Beteiligten sollen den Erhalt bestmöglicher Gesundheit, lebenslange Teilhabe und gute Lebensqualität des Kindes und seiner Familie zum Ziel haben.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	A

Empfehlung 4.5:	Empfehlungsgrad
<p>Die Behandlung des Typ-1-Diabetes durch das Behandlungsteam sollte umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulintherapie (siehe Kapitel 4.4) • Individuelle Stoffwechselselbstkontrolle • altersadaptierte strukturierte Schulung (siehe Kapitel 4.6) • psychosoziale Betreuung der betroffenen Familie (siehe Kapitel 5) <p>Expertenkonsens EK IV</p>	B

Folgende medizinische Ziele stehen bei der Betreuung von pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus im Vordergrund [Danne et al. 2014 EK IV]:

- Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen, insbesondere schwere Hypoglykämie oder Ketoazidose bzw. diabetisches Koma (siehe Kapitel 6 „Akutkomplikationen“).
- Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium. Dies setzt eine weitgehend normnahe Blutglukoseeinstellung sowie die frühzeitige Diagnose und Therapie von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas sowie Vermeidung von Rauchen) voraus (siehe Kapitel 7 „Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)“).
- normale körperliche Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn), altersentsprechende Leistungsfähigkeit.

Die psychosoziale Entwicklung der Patienten soll durch den Diabetes und seine Therapie so wenig wie möglich beeinträchtigt werden und die Integration und Inklusion in Kindergarten, Schule und Berufsausbildung gewährleistet werden. Dafür ist ein individuell angepasstes Therapiekonzept zu wählen, welches eine Abstimmung von Mahlzeiten und Insulingaben an den Tagesablauf und die psychosozialen Bedürfnisse des Kindes und Jugendlichen gewährleistet [Valenzuela et al. 2006 EK IIb; Danne et al. 2014 EK IV].

4.2.2 Individuelle Therapieziele

Empfehlung 4.6:	Empfehlungsgrad
<p>a. Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA1c-Wert, Blutzuckerzielbereiche, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Integrationsbemühungen, u. a.). Expertenkonsens EK IV</p>	A
<p>b. Eine kontinuierliche Dokumentation der Therapieziele im Diabetes-Pass für Kinder und Jugendliche sollte durchgeführt werden. Expertenkonsens EK IV</p>	B

Die Dokumentation der Behandlungsdaten im Diabetes-Pass dient der objektiven Beurteilbarkeit der Therapieerfolge. Im Folgenden sind die individuell anzustrebenden Therapieziele aufgeführt.

Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)

Empfehlung 4.7:	Empfehlungsgrad
Der angestrebte HbA1c-Wert soll < 7,5 % sein, ohne dass Hypoglykämien auftreten. Blutzuckerschwankungen sollten möglichst gering gehalten werden. [Expertenkonsens, EK IV nach [Bangstad et al. 2007 EK Ib; Clarke et al. 2008a EK IV] (siehe Tabelle 1)	A

Der Zielbereich für den HbA1c-Wert < 7,5 % entspricht einem Expertenkonsens [Rewers et al. 2007; American Diabetes Association (ADA) 2015 EK IV].

Ein HbA1c-Wert-Schwellenwert, unterhalb dessen kein Risiko für Folgeerkrankungen besteht, existiert nicht [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996]. Zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sind deshalb möglichst niedrige (normoglykämienahe) HbA1c-Werte erforderlich. Jedes Kind und jeder Jugendliche mit Diabetes sollte demzufolge den ihm möglichen, niedrigsten, normnahen HbA1c-Wert dauerhaft erreichen. Hypoglykämien sollen bei einem niedrigen HbA1c-Wert jedoch nicht auftreten. Das individuelle Therapieziel ist ein Kompromiss zwischen der Notwendigkeit, Kinder und Jugendliche vor schweren Hypoglykämien zu schützen, und der Verhinderung oder Verzögerung von Folgeerkrankungen (siehe Kapitel 6.3 „Hypoglykämie“ und Kapitel 7 „Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)“). Das Therapieziel ist gemeinsam mit dem Patienten und seinen Eltern festzulegen. Im Einzelfall wird sich das Ziel bezüglich der glykämischen Kontrolle an dem orientieren, was psychosozial und individuell entsprechend des Entwicklungsstandes (z. B. Insulinsensitivität in der Pubertät) metabolisch möglich ist. Bei Patienten mit einem hohen HbA1c-Wert sollte konsequent eine stufenweise Verbesserung angestrebt werden.

Blutzuckerzielbereiche

Folgende Orientierungswerte für die Blutzuckereinstellung werden empfohlen:

Tabelle 1: Empfohlene Orientierungswerte zur Blutglukosekontrolle

nach [Rewers et al. 2007 EK IV]

BZ-Kontrolle – Klinisch-chemische Bewertung	Gesund	Gut	Mäßig (Maßnahmen empfohlen)	Schlecht (Maßnahmen erforderlich)
Präprandiale oder nüchtern BG (mmol/l mg/dl)	3.6-5.6 65-100	5-8 ² 90-145	> 8 > 145	> 9 > 162
Postprandiale BG	4.5-7.0 80-126	5-10 90-180	10-14 180-250	> 14 > 250
Nächtliche BG ³	3.6-5.6 65-100	4.5-9 80-162	< 4.2 oder > 9 < 75 oder > 162	< 4.0 oder > 11 < 70 oder > 200

BZ-Kontrolle – Klinisch-chemische Bewertung	Gesund	Gut	Mäßig (Maßnahmen empfohlen)	Schlecht (Maßnahmen erforderlich)
HbA1c-Wert (standardisierte Messung nach Vorgaben des DCC-Trials)	< 6.05	< 7.5	7.5-9.0	> 9.0
¹ Diese allgemeinen Orientierungswerte müssen den individuellen Umständen eines Patienten angepasst werden. Abweichende Werte gelten insbesondere für Kleinkinder, Patienten mit schweren Hypoglykämien oder Patienten, die nicht in der Lage sind, Hypoglykämien zu erkennen [Cranston et al. 1994 EK III]. ² Ist die morgendliche Nüchtern-Blutglukose unter 72 mg/dl (unter 4 mmol/l), sollte die Möglichkeit einer vorangegangenen nächtlichen Hypoglykämie in Erwägung gezogen werden [Holl et al. 1992 EK III]. ³ Diese Zahlen basieren auf klinischen Studien, es liegen aber keine strikten, evidenzbasierten Empfehlungen vor.				

In Kohorten- oder Querschnittsstudien wurde in den letzten Jahren zunehmend untersucht, welchen Einfluss die Diabeteserkrankung eines jungen Kindes auf die Gehirnentwicklung nimmt. Es wurde auch untersucht, ob extreme Blutzuckerschwankungen (Ketoazidose, schwere Hypoglykämie) Folgen für die kognitive Entwicklung mit sich bringen. Das wachsende Gehirn verändert sich neuroanatomisch messbar in der weißen Hirnsubstanz, wenn es Phasen der „Dysglykämie“ ausgesetzt ist [Marzelli et al. 2014 EK III; Barnea-Goraly et al. 2014 EK III]. Eine ausgeprägte Ketoazidose (mittlerer pH-Wert 7,12) bei Manifestation kann zu messbaren Veränderungen in der weißen Hirnsubstanz und im Rahmen des Studienzeitraums (6 Monate) zu nachweisbaren Einbußen in kognitiven Funktionen führen [Cameron et al. 2014 EK IIb]. Phasen von Hypo- oder Hyperglykämien zeigen einen unterschiedlichen Effekt auf verschiedene kognitive Funktionen [Perantie et al. 2008 EK III]. Die Studien kommen zu Schluss, dass eine möglichst stabile Stoffwechsellage angestrebt werden muss, um das wachsende Gehirn zu schützen und die kognitiven Fähigkeiten eines Kindes nicht negativ zu beeinflussen.

Stoffwechselselbstkontrolle

Die durchschnittliche Frequenz der Glukosekontrolle sollte zwischen 5 und 6mal täglich betragen, kann aber im Einzelfall deutlich höher liegen (evtl. auch durch kontinuierliche Glukosemessung oder andere Verfahren) [Ziegler et al. 2011 EK III]. Glukosemessungen sollen in folgenden Situationen durchgeführt werden:

- präprandial immer und postprandial zur Therapieanpassung,
- vor, eventuell während und nach intensiver körperlicher Bewegung zur Vermeidung von Hypoglykämien,
- nach einer Hypoglykämie,
- während einer Krankheit oder ungewohnten Situation,
- vor Führen eines Kraftfahrzeugs und währenddessen, gegebenenfalls Einlegen von Pausen zur Blutzuckermessung.

Die Stoffwechselselbstkontrolle ist für das tägliche Management des Diabetes unerlässlich, insbesondere zur Insulindosisanpassung, zur Vermeidung von Hypo- und Hyperglykämien sowie zur Bewältigung von speziellen Situationen wie Krankheit, Sport oder Reisen. Dabei richtet sich die Häufigkeit der Messungen nach der gewählten Therapieform und der aktuellen Stoffwechselsituation. Höhere tägliche Messfrequenzen oder kontinuierliche Glukosemessungen können zu einer Verbesserung der Glykämielage führen, wenn der Patient bzw.

die betreuenden Personen zu adäquaten Reaktionen befähigt werden [Coster et al. 2000 EK Ia; Svensson et al. 2009 EK III; Ziegler et al. 2011 EK III; Miller et al. 2013 EK III]. Je flexibler die Therapie gestaltet wird, umso häufiger ist eine Glukosemessung notwendig und sinnvoll. Jüngere Kinder benötigen die Hilfe eines Elternteiles oder Betreuers, gegebenenfalls einer Pflegekraft, zur Glukosemessung und -interpretation. Die Verordnung ambulanter Krankenpflege für die Glukosekontrolle während der Betreuungszeit in Kindertageseinrichtungen oder Grundschule ist möglich und kann sinnvoll sein. Bei mangelnden (z. B. bei Adoleszenten) oder zu häufigen Blutzuckermessungen (z. B. durch besorgte Eltern von Kleinkindern) soll eine individuelle Beratung und Unterstützung erfolgen. Zur kontinuierlichen Blutglukosemessung siehe Kapitel 4.4.9 „Kontinuierliche Glukosemessung (CGM), Sensorunterstützte Insulintherapie (SuT) und Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP)“.

Verhaltensänderungen bei risikoförderndem Verhalten

Individuelle Therapieziele betreffen nicht nur die glykämische Kontrolle, sondern auch Verhaltensänderungen bei gegebenenfalls risikobereitem Verhalten. So sollte regelmäßig in geeigneter Form (evtl. in Abwesenheit der Eltern) der Nikotin-, Alkohol- sowie eventueller Drogenkonsum des Jugendlichen erfragt und über das erhöhte kardiovaskuläre Risiko durch Nikotin sowie die Hypoglykämiegefährdung bei Alkohol aufgeklärt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV]. Insbesondere die Kombination aus alkohol- und hypoglykämiebedingter Einschränkung der Handlungsfähigkeit kann fatale Folgen haben. Alkohol kann initial den Blutzucker erhöhen und später zu einer Hypoglykämie durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese führen. Dabei kommt es zu einer erhöhten KETOsegefährdung und einem Anstieg der Plasmalipide. Da Verbote nicht zielführend sind, sollte der kontrollierte moderate Konsum altersentsprechend geschult werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV].

Soziale Integration

Grundlage psychosozialen Wohlbefindens ist die Sicherstellung der Inklusion der Kinder und Jugendlichen und die soziale Integration der betroffenen Familie mit Hilfe der sozialrechtlich zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Daneben kann eine psychologische Begleitung für den Patienten bzw. für die Familie vereinbart werden (siehe Kapitel 5).

4.3 Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes

Für die Gewährleistung einer möglichst normoglykämienahen Stoffwechsellage sowie einer unbelasteten psychosozialen Entwicklung ist die Kontinuität der Behandlung des Diabetes mellitus sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Hinblick auf die verschiedenen Lebens- und Entwicklungsphasen eines Kindes und Jugendlichen mit Diabetes entscheidend.

4.3.1 Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen

Empfehlung 4.8:	Empfehlungsgrad
Kinder mit Diabetes sollen in allgemeinen Kindergärten/Grundschulen betreut werden. [Hellems et al. 2007 EK III]	A

Empfehlung 4.9:	Empfehlungsgrad
Ein individueller Plan zu Häufigkeit und Interventionsgrenzen der Blutzucker- bzw Glukosemessung, Insulingaben (Modus, Zeit, Dosisberechnung), Mahlzeitenfestlegung, Symptomen und Management bei Hypo- und Hyperglykämie soll für die Einrichtung (z. B. Kindergarten, Schule, Hort) erstellt werden. [American Diabetes Association (ADA) 2015 EK IV]	A

Zum optimalen Management bei Kindern in Kindergarten und Schule durch Fremdpersonen (bis etwa 10.-12. Lebensjahr) gibt es keine belastbare Evidenz [Nichols et al. 2002 EK III]. Der Einsatz von ambulanten Pflegediensten zur Glukosemessung und/oder Insulininjektion oder Bedienung einer Insulinpumpe ist gegebenenfalls notwendig und kann verordnet werden. Bis zu 40 % der Grundschulkinder können den Blutzucker selbständig messen; Insulininjektionen beherrschen ca. 40 % der Kinder bis zum 5. Schuljahr selbständig [Hellems et al. 2007 EK III]. Die rein technische Bedienung einer Insulinpumpe ist einem Großteil der Kinder möglich, allerdings soll eine Aufsicht und Hilfe bei der Insulinabgabe verfügbar sein. Geplante und ungeplante Bewegungsaktivitäten bedürfen bei Kindern mit Diabetes erhöhter Aufmerksamkeit, um akute Stoffwechselentgleisungen insbesondere Hypoglykämien zu vermeiden. Gleichzeitig soll regelmäßige sportliche Aktivität inklusive Leistungssport unbedingt unterstützt werden (siehe Kapitel 4.3.4). Freistellungen vom Sport- oder Schwimmunterricht wegen des Diabetes sind unberechtigt. Das Glukosemessen, die Einnahme von Kohlenhydraten und Aufsicht sind zu gewährleisten.

4.3.2 Betreuung beim Übergang ins junge Erwachsenenalter

Empfehlung 4.10:	Empfehlungsgrad
Die Transition von der pädiatrischen in die internistische Diabetesbetreuung trifft junge Menschen mit Diabetes im Alter von 16-21 Jahren in einer Lebensphase allgemeiner Umbrüche und sollte begleitet werden (Übergangssprechstunden, strukturierte pädiatrisch-internistische Transition o. ä.). [Nakhla et al. 2008 EK III; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Court JM et al. 2008 EK IV]	B

Die DCCTStudie zeigte, dass die HbA1c-Werte – unabhängig von der Art der Therapie – bei Adoleszenten im Vergleich zur Gesamtheit der Teilnehmer durchschnittlich um 1 % höher waren [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Studien zum Übergang in die Erwachsenenbetreuung liegen größtenteils als qualitative Befragungen vor und zeigen eine schlechte oder verzögerte Inanspruchnahme der zugewiesenen Erwachsenenkliniken bei häufiger Unzufriedenheit mit der Art des Übergangs [Nakhla et al. 2008 EK III; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III]. Zur Evaluation von Übergangsmodellen liegen nur wenige Studien vor. Drei Komponenten haben sich bisher als hilfreich erwiesen: Das Implementieren eines Übergangsprogramms, Übergangssprechstunden mit Kinder- und Erwachsenenärzten und Einführen eines Koordinators für den Übergang [Nakhla et al. 2008 EK III; Neu et al. 2010 EK III; Levy-Shraga et al. 2015 EK III]. Es werden z.Zt. verschiedene Projekte für eine erfolgreiche Transition wissenschaftlich begleitet.

4.3.3 Betreuung bei Krankheit und Vermeidung von Krankheitsrisiken

Empfehlung 4.11:	Empfehlungsgrad
Bei schweren Erkrankungen bzw. perioperativ sollen Kinder mit Diabetes in ein entsprechend erfahrenes und ausgerüstetes Zentrum überwiesen werden. Der Kinderdiabetologe ist hinzuzuziehen. [Brink et al. 2007 EK IV]	A

Akute Erkrankungen können die Stoffwechsellage destabilisieren und zu Hypo- (gehäuft bei Gastroenteritiden), aber auch Hyperglykämie und Ketoseneigung (gesteigerte Lipolyse und hepatische Glukoneogenese z. B. bei Fieber oder perioperativ) führen. Dem lässt sich durch regelmäßige häufigere Glukose- und Ketontestungen in Blut oder Urin vorbeugen, wenn diese zu Anpassungen der Insulindosen führen. Krankenhausaufenthalte und Notfallsituationen sind bei diesem Management seltener [Laffel et al. 2006 EK Ib].

In keinem Fall sollte das Insulin bei niedrigen Glukosewerten oder Nahrungsverweigerung komplett weggelassen werden. Notwendig ist vielmehr die Gabe von Kohlenhydraten, um Substratmangel und Ketonkörperbildung zu vermeiden.

Bei Erbrechen eines Kindes mit Diabetes muss neben anderen Ursachen umgehend ein Insulinmangel bzw. eine Ketoazidose ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 6.1).

Um Komplikationen zu vermeiden, sind die sehr gute Schulung des Kindes oder Jugendlichen mit Diabetes und/oder der Familie zum Verhalten bei Krankheit und die Erreichbarkeit des Diabetesteam in Notfällen bzw. für Nachfragen entscheidend.

Bei persistierend niedrigen Glukoserwerten kann unter ärztlicher Anleitung die Gabe von Glukagon in niedriger Dosierung sinnvoll sein [Brink et al. 2007].

Unklare Veränderungen des Insulinbedarfs über Tage können durch ausbrechende akute Erkrankungen (Inkubation) verursacht sein.

Empfehlung 4.12:	Empfehlungsgrad
Kinder mit Diabetes mellitus sollten nach STIKO-Empfehlungen geimpft werden.	B

Kinder mit Diabetes leiden im Allgemeinen nicht häufiger als Kinder ohne Diabetes an Infektionen oder anderen Krankheiten und reagieren immunologisch wie Kinder ohne Diabetes auf Impfungen. Bei schlechter glykämischen Stoffwechsellage kann es allerdings zu Veränderungen der humoralen und zellulären Abwehr und in Folge dessen zu häufigeren Erkrankungen kommen [Liberatore, Jr. et al. 2005 EK III].

Neben den allgemeinen epidemiologischen Erwägungen sind Kinder mit Diabetes bei impfpräventiblen Erkrankungen immer auch zusätzlich durch Stoffwechselkomplikationen gefährdet und sollten soweit wie möglich davor geschützt werden.

4.3.4 Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport

Regelmäßige sportliche Betätigung verbessert die metabolische Kontrolle. Regelmäßiges Schwimmen senkt den HbA1c-Wert nachweislich signifikant [Sideravice et al. 2006 EK IIb].

Da bei sportlicher Betätigung der Blutzucker durch Energieverbrauch gesenkt wird, ist das Risiko einer Hypoglykämie erhöht. Stärkster Prädiktor für eine Hypoglykämie ist der Ausgangsglukosewert, der grundsätzlich bei mind. 120 mg/dl (6,6 mmol/l) liegen sollte [Tansey et al. 2006 EK Ib]. Eine randomisierte Studie zeigte, dass das Reduzieren bzw. Absetzen von Basalinsulin bereits vor Sport eine effektive Maßnahme zur Vermeidung von Hypoglykämien darstellen kann [Tsalikian et al. 2006 EK Ib]. Wichtig ist eine regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle vor, während und nach der sportlichen Aktivität [Robertson et al. 2014 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV].

Folgende Regeln können zur Minderung des Hypoglykämierisikos hilfreich sein (nach [Robertson et al. 2014 EK IV] und [Clarke et al. 2008a EK IV]):

- die individuelle Reaktion auf Sport ist u. a. abhängig von der Sportart, vom Trainingszustand, Zeitdauer und muss individuell ausgetestet werden,
- wegen der schnelleren Resorption des Insulins sind Injektionen in Stellen nahe muskulärer Aktivität vor Sport zu vermeiden,
- bei geplantem Sport vormittags kann es ratsam sein, die Basalrate abhängig von der Insulinart, der sportlichen Intensität und dem Trainingszustand um 20-50 % zu senken. Gegebenenfalls sollte auch das morgendliche Prandialinsulin um 30-50 % reduziert werden,
- bei Ausdauersport von mehr als ein bis zwei Stunden Dauer wird evtl. für die Mahlzeit vor dem Sport nur 20-75 % der üblichen Prandialdosis benötigt,
- Ganztagesaktivitäten erfordern häufig sowohl eine Reduktion des Basalinsulins während des Tages als auch bis zu 12-24 Stunden nach der Aktivität sowie die Reduktion des Mahlzeiteninsulins während und nach der Bewegung,
- Spielaktivitäten sind meist ohne Veränderung der Insulindosen möglich,
- bei Behandlung mit einer Insulinpumpe kann die Basalrate temporär abgesenkt oder die Pumpe während des Sports abgelegt werden [Toni et al. 2006 EK IIa-III],
- nach intensiver körperlicher Bewegung sollte einer durch den Muskelauffülleffekt bedingten Späthypoglykämie vorgebeugt werden durch kohlenhydratreiche Mahlzeiten nach dem Sport [Riddell et al. 2006 EK IV].

4.3.5 Diabetesbehandlung auf Reisen

Die auf Fernreisen erforderliche Diabetesbehandlung sollte mit dem Patienten und gegebenenfalls seiner Familie detailliert besprochen werden. Insbesondere sollte auf notwendige Änderungen in der Therapie bei Flügen bzw. Aufenthalt in anderen Zeitzonen geachtet werden. Eine Anpassung der Dosis ist gegebenenfalls bei Flügen in die westliche (längerer Tag) oder östliche (kürzerer Tag) Richtung erforderlich. Es sind genügend Utensilien zur Glukosemessung und Insulingabe sowie ausreichend Insulin mitzuführen, bei Flügen auch im Handgepäck (cave niedrige Temperaturen im Frachtraum) [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV].

4.4 Insulinbehandlung

4.4.1 Intensivierte oder konventionelle Therapie

Empfehlung 4.13:	Empfehlungsgrad
a. Der Behandlungsstandard bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte die intensivierte Insulintherapie sein.	B
b. Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden Diabetesbetreuung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden.	A
c. Die Insulintherapie soll für jedes Kind individuell ausgerichtet sein. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib]	A

Während in Deutschland 1995 noch fast 60 % der pädiatrischen Patienten mit einfacheren (konventionellen) Therapieschemata (3 oder weniger Injektionen pro Tag) behandelt wurden, setzte sich aber die intensivierte Therapie mit vier, fünf oder sechs Injektionen auch in der Pädiatrie durch. Heutzutage werden nur noch einzelne Patienten mittels konventioneller Insulintherapie behandelt. Seit etwa dem Jahr 2000 zeigt sich ein neuer Trend: Immer mehr Kinder und Jugendliche werden mit einer Insulinpumpe behandelt, im Jahr 2013 waren es insgesamt 48 Prozent. Während zunächst vor allem Jugendliche eine Insulinpumpe einsetzen, hat sich die Pumpe in den letzten drei Jahren ganz vorrangig bei der Behandlung sehr junger Patienten durchgesetzt: 86 Prozent aller Diabetespatienten, die im Jahr 2013 jünger als 5 Jahre waren, verwendeten eine Insulinpumpe [Kapellen et al. 2010; Ludwig-Seibold et al. 2012; Bachran et al. 2012 EK III]. Bei den älteren Jugendlichen (15 – 18 Jahre) waren es lediglich 39 Prozent. [Holl et al. 2015 EK III].

Über die letzten Jahre hat sich die durchschnittliche Stoffwechseleinstellung pädiatrischer Typ-1-Patienten in Deutschland erfreulicherweise verbessert – und zwar sowohl der mittlere HbA1c-Wert als auch die Rate schwerer Hypoglykämien [Karges et al. 2014 EK III]. Ein Zusammenhang mit der Anzahl der Injektionen konnte nicht gezeigt werden [Gerstl et al. 2008 EK IIb-III].

Epidemiologische Untersuchungen konnten den generellen Vorteil der intensivierten Insulintherapie für alle Altersgruppen im Kindesalter nicht belegen [Mortensen et al. 1998 EK III; Danne et al. 2001 EK III]. Angesichts der Überlegenheit dieser Therapieform bei Adoleszenten und Erwachsenen sollte jedoch, mit Blick auf die schwedischen Längsschnittstudien, mit der intensivierten Therapie begonnen werden, wenn die Ressourcen der Familie und des Kindes dieses zulassen [Lind et al. 2014 EK III]. Ausnahmen können die Remissionsphase mit sehr geringem Insulinbedarf oder eine erhebliche Adhärenz-Problematik in der Langzeitbetreuung sein, sowie ein familiärer Kontext oder Fremdbetreuung, in der die komplexe intensivierte Therapie nicht durchgeführt und überwacht werden kann.

Die Evidenz bezüglich der Bedeutung einer intensivierten Insulintherapie auf die Langzeitstoffwechselkontrolle stammt aus dem DCC-Trial und der Nachfolgestudie EDIC (Epidemio-

logy of Diabetes Interventions and Complications). Der DCC-Trial benutzte auch umfassende Patientenunterstützungsmaßnahmen (Ernährungs- und Bewegungspläne, monatliche Ambulanztermine beim betreuenden Team etc.) Es ist aufgrund des Studiendesigns des DCC-Trials nicht möglich, die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie von den Vorteilen zu trennen, die durch die intensive Betreuung bedingt waren. Es muss hervorgehoben werden, dass im Rahmen des DCC-Trials Kinder unter 13 Jahren nicht untersucht wurden.

Für die Pädiatrie sind die Ergebnisse des DCC-Trials und der nachfolgenden EDIC-Studie vermutlich dennoch von besonderer Bedeutung. Die EDIC-Studie zeigt ein Jahrzehnt nach Beendigung der Randomisierung, trotz inzwischen vergleichbarer glykämischer Kontrolle der Studienteilnehmer, ein besseres Outcome hinsichtlich der mikro- und makrovaskulären Endpunkte für diejenigen, die in der initialen Phase eine verbesserte Stoffwechseleinstellung durch die intensivierte Therapie hatten („metabolisches Gedächtnis“) [White et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib]. Daher sollte die bestmögliche Stoffwechselkontrolle möglichst von Anfang an initiiert werden.

Die Wahl des Therapieregimes sollte grundsätzlich individuell erfolgen, dies betrifft auch die Häufigkeit der täglichen Injektionen bei der intensivierten Therapie. Diese kann von 4 bis > 7 pro Tag betragen.

Zum erhöhten Risiko bzw. der Prävention von Hypoglykämien bei intensivierter Insulintherapie siehe Kapitel 6 „Akutkomplikationen“, Abschnitt 6.3.

Zur umfassenden Diabetestherapie und zur Unterstützung auch der Familie siehe die weiteren Unterkapitel des Kapitels 4. „Therapie des Typ-1-Diabetes“, insbesondere Kapitel 4.2 „Therapieziele“, Kapitel 4.5 „Ernährungsempfehlungen“ und 4.6 „Diabetesschulung“.

4.4.2 Insulinarten und Insulinkonzentration

Empfehlung 4.14:	Empfehlungsgrad
Für pädiatrische Patienten sollen Humaninsulin oder Insulinanaloga verwendet werden. [Bangstad et al. 2007 EK IV; Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib; Plank et al. 2005 EK Ia; Simpson et al. 2007]	A

Humaninsulin und hochgereinigte Schweineinsuline sind im Behandlungsergebnis hinsichtlich der Stoffwechselkontrolle und des Hypoglykämierisikos als gleichwertig einzustufen [Richter et al. 2005 EK Ia]. Der Einsatz von tierischen Insulinen (aus Rinder- und Schweinepankreatata) birgt jedoch u. U. ein höheres Risiko von immunologischen Nebenwirkungen als Humaninsulin [Bangstad et al. 2007 EK IV].

Weil es sich bei den Insulinanaloga gegenüber dem Humaninsulin um veränderte Moleküle handelt, sind aufgrund einer in vitro veränderten Mitogenität Sicherheitsbedenken gegen die Insulinanaloga entstanden [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007]. Die Europäische Medikamentenzulassungs-Gesellschaft EMA hat in einem Statement bezüglich Insulin Glargin festgehalten, dass es keine klinischen Hinweise für eine erhöhte Kanzerogenität gebe und auch in Laboruntersuchungen kein Mechanismus für eine erhöhte Mitogenität beschrieben wurde [European Medicines Agency (EMA) 2013]. Insgesamt gibt es gegenwärtig keine wissenschaftlich begründbaren Zweifel an der Sicherheit der im Handel befindlichen Insulinanaloga für ihre Anwendung in der Pädiatrie. Eine diesbezügliche

che Vigilanz und weitere Studien sind jedoch unbedingt erforderlich. Beim Einsatz von kurz- und langwirksamen Insulinanaloga ist die Zulassung ab bestimmten Altersgrenzen und die Kontraindikation in der Schwangerschaft zu beachten.

In der Bundesrepublik Deutschland sind Insulinpräparate sowohl als 100 I.E. Insulin/ml (U100-Insulin), 200 IE Insulin/ml (U200-Insulin) und 300 IE (U300-Insulin) erhältlich, wobei die höher konzentrierten Insuline bislang nur als Fertiggins angeboten werden, so dass eine Verwechslung unwahrscheinlich ist. Insbesondere Säuglinge oder Kleinkinder weisen einen sehr niedrigen Insulinbedarf auf. Bei geringen Einzeldosen kann man mit Hilfe eines insulin-freien Mediums, das über die Herstellerfirmen zu beziehen ist, vom Apotheker eine niedrig konzentrierte Insulinzubereitung herstellen lassen [Danne et al. 2014 EK IV].

4.4.3 Intravenöse Therapie

Empfehlung 4.15:	Empfehlungsgrad
Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden. Expertenkonsens EK IV	B

Zur intravenösen Behandlung z. B. im Rahmen der Ketoazidose oder bei chirurgischen Eingriffen können sowohl Normalinsulin wie auch kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden, wobei aus Kostengründen dem Normalinsulin der Vorzug gegeben wird [Danne et al. 2014 EK IV].

4.4.4 Kombinationsinsuline

Kombinationsinsuline, d. h. konstante Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulin finden bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes von Kindern und Jugendlichen wegen fehlender Flexibilität kaum noch Anwendung. Auch bei einer konventionellen Therapie mit 2 Insulininjektionen pro Tag werden fast ausschließlich freie Mischungen von Normal- und NPH-Insulin verwendet. Studien zeigen eine Assoziation schlechterer glykämischer Werte bei der Verwendung von Kombinationsinsulinen in der Pädiatrie [Mortensen et al. 1998 EK III; Gerstl et al. 2008 EK IIb-III].

4.4.5 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga (prandiale Substitution)

Empfehlung 4.16:	Empfehlungsgrad
a. Kurzwirksames Humaninsulin und schnellwirksame Insulinanaloga zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und können je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern flexibel verwendet werden. [Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib]	0

Empfehlung 4.16:	Empfehlungsgrad
<p>b. In der Insulinpumpentherapie sollten kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	B

Auch bei Kindern gibt es pharmakokinetische Unterschiede zwischen schnellwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin [Danne et al. 2005 EK Ib; Mortensen et al. 2000 EK Ib]. Die Verfügbarkeit unterschiedlicher Wirkprofile ist bei Kindern besonders vorteilhaft, da die Nahrungsaufnahme nur begrenzt planbar und häufig schwer zu kontrollieren ist [Powers et al. 2002 EK III]. Die postprandiale Verabreichung von Insulin, insbesondere eines kurz wirkenden Insulinanalogons, kann bei Kindern angewandt werden [Rutledge et al. 1997 EK IIa; Tupola et al. 2001 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib; Danne et al. 2003 EK Ib; Danne et al. 2007 EK IIa; Philotheou et al. 2011]. Dabei ist zu beachten, dass die Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe im Vergleich zu präprandialer Gabe erhöht sein können [Danne et al. 2003 EK Ib; Deeb et al. 2001 EK Ib]. Die gemessenen Blutzuckerwerte bei postprandialer Gabe entsprachen bei einem Vergleich den Blutzuckerwerten bei präprandial gegebenem Humaninsulin [Deeb et al. 2001 EK Ib].

Die vorliegenden Studien zum Vergleich des Nutzens von Normalinsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga ermöglichen keine Bewertung langfristiger Ergebnisparameter (Morbidity, Mortalität) [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007; Siebenhofer et al. 2006 EK Ia]. Im Hinblick auf den HbA1c-Wert liegt bisher keine konsistente Evidenz für eine Verbesserung desselben durch Verwendung kurzwirksamer Analoga gegenüber Normalinsulin für das Kindesalter vor. Es ergibt sich jedoch auch in dieser Altersgruppe ein möglicher Benefit bei den postprandialen Blutzuckerwerten und der Hypoglykämierate [Plank et al. 2005 EK Ia; Simpson et al. 2007]. Schnellwirksame Insulinanaloga in der CSII zeigen in einer Metaanalyse einen geringen, aber signifikanten Benefit hinsichtlich des HbA1c-Wertes [Colquitt et al. 2003 EK Ia], der in einer kleinen pädiatrischen randomisiert-kontrollierten Studie jedoch nicht nachweisbar war [Tubiana-Rufi et al. 2004 EK Ib]. In einer europäischen Querschnittstudie bei über 1000 europäischen Kindern mit CSII verwendeten über 99 % kurzwirksame Insulinanaloga [Danne et al. 2008 EK III]. Die Einführung schnell- und langwirkender Insulinanaloga hat in den letzten Jahren die Insulintherapie verändert, auch wenn dies in Deutschland zeitweise kontrovers diskutiert wurde. Andere Insuline, wie die gerade beim Dawn-Phänomen in der Pubertät häufiger eingesetzten Zinkinsuline, sind dagegen weggefallen. Im Behandlungsjahr 2013 verwendeten 75 Prozent der pädiatrischen Patienten mindestens einmal täglich ein schnellwirkendes Insulinanalogon. Junge Kinder ohne Insulinpumpe setzen Insulinanaloga bisher seltener ein als Jugendliche, wobei hier in der Vergangenheit einerseits Zulassungsregelungen eine Rolle spielten, zum anderen aber unterschiedliche Anforderungen an die Flexibilität im Tagesablauf und die Tatsache, dass auch stoffwechselgesunde junge Kinder häufiger Zwischenmahlzeiten wünschen – verglichen mit Jugendlichen und Erwachsenen [Holl et al. 2015 EK III].

4.4.6 Langwirksame Insuline und Insulinanaloga (basale Substitution)

Empfehlung 4.17:	Empfehlungsgrad
<p>Sowohl NPH-Insulin wie auch langwirksame Insulinanaloga können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern individuell eingesetzt werden.</p> <p>[Danne et al. 2003 EK Ib; Danne et al. 2008 EK Ib; Thisted et al. 2006 EK Ia; Robertson et al. 2007 EK Ib; Danne et al. 2013 EK1b; Thalange et al. 2015 EK Ib]</p>	0

Zusätzlich zum prandialen Insulin muss zur Substitution des basalen Insulinbedarfs meist mehrmals täglich ein mittellang wirkendes Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin oder ein lang wirkendes Insulinanalogon (Insulin Glargin, Insulin Detemir oder Insulin Degludec) gegeben werden [Danne et al. 2014 EK IV]. Pädiatrische pharmakokinetische Untersuchungen ergaben eine geringere Variabilität der Insulinkonzentration nach Injektion von Detemir gegenüber NPH-Insulin [Danne et al. 2003 EK Ib] oder Glargin [Danne et al. 2008 EK Ib]. Die einmalige Gabe des langwirksamen Insulinanalogons Glargin bei Kindern über sechs Jahren zeigt in der Metaanalyse pädiatrischer Studien keine Verbesserung des HbA1c-Wert, aber einen Trend zu niedrigeren Hypoglykämieraten und größere Therapiezufriedenheit gegenüber herkömmlichen Basalinsulinen [Thisted et al. 2006 EK Ia]. Inzwischen liegen auch Erfahrungen mit Insulin Glargin bei Kindern unter 6 Jahren vor [Danne et al. 2013 EK1b]. Die Gabe des langwirksamen Insulinanalogons Detemir zeigte gegenüber NPH-Insulin in einer randomisierten 26-Wochen-Studie ebenfalls keine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes, aber eine signifikant niedrigere Blutzuckervariabilität, eine niedrigere Rate symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien und einen besseren Gewichtsverlauf [Robertson et al. 2007 EK Ib]. In einer 52 Wochen-Studie zum Vergleich von Insulin Detemir und Insulin Degludec bei Kindern von 1 bis 17 Jahren fanden sich mit dem sehr lang wirksamen Insulin Degludec [Biester et al. 2014] signifikant niedrigere Raten von Hyperglykämie und Ketose, was auf einen günstigen Effekt zur Verhinderung einer Ketoazidose hinweisen könnte [Thalange et al. 2015 EK Ib].

4.4.7 Kombinationstherapie mit Metformin

Die Kombination mit Metformin könnte nach theoretischen Überlegungen für ein ausgewähltes Kollektiv adoleszenter Patienten mit Typ-1-Diabetes geeignet sein (Übergewicht, hohe Insulindosis, schlechte metabolische Kontrolle) und zusätzlich einen günstigen Effekt auf den Lipidstoffwechsel haben [Liu et al. 2015 EK 1b]. Die Evidenz hierfür ist jedoch widersprüchlich, so dass derzeit keine generelle Empfehlung zum additiven Einsatz von Metformin ausgesprochen werden kann.

4.4.8 Hilfsmittel zur Insulintherapie

Insulinspritzen

Alle Kinder mit Diabetes bzw. deren Betreuungspersonen sollten in der Lage sein, Insulin mit Insulinspritzen zu verabreichen, da andere Hilfsmittel zur Insulingabe Fehlfunktionen aufweisen können [Danne et al. 2014 EK IV]. Die Insulinspritzen sollten dazu eine der Insulinkonzentration entsprechende Graduierung aufweisen (z. B. U 100-Spritzen). Spritzen ermögli-

chen die gleichzeitige Injektion von zwei mischbaren Insulinen (z. B. NPH-und Normalinsulin) und somit potentiell eine Reduktion von Einstichen.

Insulinpens

Insulinpens vereinfachen die Insulingabe durch den Wegfall des Insulinaufziehens. Pennadeln unterscheiden sich in Umfang, Länge und Injektionsschmerz, was bei besonders schmerzempfindlichen Kindern berücksichtigt werden sollte [Danne et al. 2014 EK IV].

Insulinpumpentherapie

Empfehlung 4.18:	Empfehlungsgrad
<p>Bei folgenden Indikationen sollte eine Insulinpumpentherapie erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kleine Kinder, besonders Neugeborene, Säuglinge und Vorschulkinder, • Kinder und Jugendliche mit ausgeprägtem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen), • schwere Hypoglykämien, rezidivierende und nächtliche Hypoglykämien (trotz intensivierter konventioneller Therapie = ICT), • HbA1c-Wert außerhalb des Zielbereichs (trotz ICT), • beginnende mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen, • Einschränkung der Lebensqualität durch bisherige Insulinbehandlung, • Kinder mit großer Angst vor Nadeln, • schwangere Jugendliche (bei geplanter Schwangerschaft idealerweise präkonzeptionell), • Leistungssportler, • große Fluktuationen des Blutzuckers unabhängig vom HbA1c-Wert (trotz ICT). <p>Expertenkonsens EK IV modifiziert nach [Phillip et al. 2007]</p>	B

Die Durchführung einer intensivierten Insulintherapie mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusionstherapie (CSII) kann bei bestimmten Fragestellungen in allen Altersstufen vorteilhaft gegenüber einer Therapie mit multiplen Injektionen sein [Churchill et al. 2009 EK 1a]. Die vorliegende Liste der Indikationsstellungen lehnt sich an einen Expertenkonsens sowohl der europäischen als auch der amerikanischen und internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetes an [Phillip et al. 2007].

Die Indikationsempfehlungen resultieren aus der klinischen Erfahrung mit der Verwendung von Insulinpumpen, die v. a. folgende Vorteile zeigen:

Insulinpumpen liefern rund um die Uhr eine präzise basale Insulinrate, die variabel dosiert werden kann. Die variable Dosierung ist zum Beispiel zur Behandlung des Dawn-Phänomens von großem Nutzen. Beim Dawn-Phänomen kommt es durch eine verschlechterte Insulinsensitivität zu einem Anstieg des Blutzuckers in den frühen Morgenstunden.

Insulinpumpen bieten den Patienten im Vergleich zu Injektionen eine größere Flexibilität. Das betrifft nicht nur die Nahrungsaufnahme (z. B. dann zu essen, wann sie es wollen), sondern auch die Anpassung an unerwartete Veränderungen im Tagesablauf bzw. die Möglichkeit, den Tagesablauf individuell zu gestalten (z. B. längeres Schlafen am Wochenende). Die größere Flexibilität ist insbesondere auch bei kleinen Kindern angesichts ihrer häufig nicht vorhersagbaren Nahrungsaufnahme (z. B. interkurrente Infekte) und körperlichen Aktivität (z. B. Herumtollen) von Bedeutung.

Systematische Reviews von Fallserien und RCTs, die alle verschiedene methodische Mängel aufwiesen, zeigten einen Trend zur Verbesserung von HbA1c-Wert oder Reduktion der Hypoglykämierate [Misso et al. 2010 Ia; Jeitler et al. 2008 Ia] und erhöht das Risiko von Hospitalisierungen nicht, sondern kann die Dauer von jährlichen Krankenhausaufenthalten verringern [Fendler et al. 2012 EK IIb]. Jedoch bedarf es weiterer Evidenz, um eine sichere Aussage zu treffen zu können, ob CSII oder ICT überlegen ist. Eine Metaanalyse von sechs pädiatrischen RCTs mit 165 Patienten zeigte eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes von 0,24 % [Pankowska et al. 2008 EK Ia]. Auch in Fall-Kontroll-Studien und Fallserien zeigten sich Vorteile der CSII gegenüber der intensivierten Therapie mit Injektionen in Bezug auf den HbA1c-Wert [Hanas et al. 2006 EK III; Kordonouri et al. 2006 EK IIa; Nimri et al. 2006 EK IIb-III; Pankowska et al. 2007 EK IIb-III; Schiaffini et al. 2007 EK Ib; Scrimgeour et al. 2007 EK IIb-III] auch bei Kindern unter 6 Jahre [Blackman et al. 2014 EK IIb]. Für die vorliegenden Fall-Kontroll-Studien und Fallserien sind der Effekt einer intensiven Betreuung und der Effekt der spezifischen Therapieapplikation durch die Insulinpumpe jedoch nicht zu trennen. Hier zeigte sich auch ein möglicher Einfluss der unterschiedlichen Therapiezielvorgaben, die für kleine Kinder bislang in den U.S.A. bislang höher empfohlen waren als in Deutschland. Dies war mit einem vergleichsweise schlechteren Outcome der Pumpentherapie assoziiert [Maahs et al. 2014 EK III] und hat infolgedessen zu einer Übernahme der altersunabhängigen HbA1c-Zielvorgaben durch die Amerikanische Diabetes Gesellschaft geführt [Chiang et al. 2014].

Der erreichte HbA1c-Wert ist eng mit der durchschnittlichen Häufigkeit der täglichen Bolusgabe assoziiert: pädiatrische Patienten mit mehr als sechs täglichen Bolusgaben haben signifikant häufiger einen HbA1c-Wert im Zielbereich [Danne et al. 2008 EK III]. Auf alterstypische Besonderheiten ist bei der Programmierung der Basalrate zu achten [Holterhus et al. 2007 EK IIb-III; Bachran et al. 2012 EK III].

Unabhängig von den erzielten Ergebnissen in Bezug auf die Stoffwechselkontrolle zeigt sich in den vorliegenden randomisiert-kontrollierten Studien eine hohe Akzeptanz der Insulinpumpe [Skogsberg et al. 2008 EK1b]. Nach Beendigung der RCTs blieben über 90 % der jüngeren Kinder bei der Insulinpumpentherapie [Weinzimer et al. 2006 EK Ia-III] und die Analyse der Studien an jugendlichen Patienten zeigte nach Beendigung der Randomisierung eine Nutzung der Insulinpumpen im Gesamtkollektiv von 61-95 % [Nahata 2006 EK Ia].

Die Kosten für eine Insulintherapie mit der Insulinpumpe liegen erheblich höher als die Kosten für eine intensivierte Therapie mit Insulinspritzen. Für den langfristigen Erfolg auch der CSII ist die Motivationslage von besondere Bedeutung [Wood et al. 2006 EK IIb-III]. Diese Aspekte sind bei der Indikationsstellung zu beachten. Auf die besonderen Aspekte des Einsatzes einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM), der sensorunterstützten Insulintherapie (SuT) bzw. Insulinpumpentherapie (SuP) wird auf Kapitel 4.4.9. verwiesen.

4.4.9 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM), Sensorunterstützte Insulintherapie (SuT) und Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP)

Die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) ist eine minimal invasive Methode, bei der ca. alle 1-5 min („kontinuierlich“) mit einem Glukosesensor der Glukosewert im subkutanen Fettgewebe gemessen wird. Mittels eines Transmitters werden die Messwerte per Funk auf einen Monitor oder auf eine Insulinpumpe übertragen und als numerischer Wert und als Kurve dargestellt. Zusätzlich zeigen Trendpfeile die Stabilität bzw. die Geschwindigkeit und Richtung der sich verändernden Gewebeglukose in Richtung Hypo- oder Hyperglykämie an. Verschiedene Alarmpoptionen erlauben eine Meldung vor dem Über- oder Unterschreiten von definierten Grenzwerten. Somit können Phasen von Hyperglykämie und Hypoglykämie vom Kind bzw. den Eltern oder Betreuungspersonen rechtzeitig erkannt und die Therapie sofort angepasst werden.

Eine andere Form zum Ablesen von CGM-Werten erfolgt durch das Abrufen der Werte bei Bedarf mit einem speziellen Messgerät.

CGM erlaubt ein weitergehendes Verständnis für die Auswirkung und tagesabhängige Einflüsse von z. B. Nahrungsmitteln, Insulin und Sport und anderen Faktoren auf den Blutzuckerlauf. Insbesondere die Warnmeldung bei Unterschreiten einer kritischen Glukosegrenze hilft Hypoglykämien rechtzeitig zu erkennen, bzw. schweren Hypoglykämien vorzubeugen. CGM-Systeme können durch die Alarm(Warn)-funktionen mehr Sicherheit vor unbemerkten/schweren Hypoglykämien geben und damit weitreichend den Alltag eines Patienten beeinflussen. CGM-Systeme können diagnostisch für einen befristeten Zeitraum eingesetzt werden, meistens erfolgt der Einsatz jedoch als kontinuierliche Therapieunterstützung im Rahmen einer ICT/Insulinpumpentherapie. Aufgrund des physiologischen Unterschieds zwischen Blut- und Gewebeszucker wird empfohlen, CGM Glukosewerte durch Blutglukoseselbstmessungen z. B. bei starken Glukoseschwankungen und vor geplanter Insulingabe zu kontrollieren.

CGM-Systeme können mit einer ICT genutzt werden (Sensorunterstützte Insulintherapie SuT). Einige CGM-Systeme können mit einer Insulinpumpe zusammen genutzt werden oder die Insulinpumpe als kann Monitor für CGM-Daten dienen. Diese Kombination (CSII + CGM) wird jetzt als Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie SuP bezeichnet. Darüber hinausgehend besteht die Möglichkeit der Abschaltung der Basalrate, wenn der Gewebeszucker eine kritische Grenze erreicht (SuP + Low-Glucose-Suspend LGS). Dadurch können die Dauer und das Risiko für schwere Hypoglykämien reduziert werden. Eine Weiterentwicklung der LGS unterbricht die Insulininfusion bereits dann, wenn eine Hypoglykämie vorausberechnet in einem gewissen Zeitraum eintreten wird (SuP + Predictive Low-Glucose-Management PLGM). Die Sicherheit dieses Systems wurde in Studien mit Jugendlichen unter sportlicher Belastung und bei Erwachsenen untersucht [Danne et al. 2014 EK IIb; Buckingham et al. 2013 EK Ib].

Die Entwicklung sogenannter „closed-loop“ Systeme setzt erweiterte Algorithmen ein, die eine automatische Insulinsteuerung mit dem Ziel normoglykämischer Glukosewerte hat. Die Erforschung von closed-loop Systemen in Studien mit Kindern und Erwachsenen, speziell für die nächtliche automatisierte Insulinabgabe, befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium [Hovorka et al. 2014 EK Ib; Nimri et al. 2014 EK Ib; Phillip et al. 2013 EK Ib]. Die Kombination aus einer Insulinpumpe, Glukosesensor und speziellen closed-loop-Kontrollalgorithmen steht zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht zur Patientennutzung zur Verfügung.

Einfluss von CGM auf den HbA1c-Wert

Die erste Generation von retrospektiv-auswertbaren CGM-Systemen, verblindet für die Patienten oder Eltern, zeigten keinen Vorteil für die Stoffwechselkontrolle bei Kindern und Jugendlichen [Golicki et al. 2008 EK Ia; Chetty et al. 2008 EK Ia]. CGM-Systeme mit Echtzeitanzeige (real-time) dagegen führen gegenüber der konventionellen Blutzuckerbestimmung bei kontinuierlicher Anwendung zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes. Dies zeigten Studien mit Laufzeiten von zumeist 3-6 Monaten und mit Studienpopulationen, die sowohl Kinder/Jugendliche als auch Erwachsene umfassten [Deiss et al. 2006 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV; Riveline et al. 2012 EK Ib].

Dieser positive Einfluss auf die Stoffwechsellage gemessen am HbA1c-Wert zeigt sich auch in neueren Studien mit weiterentwickelten CGM Systemen und Sensoren, wo CGM entweder zu einer ICT oder einer CSII hinzugefügt wurde. Eine SuP senkt bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen signifikant den HbA1c-Wert [Battelino et al. 2012 EK Ib]. Vor allem, wenn vor Studienbeginn ein erhöhter HbA1c-Wert vorlag, wurde der positive Einfluss der SuP auf die Stoffwechsellage deutlich, insbesondere im Vergleich zur SuT mit Analoginsulinen, in Bezug auf die Senkung des HbA1c-Wertes [Bergenstal et al. 2010 EK Ib; Slover et al. 2012 EK Ib]. In einer Studie mit sehr jungen Kindern zwischen 4 und 9 Jahren [Mauras et al. 2012 EK Ib] verbesserte CGM als Ergänzung zu CSII oder ICT den HbA1c-Wert allerdings nicht signifikant. Die Zufriedenheit der Eltern mit CGM war dabei sehr hoch. Die fehlende Verbesserung in der Interventionsgruppe führen die Autoren u.a. auf weiterbestehende Ängste der Eltern vor Hypoglykämien und zu hohe Zielbereiche für die Therapieanpassung bei den jungen Kindern zurück.

Einfluss von CGM auf Hypoglykämien

Das Erreichen einer normoglykämien Stoffwechsellage wird durch das Auftreten von Hypoglykämien limitiert. Rezidivierende Hypoglykämien erhöhen das Risiko für eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung. Das Hinzufügen eines CGM-Systems zu einer Insulinpumpentherapie führte zur Reduktion von Hypoglykämien (Dauer, Häufigkeit, Tiefe) als auch zur Verbesserung des HbA1c-Wertes [Battelino et al. 2011 EK Ib].

Die Funktion der automatisierten Basalratenabschaltung (LGS) im Rahmen der SuP verminderte in Studien das Auftreten und die Dauer nächtlicher Hypoglykämien bei Jugendlichen und Erwachsenen ohne dabei den HbA1c-Wert zu erhöhen [Bergenstal et al. 2013 EK Ib] bzw. ohne die Ketoseneigung am Morgen zu erhöhen [Maahs et al. 2014 EK Ib]. Der Einsatz von SuP+LGS verhinderte in einer weiteren Studie schwere Hypoglykämien in einer Hochrisikogruppe mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung [Ly et al. 2013 EK Ib].

Einfluss von CGM + CSII auf das C-Peptid

Wenn CGM kontinuierlich zu einer CSII von der Manifestation ab genutzt wird, hat dies einen positiven Einfluss auf die Betazellfunktion (gemessen am C-Peptid) [Danne et al. 2010 EK Ib].

CGM Nutzung bei Kindern

Ein wichtiges Kriterium für den erfolgreichen Einsatz von CGM ist die kontinuierliche Tragedauer des Sensors. Vor allem pädiatrische Patienten hatten bei frühen Studien Probleme, die Sensoren regelmäßig zu tragen, was mit dem geringen Tragekomfort (relativ großer Durchmesser der Sensoren) zusammenhing. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes nur bei Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung in > 60 % der Zeit [Hirsch et al. 2008 EK Ib]. Daher ist es wichtig, dass der Tragekomfort für Kinder akzep-

tabel ist. Ein angenehm zu tragendes CGM-System war für Kinder das entscheidende Kriterium für die Zufriedenheit mit CGM [Peyrot et al. 2013 EK Ib]. Die Nutzung eines CGM-Systems stellte für Kinder keine zusätzliche Belastung dar [Hommel et al. 2014 EK Ib].

CGM intermittierend

Ein CGM-System kann auch intermittierend genutzt werden, unter anderem um eine Stoffwechsellage besser zu beurteilen, z. B. bei unklaren nächtlichen Blutzuckerschwankungen bzw. bei einer Therapieumstellung. Auch in besonderen Lebenssituationen (Sport mit starken Glukoseschwankungen) können durch CGM Glukoseverläufe ausgewertet und Therapieanpassungen vorgenommen werden, um Hypo- und Hyperglykämien zu verhindern. CGM kann zusätzlich bei bestimmten Krankheitsbildern genutzt werden, um den Zeitpunkt einer kritischen Stoffwechselveränderung zu erkennen und entsprechende Therapieumstellungen zu initiieren z. B. bei Mukoviszidose [Jefferies et al. 2005 EK IIb] oder MODY-Diabetes.

Die Nutzung eines CGM-Systems ist nicht zwingend an eine Insulinpumpentherapie gebunden, bietet aber Vorteile in der Möglichkeit, auf Glukosetrends mit einer sofortigen Anpassung der laufenden Therapie zu reagieren. CGM-Nutzung mit oder ohne Insulinpumpe erfordert eine spezielle, strukturierte Schulung und die regelmäßige Auswertung der Daten unter enger Einbeziehung der Patienten bzw. Eltern. Die Voraussetzung für einen Erfolg ist neben der Akzeptanz des Systems und adäquater Nutzung auch eine enge Betreuung durch ein in der CGM Anwendung erfahrenes, pädiatrisch-diabetologisches Team.

Empfehlung 4.19:	Empfehlungsgrad
<p>a. CGM sollte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und Insulinpumpentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Senkung der Hypoglykämierate (Häufigkeit, Dauer, Tiefe) oder • bei rezidivierenden nächtlichen Hypoglykämien oder • bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung oder • bei stattgehabten schweren Hypoglykämien <p>eingesetzt werden</p> <p>[Bergenstal et al. 2013 EK Ib; Ly et al. 2013 EK Ib; Maahs et al. 2014 EK Ib]</p>	B
<p>b. CGM kann bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ohne Insulinpumpentherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Senkung der Hypoglykämierate (Häufigkeit, Dauer, Tiefe) oder • bei rezidivierenden nächtlichen Hypoglykämien oder • bei fehlender Hypoglykämiewahrnehmung oder • bei stattgehabten schweren Hypoglykämien <p>eingesetzt werden</p> <p>[Expertenkonsens]</p>	0

Empfehlung 4.20:	Empfehlungsgrad
<p>a. CGM sollte bei pädiatrischen Patienten mit Typ 1 Diabetes bei Nicht-Erreichen des HbA1c-Zielwertes nach Ausschöpfen anderer stoffwechsoptimierender Maßnahmen und Schulungen erwogen und gegebenenfalls eingesetzt werden.</p> <p>[Battelino et al. 2012 EK Ib; Bergenstal et al. 2010 EK Ib]</p>	B
<p>b. Der Einsatz von CGM kann temporär zur Therapieoptimierung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus erwogen werden bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawn-Phänomen oder • starken Blutzuckerschwankungen oder • bei Umstellung auf bzw. Optimierung der Insulintherapie oder • bei Umstellung auf Insulin bei CF (Mukoviszidose) oder Therapieumstellung bei MODY-Diabetes <p>[Jefferies et al. 2005 EK IIb] [Expertenkonsens IV]</p>	0
<p>c. CGM kann in Sondersituationen erwogen und gegebenenfalls eingesetzt werden bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes bei Neugeborenen und Säuglingen • Diabetes Typ 1 bei minderjährigen Schwangeren <p>[Expertenkonsens IV]</p>	0

4.4.10 Lokale Nebenwirkungen der Insulintherapie

Der folgenden Text lehnt sich an die zu lokalen Nebenwirkungen beschriebenen Inhalte der australischen Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] und der ISPAD-Leitlinie [Danne et al. 2014 EK IV] an.

Insulinallergie

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

Insulinresistenz

Bei Kindern und Jugendlichen liegt eine Insulinresistenz vor, wenn täglich mehr als 2,5 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht injiziert werden müssen. Eine Insulinresistenz tritt bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes extrem selten auf. Wenn der Insulintagesbedarf bei einem Kind 1,5 I.E./kg Körpergewicht, bei einem Jugendlichen 2,0 I.E./kg Körpergewicht überschreitet, sollte nach der Ursache gefahndet werden. Am häufigsten liegt bei einem extrem hohen Insulintagesbedarf bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eine iatrogen- oder patientenverursachte Überinsulinierung vor.

Necrobiosis lipoidica

Unabhängig von der Dauer des Typ-1-Diabetes und der Qualität der Stoffwechseleinstellung treten bei Jugendlichen Läsionen der Haut auf, die als Necrobiosis Lipoidica bezeichnet werden. Diese meist prätibialen Läsionen sind scharf begrenzte, erhabene und rötliche Veränderungen; manchmal fortschreitend bis zum Auftreten zentraler Ulzerationen. Die Prävalenz wird mit 0,06-10 % angegeben, Mädchen sind vier- bis fünfmal häufiger betroffen als Jungen. Die Ätiopathogenese ist vollkommen unklar. Es besteht eine Assoziation mit zugrundeliegenden mikrovaskulären Komplikationen. Eine erfolgreiche spezifische Therapie dieser lästigen, kosmetisch unangenehmen Komplikation ist nicht bekannt. Wichtig ist der Schutz vor Traumatisierungen der betroffenen Hautareale.

Lipodystrophie (Lipohypertrophie und Lipoatrophien)

Die Lipohypertrophie ist eine häufige lokale Komplikation der Insulintherapie bei Kindern. Sie tritt schätzungsweise bei bis zu 30 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes auf.

Bei Atrophien des Fettgewebes, die zu tiefen Mulden führen können, spricht man von Lipoatrophien. Eine Behandlung der Lipoatrophie ist nicht bekannt

Lipoatrophien sind nach Einführung der hochgereinigten Humaninsuline und der Insulinanaloge sehr selten geworden, treten aber besonders bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen auf [Kordonouri et al. 2015 EK III]. Die Injektionsstellen sollten regelmäßig inspiziert werden, damit Lipodystrophien als Ursache verminderter Insulinabsorption und Insulinwirkung identifiziert werden können. Die durch Lipodystrophien verursachte Verminderung der Insulinwirkung kann zu einer Insulinüberdosierung führen. Bei Injektion der erhöhten Insulindosis in lipodystrophiefreie Bezirke können schwere Hypoglykämien die Folge sein.

Die Therapie der Lipodystrophien besteht darin, dass konsequent auf andere Injektionsareale ausgewichen wird. Allerdings dauert es oft Monate, bis Lipodystrophien vollständig verschwunden sind.

4.5 Ernährungsempfehlungen

Die Ernährungsberatung ist ein wesentlicher Teil der Diabetesbetreuung und -schulung, denn nur die Kenntnis der Blutglukosewirksamkeit der Nahrung erlaubt eine entsprechende Insulindosierung. Dies gilt, auch wenn die grundlegenden Ernährungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes die gleichen sind wie für Kinder und Jugendliche im Allgemeinen. Es konnte nachgewiesen werden, dass Therapiekonzepte, die Ernährungsempfehlungen beinhalten, zu einer verbesserten Stoffwechselkontrolle beitragen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Bell et al. 2014].

Empfehlung 4.21:	Empfehlungsgrad
<p>Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes. Die Ernährungsberatung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes soll folgende Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen,• Stärkung gesunder Ernährungsweisen in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen: regelmäßige ausgewogene Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Obst, Gemüse, Rohkost), Vorbeugung einer Essstörung (insbesondere ‚binge-eating‘, d. h. unkontrollierte Essattacken) und Vorbeugung von Übergewicht,• genügend Energie für altersgemäßes Wachstum und altersgemäße Entwicklung,• Anstreben eines normalen BMI, was regelmäßige körperliche Aktivität einschließt,• ausgewogene Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch in Übereinstimmung mit den Insulinwirkprofilen,• Ernährung bei Krankheit und Sport,• Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen,• Berücksichtigung kultureller Ernährungsgewohnheiten. <p>modifiziert nach [Smart et al. 2014 EK IV])</p>	A

Die Empfehlung lehnt sich an die in der ISPAD-Leitlinie genannten Ziele zur Ernährungsberatung an und ist konsensbasiert im Sinne von ‚Good clinical practice‘.

Empfehlung 4.22:	Empfehlungsgrad
<p>Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (Diät-assistentInnen/ÖkotrophologInnen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen (siehe Kapitel 4.7).</p> <p>Expertenkonsens EK IV nach [Smart et al. 2014 EK IV; Craig et al. 2011 EK IV]</p>	B

Sowohl die ISPAD- als auch die australische Leitlinie [Smart et al. 2014 EK IV; Craig et al. 2011 EK IV] empfehlen eine Ernährungsberatung durch Fachkräfte, d. h. dies ist ein internationaler Standard. Es handelt sich dabei um einen Expertenkonsens. Bei der Ernährungsberatung ist das Einbeziehen des individuellen Insulinregimes (Anzahl Injektionen pro Tag bzw. Verwendung einer Insulinpumpe) für den Alltag wichtig. Abhängig vom Regime müssen mehr oder weniger feste Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten eingehalten werden.

Empfehlung 4.23:	Empfehlungsgrad
<p>Ernährungsempfehlungen sollten alle Nahrungskomponenten und deren Anteil an der täglichen Energiezufuhr umfassen (entsprechend Tabelle 2 und Tabelle 16-Tabelle 18).</p> <p>[Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2015 EK IV]</p>	B

Studien weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit Diabetes bei der Ernährung überwiegend auf die Kohlenhydratzufuhr achten, während der Fettkonsum in der Regel überhöht ist [Overby et al. 2007 EK IIb; Helgeson et al. 2006 EK III]. Dies ist bei der Ernährungsberatung besonders zu berücksichtigen.

Weiterhin sollte darauf hingewiesen werden, dass eine speziell ausgezeichnete ‚Diabetiker-kost‘ nicht erforderlich ist. Süßstoffe in kleinen Mengen können insbesondere bei Übergewicht zur Geschmackskorrektur hilfreich sein. In Bezug auf Getränke ist Wasser süßen oder gesüßten Getränken vorzuziehen (nach [Smart et al. 2014 EK IV]).

Zur Ernährungsberatung gehört auch die Schulung im Umgang mit Alkohol. Jugendliche sollten ab 16 Jahren generell und in jüngerem Alter bei entsprechender Anamnese geschult werden.

Tabelle 2 enthält die empfohlenen Angaben für die einzelnen Nahrungsbestandteile. Die Evidenzbelege sind der autorisierten deutschen Version evidenzbasierter Empfehlungen der Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) der European Association for the Study of Diabetes (EASD) entnommen [Toeller 2005 EK Ia-IV] zitiert nach [Mann et al. 2004]. Die Evidenzbelege stammen zum Teil von stoffwechselgesunden Probanden.

Die Empfehlungen der DNSG sind mit der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) abgestimmt.

Kinder bis vier Jahren benötigen eine höhere Zufuhr von Fett und Protein als ältere Kinder. Die von der deutschen Gesellschaft für Ernährung angegebenen altersbezogenen Werte für diese Gruppe sind im Anhang in Tabelle 16-Tabelle 18 einzusehen [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2015 EK IV].

Tabelle 2: Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen

(Die Angaben gelten für Kinder ab 4 Jahren, falls nicht anders angegeben)

Nahrungs-komponente	%-Anteil Gesamte-nergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Kohlenhydrate gesamt	45-60 %	Gesamtanteil = tägliche Energiezufuhr abzüglich Protein und Fett Expertenkonsens EK IV
		Kein konsistenter Effekt von kohlenhydratarmer Kost (< 45 %) mit hohem Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren auf Lipide und Blutzuckerspiegel (Studien nicht nach glykämischem Index differenziert) [Garg 1998 EK Ia]
		Positiver Effekt auf die Stoffwechselkontrolle durch Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index [Brand-Miller et al. 2003 EK Ia]
Saccharose	< 10 %	Obergrenze 10 % [Expertenkonsens, EK IV] [World Health Organisation (WHO) 2003 EK IV]
		Bis ca. 50 g/Tag keine negativen Effekte auf glykämische Kontrolle, Lipide und Lipoproteine verglichen mit zuckerfreier Diät [Peterson et al. 1986 EK Ib; Bornet et al. 1985 EK Ib; Slama et al. 1984 EK Ib]
Fette gesamt	max. 35 % (ab 4 Jahre)	Risiko der Gewichtszunahme bei Fettkonsum > 35 % [Astrup et al. 2000 EK Ia]
		Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit bei hoher Fettaufnahme [Vessby et al. 2001 EK Ib]
Gesättigte Fettsäuren	< 10 %	Verschlechterung des postprandialen Lipidmusters durch gesättigte Fettsäuren [Thomsen et al. 2003 EK Ib]
		Negativer Effekt von Trans-Fetten auf LDL, HDL, LDL-Partikelgröße und Lipoprotein A [Katan et al. 1995 EK Ia; Christiansen et al. 1997 EK Ib]

Nahrungs- komponente	%-Anteil Gesamte- nergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Einfach unge- sättigte Fettsäu- ren	> 10 % (bis 20 % der Gesam- tenergie)	Positive Effekte auf Serum-Lipidspiegel und Lipoprotein- Konzentration und -Zusammensetzung [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
		Senkung von LDL-Cholesterin aufgrund Austausch von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigten Fettsäuren [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
		Verbesserte Insulinempfindlichkeit aufgrund Austausch von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren [Summers et al. 2002 EK Ib]
		Senkung des Blutzuckerspiegels durch Austausch von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index durch ein- fach ungesättigte Fettsäuren [Garg 1998 EK Ia]
Mehrfach unge- sättigte Fettsäu- ren	< 10 %	Direkte Evidenz für Grenzwert fehlt; wird aus Sicherheits- erwägungen empfohlen, um Risiko der Lipidperoxidation nicht zu erhöhen
		Effekte der mehrfach ungesättigten Fettsäuren entspre- chen denen einfach ungesättigter Fettsäuren [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]
n-3-Fettsäuren (cis configurati- on): Fisch- und Alpha- Linolensäuren aus pflanzlichen Quellen	0,5 %	Senkung des Risikos von Herz-Kreislaferkrankungen bei Diabetikerinnen durch regelmäßigen Fischkonsum [Hu et al. 2003 EK III]
		Kein Konsens über den Einsatz von Supplementen mit n-3- Fettsäuren
Eiweiß	10-20 %	Keine positive Assoziation zwischen Auftreten von Mikroal- buminurie und Proteinaufnahme in empfohlener Menge [Watts et al. 1988 EK III; Kalk et al. 1992 EK III; Riley et al. 1998 EK III; O'Hayon et al. 2000 EK III]

Nahrungs-komponente	%-Anteil Gesamte-nergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Fasergehalt der Nahrung	5 g/Tag und Alter in Jahren (> 2 J)	Keine direkte Evidenz für genannte Mengenangabe [Expertenkonsens, EK IV]
		Ballaststoffzufuhr in den Studien 40-50 g/Tag (zur Hälfte lösliche Ballaststoffe) Verbesserung des mittleren tägl. Blutzuckerwertes und des HbA1c-Wert durch ballaststoffreiche Nahrung [Rivellese et al. 1980 EK Ib; Riccardi et al. 1984 EK Ib; Giacco et al. 2000 EK Ib; Chandalia et al. 2000 EK Ib]
		Senkung der Anzahl hypoglykämischer Ereignisse [Giacco et al. 2000 EK Ib]
		Signifikante Abnahme der Insulinspiegel i.S. der Abnahme einer Hyperinsulinämie bei Pat. mit Typ-2-Diabetes [Chandalia et al. 2000 EK Ib]
Salzgehalt der Nahrung	< 6 g/Tag	Senkung des systolischen Blutdrucks bei Typ 2 Diabetikern durch Salzrestriktion [Dodson et al. 1989 EK Ib]
		Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung anderer Diätmodifikationen durch Salzrestriktion [Ceriello et al. 1991 EK Ib; Appel et al. 2003 EK Ib; Sacks et al. 2001 EK Ib]

4.6 Diabetesschulung

Empfehlung 4.24:	Empfehlungsgrad
<p>Die Patientenschulung stellt einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist sie nicht erfolgreich.</p> <p>[Bloomgarden et al. 1987 EK Ib; de Weerd et al. 1991 EK Ib].</p> <p>Kinder, Jugendliche und deren Eltern oder andere primäre Betreuer sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu qualifizierten Schulungsangeboten haben.</p> <p>[Craig et al. 2011 EK IV; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012 EK IV; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2013 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Martin et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014a EK IV; Haas et al. 2014 EK IV]</p>	A

Empfehlung 4.25:	Empfehlungsgrad
<p>Betreuenden in Einrichtungen (z. B. Lehrkräften in der Schule, Erziehern und Erzieherinnen in Kindergarten, Hort, Krippe oder Wohngruppe) soll eine Schulung angeboten werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV [Hellems et al. 2007 EK III; Lange et al. 2012 EK IV; Clarke et al. 2013 EK IV]</p>	A

Empfehlung 4.26:	Empfehlungsgrad
<p>Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen aktueller Diabetestherapien an die Patienten und ihre Familien hat.</p> <p>Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen.</p> <p>[Swift et al. 2010 EK III; Lange et al. 2014a EK IV; Cameron et al. 2013 EK III]</p>	A

Grundlegender Bestandteil jeder Diabetestherapie im Kindes- und Jugendalter ist eine adäquate und qualitätskontrollierte Schulung der Kinder, der Jugendlichen und auch immer beider Eltern oder anderer primärer Betreuer, orientiert an strukturierten und evaluierten Schulungskonzepten [Craig et al. 2011 EK IV; Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012 EK IV; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2013 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Martin et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014a EK IV; Haas et al. 2014 EK IV].

Eine Einschätzung der isolierten Schulungseffekte innerhalb eines integrierten Therapiekonzepts ist schwierig, da Informationsvermittlung, Insulintherapiekonzepte, psychosoziale und auch psychotherapeutische Interventionen in der Regel eng miteinander verknüpft sind [Rosenbauer et al. 2012 EK III; Lange et al. 2014a EK IV].

Trotz dieser methodischen Einschränkungen zeigen sich in systematischen Reviews zur Diabetesschulung in der Pädiatrie positive Effekte der Maßnahmen auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung, das Diabeteswissen, das Therapieverhalten, die Selbstmanagementfähigkeiten, die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Patienten. Die Effekte waren dabei am größten, wenn die Schulungsangebote, unter Einbeziehung der Eltern, Teil eines kontinuierlichen Langzeitbetreuungskonzepts waren [von Sengbusch et al. 2006 EK IIb; Lange et al. 2001 EK III; Hampson et al. 2001 EK Ia; Murphy et al. 2006 EK Ia; Ludvigsson et al. 2001 EK IIb; Lange et al. 1998 EK IIb; Ellis et al. 2004 EK Ib; Couch et al. 2008 EK Ia; Lange et al. 2011 EK IIb].

Weitere zentrale Prädiktoren einer erfolgreichen Diabetestherapie und -schulung waren von allen Teammitgliedern konsistent vertretene Therapieziele, eine gemeinsame Behandlungsphilosophie und eine enge Abstimmung zwischen allen Teammitgliedern [Swift et al. 2010 EK III; Cameron et al. 2013 EK III].

Empfehlung 4.27:	Empfehlungsgrad
<p>Die Schulung soll zunächst die Bedürfnisse, die persönlichen Haltungen, das Vorwissen, die Lernfähigkeit und Lernbereitschaft der Patienten, ihrer Eltern und anderer primärer Betreuer erfassen.</p> <p>Das Curriculum soll daran individuell angepasst werden.</p> <p>Darüber hinaus soll jede Schulung individuell auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Alter, • die Diabetesdauer, • die Art der Insulinsubstitution und Glukoseselbstkontrolle, • die Reife, • vorliegende Komorbiditäten, • den Lebensstil und • die kulturellen Besonderheiten der Familien sowie • sonstige Kontextfaktoren <p>abgestimmt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV nach [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2012 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Lange et al. 2014a EK IV]</p>	<p>A</p>

Schulungsangebote, die primär Wissen über die Krankheit und ihre Behandlung vermitteln, verbesserten das Wissen der Patienten, hatten aber keinen systematischen Einfluss auf behandlungsrelevante Verhaltensweisen oder Parameter der metabolischen Kontrolle [Korhonen et al. 1983 EK Ib]. Dagegen erwiesen sich Schulungsformen, die eine Förderung des Selbstmanagements, der Problemlösefähigkeiten und der Selbstwirksamkeit der Patienten bzw. ihrer Eltern zum Ziel hatten, als effektiv. Schulung schließt damit immer eine systematische Verhaltensmodifikation ein [Grey et al. 2000 EK Ib; Northam et al. 2006 EK Ia-III; Channon et al. 2007 EK Ib; Anderson et al. 1995 EK Ib; Gage et al. 2004 EK Ib; Haas et al. 2014 EK IV].

Die moderne Diabetesschulung in der Pädiatrie muss das Ziel verfolgen, die Motivation und die Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen zum Selbstmanagement [Northam et al. 2006 EK Ia-III; Channon et al. 2007 EK Ib] und in besonderem Maße auch die ihrer Eltern zu fördern [Haas et al. 2014 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV].

Eine zu frühe alleinige Verantwortung von Jugendlichen mit Diabetes hat sich als ungünstig erwiesen [Wysocki et al. 1997 EK IIb; Weissberg-Benchell et al. 1995 EK III]. Dagegen zeigten sich positive Effekte, wenn die konstruktive Kooperation zwischen Eltern und Jugendlichen in Schulungen systematisch gefördert wird [Anderson et al. 1999 EK IIb; Laffel et al. 2003 EK IIb; Wysocki et al. 2007 EK Ib; Wysocki et al. 2011 EK Ib].

Empfehlung 4.28:	Empfehlungsgrad
<p>Innerhalb der Schulungen sollen verschiedene didaktische Prinzipien zum Einsatz kommen, um unterschiedlichen Bedürfnissen und Lernstilen der Kinder, Jugendlichen und Eltern gerecht zu werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV [Martin et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014a EK IV]</p>	A

Empfehlung 4.29:	Empfehlungsgrad
<p>Der Lernprozess soll durch evaluierte Schulungsunterlagen begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen sollen.</p> <p>Expertenkonsens EK IV [Martin et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014a EK IV]</p>	A

Unterschiedliche Schulungsangebote (Struktur, Inhalte, didaktisches Konzept) für Vorschulkinder, Grundschulkinder, Jugendliche in der Pubertät und Adoleszenten vor der Transition in die internistische Betreuung sind erforderlich. Für deren Eltern sind außerdem differenzierte Schulungsangebote notwendig, die abhängig vom Alter des Kindes den jeweiligen Erziehungs- und Entwicklungsaufgaben entsprechen [Craig et al. 2011 EK IV; Haas et al. 2014 EK IV; Lange et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV]. Flexibilität in der konkreten Gestaltung jeder Schulung muss daher zu den Standards der pädiatrischen Diabetologie zählen.

Strukturierte und evaluierte deutschsprachige Schulungsmaterialien und Curricula liegen für Vorschulkinder, Grundschulkinder, Jugendliche und Eltern von Kindern mit Diabetes vor (z. B. [Bläsig et al. 2011 EK III; Lange et al. 2009; Lange et al. 2013; Lange et al. 2013 EK IIb; Hürter et al. 2012; Lange et al. 2014; Sassmann et al. 2012 EK Ib]. Außerdem stehen Broschüren und Filme für Lehrkräfte und Erzieher in Kindereinrichtungen zur Verfügung [Neu et al. 2011; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 2009 EK IV; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 2010 EK IV]. Ein strukturiertes Schulungsprogramm zum Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) in der Pädiatrie ist in der Entwicklung. Das jeweilige Curriculum der Initialschulung ist dem individuellen Aufnahme- und Verarbeitungsvermögen von Patient und Familie anzupassen [Haas et al. 2014 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV]. Die Streuung der erforderlichen Stundenzahl ist sehr weit [Lange et al. 2001 EK III; Lange et al. 2011 EK IIb]. Die Stundenzahl für Eltern eines Kindes mit Diabetes umfasst initial im Mittel ca. 30 Stunden theoretischen und vor allem auch praktischen Unterricht [Lange et al. 2011 EK IIb]. Gleiches gilt für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes. Für Kinder im Grundschulalter hat sich ein Umfang von durchschnittlich acht Stunden Theorie und 18 Stunden Praxis als angemessen erwiesen (Aufstellung altersbezogener Schulungsinhalte siehe Kapitel 4.6.1) [Lange et al. 2001 EK III].

Empfehlung 4.30:	Empfehlungsgrad
<p>Diabetesschulung ist ein kontinuierlicher Prozess, der nur durch wiederholte bedarfsgerechte Angebote (mind. alle 2 Jahre) während der Langzeitbetreuung erfolgreich ist. Neue Therapiekonzepte, z. B. der Beginn einer Insulinpumpentherapie oder einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM), neue Lebensabschnitte (z. B. die Einschulung) sollen durch zusätzliche Schulungen begleitet werden. Weitere Erkrankungen (z. B. Zöliakie oder ADHS) oder akute Komplikationen (z. B. DKA, schwere Hypoglykämien) oder psychische Probleme erfordern personalisierte Schulungen.</p> <p>[Jacobson et al. 1997 EK III; Haas et al. 2014 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV; Delamater et al. 2014 EK IV]</p>	A

Folgeschulungen für Kinder, Jugendliche und deren Eltern werden entsprechend den alters-typischen Entwicklungsaufgaben und der zunehmenden kognitiven Reife der Kinder und Jugendlichen in regelmäßigen Abständen empfohlen. Weiterhin müssen neue Therapieprinzipien, z. B. der Beginn einer CSII oder einer CGM, durch individualisierte Schulungen begleitet werden. Gleiches gilt, wenn die Diabetestherapie durch die Diagnose einer zusätzlichen Krankheit, z. B. Zöliakie oder auch ADHS, oder bei ersten Folgekomplikationen angepasst werden muss. Neben sachlichen Informationen kommt der individuellen Beratung zu Risiken und Prognose und vor allem der Ermutigung und psychischen Stabilisierung große Bedeutung zu. Angesichts der Komplexität der Problematik bei Komorbiditäten und gleichzeitigen psychosozialen Risiken muss die Schulung in der Weise personalisiert werden, dass sie sich an individuellen Barrieren und Ressourcen orientiert. Strukturierte Gruppenschulungen sind hier oft nicht realisierbar.

Empfehlung 4.31:	Empfehlungsgrad
<p>Schulungskräfte sollen kontinuierlich die Möglichkeit haben, sich didaktisch bezogen auf die pädiatrische Diabetesschulung und in Beratungstechniken zur Förderung von Selbstmanagement und Problemlösefähigkeiten fortzubilden.</p> <p>[Waldron et al. 2012 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV; Delamater et al. 2014]</p>	A

Die Diabetesdiagnose ist für Kinder und Jugendliche sowie ihre Eltern ein weitgehender Einschnitt, der eine umfassende Modifikation des gesamten Lebens nach sich zieht. Die weitreichende Veränderung des Verhaltens kann weder angeordnet noch durch frontale Vorträge initiiert werden. Um Familien bei der erfolgreichen Verhaltensmodifikation zu unterstützen, müssen Schulungs- und Beratungskräfte entsprechend didaktisch und verhaltensmedizinisch ausgebildet und qualifiziert sein, z. B. im Problemlösetraining, in der Förderung konstruktiver Krankheitsbewältigung, im Angstmanagement, im Hinblick auf Motivation („motivational interviewing“), Empowerment, aber auch bezüglich der Entwicklung von Curricula, dem Einsatz von neuen Technologien in der Schulung und der Steuerung von Gruppenprozessen [Waldron et al. 2012 EK IV; Haas et al. 2014 EK IV; Lange et al. 2014b EK IV].

4.6.1 Inhalte der Diabetesschulung

Die Schulungsdauer bzw. Anzahl der Schulungen sollen flexibel gestaltet werden unter Berücksichtigung der individuellen Aufnahme- und Lernfähigkeit.

Tabelle 3: Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche

Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche:
<ul style="list-style-type: none"> • Physiologie/Pathophysiologie des Diabetes, • Unterstützung bei der emotionalen Bewältigung der Diagnose und Akzeptanz der Erkrankung, gegebenenfalls Abbau von Schuldgefühlen, • Grundlagen der Insulintherapie mit differenzierter Basal- und Prandialinsulinsubstitution, • praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie (Umgang mit Blutzuckermessungen, Spritzen, Insulinpen, Insulinpumpe, gegebenenfalls CGM), • Grundlagen einer ausgewogenen Ernährung, Blutzuckerwirksamkeit der Nahrungsbausteine (Kohlenhydrate, Fett, Protein, Ballaststoffe), • Abstimmung der Insulintherapie auf die Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität und weitere Faktoren • Stoffwechselselbstkontrollen und Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung, • Hypo- und Hyperglykämien sowie DKA vermeiden, erkennen und behandeln, • Insulintherapie in besonderen Situationen (körperliche Aktivität, Krankheit etc.), • Therapieziele, • Folgekomplikationen, • gesetzliche und soziale Hilfen, • weitere altersspezifische Themen je nach Alter des Kindes im Rahmen der Initialschulung oder in einer weiteren Einzel- oder Folgeschulung im weiteren Verlauf.

Tabelle 4: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern:
<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglykämieanzeichen bei Kindern, die sich selbst noch nicht zuverlässig über ihr Befinden äußern können, • Risiken (akut und langfristig für die kognitive Entwicklung) durch Hypo- und Hyperglykämien in dieser Altersgruppe, • Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung und darauf abgestimmte Insulintherapie • ausgewogene Ernährung bei Kleinkindern und Umgang mit Süßigkeiten, • Therapieanpassung und Ernährung bei den in dieser Altersgruppe häufigen Infekten, • elterliches Verhalten und Erleben (Schuldgefühle), wenn sich Kleinkinder der Behandlung widersetzen, • Erziehungsberatung zur Integration der Therapie in den Alltag • soziale Integration der Kinder in Spielkreisen oder Kindergärten, • Unterstützung der erheblich geforderten Eltern innerhalb und außerhalb der Familie, • die Situation von Geschwisterkindern als „Schattenkinder“, • Informationen für Betreuer (Erzieher).

Tabelle 5: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Schulkindern:
<ul style="list-style-type: none"> • ausgewogene Ernährung, Süßigkeiten, Essen bei Freunden, • Anpassung der Therapie an körperliche Aktivität, • soziale Integration in Schule und Freizeit (Sportverein, Kindergruppen, Klassenfahrten, Kindergeburtstage), • Freunde über Diabetes informieren, • Sicherheit für Kinder außerhalb elterlicher Kontrolle, • Diabetesschulung der Kinder zu Hause, • Selbstständigkeit von Kindern unterstützen, • Überforderung vermeiden, • Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konfliktsituationen, • Umgang mit Stoffwechselkontrollen im Familienalltag, • Informationen für Betreuer (Lehrer).

Tabelle 6: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen:
<ul style="list-style-type: none"> • Aufteilung der Therapieverantwortung in der Familie, • Förderung der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit des Jugendlichen, • Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel und das Denken der Jugendlichen, • Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konflikten, • Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum. • Vorbereitung auf den Wechsel in die innere Medizin (Transition)

Tabelle 7: Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche

Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche:
<ul style="list-style-type: none"> • Eltern in die Therapieverantwortung einbeziehen, • Motivation zur Selbstständigkeit in der Diabetestherapie entwickeln, • Umgang mit Rückschlägen in der Therapie und Bewältigung von Frustrationen, • Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel, • Freunde über Diabetes informieren, • Training von Problemlösestrategien für besondere Situationen (Sport, Reisen, Krankheit, Konflikte, seelische Krisen, Motivationstief etc.), • altersgemäße Therapieziele und Auseinandersetzung mit dem Risiko für Folgekomplikationen, • Gewichtsregulation bei Diabetes, • Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum, • Schule, Studium, Berufswahl und Berufstätigkeit • Sexuelle Gesundheit, Verhütung, Schwangerschaft, Vererbung des Diabetes und persönliche Zukunftspläne, • Übergang von der pädiatrischen in die internistische Langzeitbetreuung incl. Kontrolluntersuchungen (Transition). • Führerschein, Schwerbehinderung, weitere Rechtsfragen [Cameron et al. 2014 EK III; Lange et al. 2009]

Tabelle 8: Initialschulung nach Manifestation für ca. 6-12jährige Kinder

Initialschulung nach Manifestation für ca. 6-12jährige Kinder:
<ul style="list-style-type: none">• Symptome und Diagnose kindgemäß erklären, gegebenenfalls Abbau von Schuldgefühlen• erste praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie vermitteln und üben• kindgemäße Ernährungsregeln erklären und üben• Stoffwechselselbstkontrollen durchführen und interpretieren• Hypo- und Hyperglykämien vermeiden, gegebenenfalls erkennen und behandeln• Integration des Diabetes in der Schule, beim Sport und anderen Aktivitäten• Diabetes anderen Kindern erklären• Therapie mit den Eltern gemeinsam gestalten und gegebenenfalls Hilfe holen

4.7 Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen

Bei Kindern und Jugendlichen erfolgt die Betreuung unter 16 Jahren grundsätzlich, unter 21 Jahren fakultativ durch einen diabetologisch besonders qualifizierten Pädiater/pädiatrische Einrichtung. (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“). Eine Betreuung, die nicht entsprechend diabetologisch qualifiziert ist, birgt das Risiko von Defiziten in der Langzeitbetreuung von Kindern [Jefferson et al. 2003 EK III]. Eine umfassende Betreuung von Patienten in dieser Altersgruppe setzt die Verfügbarkeit eines Kinderdiabetologen (Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit diabetologischen Spezialkenntnissen: Diabetologe, Kinderendokrinologe und Diabetologe gemäß der geltenden Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern oder Diabetologe DDG [Scherbaum 1998 EK IV]) voraus.

Eine qualifizierte Diabetesbetreuung umfasst einerseits das Bemühen um eine möglichst gute Langzeitstoffwechsellage, andererseits eine Unterstützung des Patienten und seiner Familie bei der Integration der chronischen Erkrankung in den Alltag. Das schließt auch die Hilfestellung bei psychosozialen Problemen ein. Deshalb ist ein multidisziplinäres Team notwendig, das gemeinsam mit dem Patienten und seiner Familie die Therapiekonzeption entwickelt (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“) [Laron et al. 1979 EK III; Renders et al. 2001 EK Ia]. Dieses Team sollte Kinder und Jugendliche sowie ihre Familien sowohl stationär, z. B. bei Manifestation oder akuten Krisen ebenso wie langfristig ambulant behandeln [Swift 2007 EK IV].

Die Empfehlungen der AGPD sehen für je 100 pädiatrische Patienten mit Typ-1-Diabetes in ambulanter Dauerbetreuung folgende personelle Ausstattung vor:

- 1,0 Kinderärztin/Arzt Diabetologe DDG
- 1,0 Diabetesberater/in DDG
- 0,3 Psychologe/in
- 0,3 Kinderkrankenschwester
- 0,2 Fachkraft für Ernährung
- 0,2 Sozialarbeiter/in
- 0,25 Schreibkraft (mit Dateneingabe im Rahmen der Qualitätssicherung)

[Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1999].

Zur Qualitätssicherung werden in der Bundesrepublik regionale Qualitätszirkel und das überregionale DPV-System erfolgreich eingesetzt [Hecker et al. 1999 EK III; Grabert et al. 2002 EK III].

Bereits 1998 wurde die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in der Langzeitbetreuung stationär und ambulant von Kinderkliniken behandelt, die den geforderten Qualitätskriterien weitestgehend entsprachen [Lange et al. 2002 EK III]. Dieser Anteil erhöhte sich 2008 für die qualifizierte Langzeitbetreuung auf 81 % gegenüber 73% im Jahr 2003 und 57 % im Jahr 1998. Der Anteil qualifiziert betreuter neu erkrankter Patienten erhöhte sich auf 72% in 2008 gegenüber 64 % in 2003 und 44 % im Jahr 1998. Allerdings sank der Anteil von Kindern mit Zugang zu einem Diätassistenten, einem Psychologen oder einem Sozialarbeiter [Lange et al. 2007 EK III].

Kinder mit Diabetes haben in Deutschland ein etwa dreifach erhöhtes Hospitalisierungsrisiko gegenüber einer altersgleichen stoffwechselgesunden Referenzpopulation [Icks et al. 2001 EK IIb-III]. Eine größere Distanz zwischen Wohnort und Behandlungseinrichtung (> 50 km verglichen mit < 20 km) ist mit häufigeren und längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert [Icks et al. 2001 EK IIb-III].

4.8 Rehabilitation

Die stationäre Rehabilitation ist ein fakultativer Baustein im Langzeitbetreuungskonzept des Diabetes mellitus. Sie wird finanziert durch die Träger der gesetzlichen Renten- und Krankenversicherung (§ 31 SGB 6; § 40 SGB 5).

Indikation zur Rehabilitation (Rehabilitationsbedürftigkeit)

Empfehlung 4.32:	Empfehlungsgrad
<p>Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none">• bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes,• bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen,• nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung),• bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. rezidivierende Hypoglykämien oder Ketoazidosen,• bei erheblicher Störung von Aktivitäten und oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben z. B. bei häufigen krankheitsbedingten Fehltagen (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation). <p>Expertenkonsens EK IV nach [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Fröhlich et al. 2008 EK III; Deutsche Rentenversicherung Bund 2009; Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention 2007; Stachow et al. 2001 EK III]</p>	<p>0</p>

Bei den genannten Indikationen und Voraussetzungen werden die Kosten für die stationäre Rehabilitation von den Leistungsträgern der gesetzlichen Renten- oder Krankenversicherung in der Regel übernommen. Durch die Rehabilitation kann eine anhaltende Verbesserung des Stoffwechsels, Rückgang akuter Komplikationen und Verbesserung der Teilhabe [Stachow et al. 2013b EK III] sowie von Aspekten des Krankheitsmanagements [Stachow et al. 2001 EK III] erreicht werden.

Für die Diagnose Diabetes mellitus wird in der Regel eine Reha-Dauer von vier Wochen bewilligt [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008]. Sechswöchige Maßnahmen können erwogen werden bei schwerwiegenden Akzeptanzproblemen, gravierenden Problemen im psychosozialen Bereich sowie Adipositas und/oder Vorliegen anderer Zweiter-

krankungen, falls das Rehabilitationsziel nicht in kürzerer Zeit erreicht werden kann [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008]. Die Wiederholung einer Rehabilitation kommt bei gegebener Indikation frühestens nach vier Jahren in Betracht. Bei hoher medizinischer Dringlichkeit kann dieses Intervall verkürzt werden [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008].

Bei anhaltenden, gravierenden und latent lebensbedrohlichen Störungen der Krankheitsakzeptanz und Krankheitsverarbeitung sowie bei schwerwiegenden Störungen im psychosozialen Bereich, die ambulant nicht zu einer ausreichenden Besserung geführt haben, ist ein längerfristiger Aufenthalt in einer Diabeteslangzeiteinrichtung möglich (KJHG, § 34), wenn durch diese eine intensive psychologische bzw. psychotherapeutische, diabetologische und qualifizierte pädagogische Betreuung gewährleistet ist.

Therapieziele und Aufgaben der Rehabilitation

Die Festlegung der Therapieziele muss unter Einbeziehung aller Beteiligten (Kind bzw. Jugendlicher mit Diabetes selbst, Eltern, betreuende Ärzte und Psychologen) erfolgen.

Das Hauptziel der Kinderrehabilitation ist eine umfassende und lang anhaltende Erweiterung von handlungsrelevantem Wissen und das Erzielen von Verhaltensänderungen in Bezug auf ein kompetentes Krankheitsselbstmanagement. Gezielt gefördert werden sollen darüber hinaus Selbstwahrnehmung, Selbstwirksamkeit und Selbstkontrollüberzeugung (siehe auch Kapitel 4.2 „Therapieziele“ und 4.6 „Diabetesschulung“).

Um diese umfassenden Ziele zu erreichen, ergeben sich folgende Aufgaben:

- Überprüfung der gegenwärtigen Stoffwechselsituation und Erarbeitung eines individuellen, alltagsangemessenen Behandlungsplans (Insulintherapie, Ernährung, Selbstkontrolle, Sport) (siehe Kapitel 4.2),
- altersgemäße Diabetesschulungen der Patienten und gegebenenfalls der Eltern (siehe Kapitel 4.6),
- Durchführung eines Verhaltenstrainings zur Förderung der Behandlungs- und Krankheitsakzeptanz, zur Stärkung der sozialen Kompetenz und zur Stressbewältigung,
- Training des Erlernten unter Alltagsbedingungen,
- Identifikation und Aufarbeitung von möglichen Problemen im psychosozialen Bereich,
- regelmäßige sportliche Betätigung,
- bei Bedarf Durchführung oder Veranlassung einer Berufsberatung,
- Kontaktaufnahme mit dem wohnortnahen Diabetesteam mit dem Zweck eines nahtlosen Übergangs von der Rehabilitation in die ambulante Langzeitbetreuung.

In einer Rehabilitationsklinik, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes behandelt, soll ein vollständiges Diabetesteam zur Verfügung stehen (siehe Kapitel 4.2 „Therapieziele“ Empfehlung 4.2). Die Einrichtung soll als Behandlungs- und Schulungszentrum nach den Richtlinien der DDG/DiabetesDE zertifiziert sein oder eine Zertifizierung anstreben.

5 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

Diabetes ist eine zusätzliche Lebensaufgabe für Kinder, Jugendliche und ihre Familien, die vor dem Hintergrund allgemeiner Entwicklungsaufgaben zu hoher psychischer Belastung und Überforderung aller Familienmitglieder führen kann. [Haugstvedt et al. 2011 EK IIb; Sullivan-Bolyai et al. 2003 EK III; Whittemore et al. 2012 EK Ib; Lange et al. 2004 EK III; Nardi et al. 2008 EK III; Horsch et al. 2007 EK III; Delamater et al. 2014 EK IV].

Die Überforderung wiederum führt zu einer unzureichenden Diabetestherapie und erhöht das Risiko für psychische Störungen. [Tsiouli et al. 2013 EK Ib; Delamater et al. 2014 EK IV]. In diversen Studien zur psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes hat sich eine gegenüber der Hintergrundbevölkerung erhöhte Inzidenz von Depressionen, Angststörungen, psychischen Belastungen und gestörtem Essverhalten gezeigt [Delamater et al. 2014 EK IV; Glasgow et al. 1999 EK Ia; Reynolds et al. 2011 EK Ib].

Demgegenüber konnten einige aktuelle Studien nur geringe oder keine Unterschiede in der psychischen Gesundheit und der Lebensqualität zwischen jungen Menschen mit Diabetes und stoffwechselgesunden Gleichaltrigen feststellen [Helgeson et al. 2007 EK IIb; Helgeson et al. 2014 EK III; Stahl et al. 2012 EK IIB; Nieuwesteeg et al. 2012 EK III; Lange et al. 2013 EK IIb; Baechle et al. 2014 EK IIb; Stahl-Pehe et al. 2014 EK IIB]. Wie auch die Qualität der Stoffwechseleinstellung sich zwischen unterschiedlichen Staaten und Gesundheitssystemen weltweit deutlich unterscheidet so werden ebenfalls erhebliche Unterschiede in der Lebensqualität und der Prävalenz psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes beobachtet [McKnight et al. 2015 EK IIb; de Beaufort et al. 2013 EK IIb; Hoey 2009 EK IIb; Cameron et al. 2008 EK III; Cameron et al. 2013 EK III].

Seit mehreren Dekaden ist bekannt, dass psychosozial belastete oder sozioökonomisch benachteiligte Kinder und Jugendliche in Deutschland allgemein einen schlechteren psychischen und physischen Gesundheitszustand aufweisen [Hölling et al. 2007a EK III; Erhart et al. 2007 EK III; Kurth et al. 2007 EK III; Hölling et al. 2007b EK III; Hölling et al. 2014 EK IIb; Rattay et al. 2014 EK IIb; Ellert et al. 2014 EK IIb]. Ebenso besteht ein internationaler Konsens, dass psychosoziale Faktoren die wichtigsten Determinanten für das Therapieverhalten und damit die Qualität der Stoffwechseleinstellung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes darstellen. Kinder und Jugendliche mit einer chronisch unbefriedigenden Stoffwechseleinstellung einschließlich wiederholter diabetischer Ketoazidosen weisen häufiger psychosoziale Probleme oder psychiatrische Störungen auf als Betroffene mit einer guten Stoffwechseleinstellung. [Silverstein et al. 2005; Haas et al. 2014 EK IV; Craig et al. 2011 EK IV; Delamater et al. 2014 EK IV; Cameron et al. 2008 EK III; Cameron et al. 2013 EK III; Hood et al. 2011 EK III; Ingerski et al. 2010 EK III].

5.1 Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose

Empfehlung 5.1:	Empfehlungsgrad
<p>Bei Diabetesdiagnose soll die psychosoziale Situation der Familien anamnestisch erfasst werden. Die Familien sollen psychosozial beraten werden. Das interdisziplinäre Team soll ihnen bedarfsgerechte therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung anbieten. Dabei soll auch die psychische Situation der Eltern bzw. die anderer primärer Betreuungspersonen berücksichtigt werden.</p> <p>[Hürter et al. 1991 EK III; Sundelin et al. 1996 EK III; Delamater et al. 1990 EK Ib; Craig et al. 2011 EK IV; Delamater et al. 2014 EK IV; Forsander et al. 1998 EK III; Sullivan-Bolyai et al. 2011 EK IIb; Forsander et al. 2000 EK IIa; Zenlea et al. 2014 EK III]</p>	A

In der ersten Phase nach Diabetesdiagnose weisen viele Kinder und Jugendliche eine Anpassungsstörung auf, die mehrheitlich innerhalb des ersten Jahres überwunden wird [Jacobson et al. 1994 EK III; Kovacs et al. 1995 EK III; Grey et al. 1995 EK IIb]. Kinder und Jugendliche, denen die Anpassung an die neue Lebenssituation nicht gelingt, tragen ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Diabetesbewältigung mit unbefriedigender Stoffwechselsituation und fortgesetzten psychosozialen Schwierigkeiten [Grey et al. 1995 EK III; Kovacs et al. 1995 EK III; Jacobson et al. 1994 EK III; Tsiouli et al. 2013 EK Ib]. Auch Eltern werden durch die Diabetesdiagnose bei ihrem Kind psychisch belastet [Kovacs et al. 1985 EK III; Landolt et al. 2002 EK III; Forsander et al. 1998 EK III; Lange et al. 2004 EK III; Whittemore et al. 2012 EK Ib; Sullivan-Bolyai et al. 2003 EK III]. In der Initialphase besteht bei der Mehrzahl der Eltern der Wunsch nach psychologischer Beratung [Forsander et al. 1998 EK III; Hürter et al. 1991 EK III]. Die psychologische Unterstützung kann hier die familiäre Situation stabilisieren [Sundelin et al. 1996 EK III; Delamater et al. 1990 EK Ib; Schwartz et al. 2011 EK III].

5.2 Psychosoziale Begleitung im Langzeitverlauf

Empfehlung 5.2:	Empfehlungsgrad
<p>Die aktuelle psychosoziale Situation und gegebenenfalls belastende Lebensereignisse sollen im Rahmen der Langzeitbetreuung kontinuierlich erfasst (intellektuelle, schulische, emotionale und soziale Entwicklung) und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.</p> <p>Dies schließt den familiären Zusammenhalt und die psychische Gesundheit der Eltern ebenso ein wie die Fähigkeit, die Diabetestherapie im Alltag sachgerecht und verantwortlich umzusetzen. Besondere Aufmerksamkeit soll dabei Familien gelten, bei denen es Hinweise auf kulturell oder sprachlich bedingte Schwierigkeiten oder Akzeptanzprobleme gibt.</p> <p>Deshalb sollen Sozialarbeiter und Psychologen mit diabetesspezifischer Expertise fester Teil des interdisziplinären Diabetesteam sein.</p> <p>Das gesamte Diabetesteam soll darin ausgebildet werden, familiäre und psychosoziale Probleme im Kontext des Diabetes zu erkennen, sie anzusprechen und Familien Hilfestellungen oder Beratungen anzubieten.</p> <p>Die Familien sollen einfachen Zugang zu den psychosozialen Teammitgliedern haben.</p> <p>Expertenkonsens nach [Silverstein et al. 2005; Craig et al. 2011 EK IV; de Wit et al. 2008 EK Ib; Delamater et al. 2014 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV; Hilliard et al. 2011 EK III; Haas et al. 2014 EK IV; de Wit M. et al. 2012 EK IV]</p>	<p>A</p>

Ein systematisches Screening auf psychosoziale Belastungen/Wohlbefinden bei Jugendlichen mit Diabetes konnte positive Effekte auf die Therapiezufriedenheit und die Lebensqualität zeigen [de Wit et al. 2008 EK Ib; Hilliard et al. 2011 EK III]. Der WHO-5 Fragebogen erwies sich auch bei Jugendlichen als ein ökonomisches Messinstrument, das regelmäßig als Screeninginstrument eingesetzt werden kann [de Wit et al. 2007 EK III]. Weitere validierte deutschsprachige psychologische Screeninginstrumente sind bei [Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV; Lange et al. 2012 EK IV; Saßmann et al. 2013 EK IV] zusammengefasst.

Diverse Querschnitts- und auch prospektive Längsschnittstudien der letzten vier Dekaden zeigen, dass familiäre und sozioökonomische Faktoren das Diabetesmanagement im Alltag determinieren. Familiärer Zusammenhalt, ein autoritativer Erziehungsstil, gemeinsame abgestimmte Verantwortung für die Therapie zwischen Eltern und Kindern sowie vor allem bei Jugendlichen, altersgemäß unterstützendes Verhalten der Eltern und gemeinsame Problemlösestrategien stehen in Beziehung zu einer guten Stoffwechseleinstellung und Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen [Delamater et al. 2014 EK IV; Helgeson et al. 2009 EK III; Cameron et al. 2008 EK III; Cameron et al. 2013 EK III; Hood et al. 2011 EK III; Ingerski et al. 2010 EK III; Lindstrom et al. 2011 EK III].

Folgende familiären und sozioökonomischen Faktoren sind mit erhöhten somatischen und psychischen Gesundheitsrisiken für Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes verbunden:

- nicht zielführende (dysfunktionale), vermeidende Bewältigungsstrategien [Reid et al. 1994 EK III; Pattison et al. 2006 EK III] mit selbstschädigendem Verhalten,
- irrationale Hypoglykämieangst [Herzer et al. 2010 EK III] der Eltern [Barnard et al. 2010 EK Ia; Haugstvedt et al. 2010 EK IIb];
- Vernachlässigung und Überforderung des Kindes, zu frühe Selbstständigkeit bei Jugendlichen. ungünstige Erziehungsstile [Wysocki et al. 1997 EK IIb; Anderson et al. 1997 EK III; Reid et al. 1994 EK III; Davis et al. 2001 EK III; Shorer et al. 2011 EK III; Berg et al. 2008 EK III],
- familiäre Konflikte [Jacobson et al. 1994 EK III; Reid et al. 1994 EK III; Tsiouli et al. 2013 EK Ib; Herzer et al. 2011 EK III],
- nicht zielführende (dysfunktionale) Kommunikationsformen innerhalb der Familie und mit dem Diabetesteam [Miller-Johnson et al. 1994 EK III; Wiebe et al. 2005 EK III; Wysocki et al. 2011 EK III; Sood et al. 2012 EK III],
- niedriger sozioökonomischer Status [Kovacs et al. 1995 EK III; Icks et al. 2007 EK III],
- Zugehörigkeit zu Minoritäten und kulturelle Spezifika [Povlsen et al. 2005 EK III; Gerstl et al. 2008 EK IIb-III; Icks et al. 2007 EK III; Hecker et al. 1998 EK III; Delamater et al. 1999 EK III; Icks et al. 2012 EK IIb],
- unvollständige Familien/Scheidung [Icks et al. 2007 EK III; Overstreet et al. 1995 EK IIa; Forsander et al. 2000 EK IIa; Thompson et al. 2001 EK IIa; Sassmann et al. 2007 EK III],
- körperliche und/oder seelische Erkrankung der Mutter, insbesondere Depression [Landolt et al. 2002 EK III; Blankfield et al. 1996 EK III; Kovacs et al. 1990 EK III; Lindstrom et al. 2011 EK III].

5.3 Psychische Komorbiditäten

Kinder und Jugendliche mit Typ 1 Diabetes tragen gegenüber stoffwechselgesunden Gleichaltrigen ein erhöhtes Risiko für psychische Störungen, v. a. Depression, Angststörung; psychische Belastungsstörung [Reynolds et al. 2011 EK Ib] und Essstörung [Young et al. 2013 EK Ia]. Betroffen sind vor allem Jugendliche, und dabei Mädchen mehr als Jungen. Die Datenlage zur Prävalenz von Depression und Angststörungen ist bedingt durch unterschiedliche Stichproben, Diagnosekriterien, Therapieprinzipien und Gesundheitssysteme inkonsistent. Trotz allem wird geschätzt, dass zumindest 15% der Kinder und Jugendlichen durch psychische Belastungen in ihrer Diabetestherapie beeinträchtigt sind [Delamater et al. 2014 EK IV; Kongkaew et al. 2014 EK Ia]. Nach Ergebnissen der SEARCH Studie in den USA [Lawrence et al. 2006 EK IIb] 14% der Jugendlichen eine milde Depression auf, 8,6% eine mittelgradige Depression. Eine unzureichende Stoffwechseleinstellung oft mit wiederholten diabetischen Ketoazidosen wird bei Kindern und Jugendlichen häufiger beobachtet, wenn gleichzeitig zum Typ 1 Diabetes psychosoziale Probleme oder psychische Erkrankungen vorliegen [Delamater et al. 2014 EK IV]:

- Bei subklinischen und klinisch relevanten Essstörungen (incl. ‚Insulinpurging‘ = gezieltes Unterdosieren von Insulin) [Colton et al. 2013 EK III; Scheuing et al. 2014 EK IIb; d'Emden et al. 2013 EK III; Wisting et al. 2013 EK III; Saßmann et al. 2015 EK IIb] be-

steht ohne adäquate Intervention ein erhöhtes Risiko für eine langfristig unzureichende Stoffwechseleinstellung und frühzeitige Folgekomplikationen [Bryden et al. 1999 EK III; Goebel-Fabbri et al. 2008 EK IIb]. Auch für subklinische Essstörungen wurde eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung beobachtet [Meltzer et al. 2001 EK III; Colton et al. 2004 EK III]. Wie in der Allgemeinbevölkerung sind auch Mädchen mit Diabetes häufiger von einer Essstörung betroffen als Jungen. Angesichts einer Quote von 21,9 % der Kinder und Jugendlichen mit einem gestörten Essverhalten in Deutschland allgemein [Hölling et al. 2007b EK III] stellt diese Komorbidität ein bedeutsames Problem für Kinder auch ohne, vor allem aber mit Diabetes dar. Als Screeninginstrument für Essstörungen bei Typ 1 Diabetes hat sich der DEPS-R bewährt [Markowitz et al. 2010 EK III; Saßmann et al. 2015 EK IIb].

- Wiederholte Ketoazidosen sind bei Kindern mit einer zusätzlichen psychiatrischen Diagnose häufiger als bei Kindern ohne eine solche Diagnose [Northam et al. 2005 EK III].
- Verhaltensprobleme stehen in Beziehung zu einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung [Naar-King et al. 2006 EK III; Holmes et al. 2006 EK II].
- Affektive Störungen (Depression und/oder Angst und geringes Selbstwertgefühl) stehen im Zusammenhang mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung und gehäuft stationären Aufnahmen bei Jugendlichen [Hood et al. 2006 EK III; Lawrence et al. 2006 EK IV; Delamater et al. 2014 EK IV; Hilliard et al. 2011 EK III; Hood et al. 2011 EK III; Reynolds et al. 2011 EK Ib; Plener et al. 2015 EK IIb].

Empfehlung 5.3:	Empfehlungsgrad
<p>Insbesondere bei Jugendlichen soll auf Anzeichen gestörten Essverhaltens und auf affektive Störungen (z. B. Ängste, Depression, Anpassungsstörungen) geachtet, gegebenenfalls eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt und frühzeitig interveniert werden.</p> <p>Bei Vorliegen einer psychiatrisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder psychologische Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um gegebenenfalls eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychiater und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden.</p> <p>[Northam et al. 2005 EK III; Lawrence et al. 2006 EK IIb; Delamater et al. 2014 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV; Young et al. 2013 EK Ia]</p>	<p style="text-align: center;">A</p>

5.4 Neurokognitive Funktion und schulische Leistungen

Empfehlung 5.4:	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung und des Lernens. Besonders betroffen sind Kinder mit frühem Diabetesbeginn, schweren Hypoglykämien und chronischer Hyperglykämie im frühen Lebensalter.</p> <p>Daher sollen die schulischen Leistungen der Kinder mit erhöhtem Risiko (Diabetesdiagnose unter 5 Jahren, schwere Hypoglykämien/chronische Hyperglykämien) erfasst werden. Bei Lernschwierigkeiten sollen sie wie alle Kinder neurophysiologisch und psychologisch untersucht werden, um das Vorliegen einer Lernbehinderung abzuklären und gegebenenfalls eine Förderung anzubieten.</p> <p>[Delamater et al. 2014 EK IV]</p>	A

Mehrere Studien zum Einfluss von Dysglykämien auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern mit Diabetes liefern Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der neurokognitiven Funktion und intellektuellen Leistungsfähigkeit. Dies betrifft vor allem Kinder mit früher Diabetesdiagnose, wiederholten schweren Hypoglykämien und/oder chronischer Hyperglykämie. Besondere Risiken tragen dabei sehr junge Kinder (siehe auch Kapitel 6.3.4) [Delamater et al. 2014 EK IV].

Prospektive Studien mit neu erkrankten Kindern ergaben nach zwei Jahren Diabetesdauer milde neurokognitive Beeinträchtigungen mit reduzierter Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Beeinträchtigungen des konzeptuellen Denkens und der Aufnahme neuer Kenntnisse [Northam et al. 1998 EK III]. Diese Probleme ergaben sich bei frühem Diabetesbeginn, d. h. unter 4 Jahren, wiederholten schweren Hypoglykämien und Hyperglykämien, die mit beeinträchtigter Gedächtnis- und Lernkapazität verbunden waren.

Eine weitere Studie zu neuropsychologischen Leistungen zwölf Jahre nach der Diabetesdiagnose zeigte, dass die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses bei Kindern mit Diabetes geringer waren als bei Kontrollkindern [Lin et al. 2010 EK IIb]. Kinder, die vor dem 4. Lebensjahr an Diabetes erkrankt waren, waren in ihrer Aufmerksamkeit und kognitiven Effizienz beeinträchtigt. Dagegen waren Kinder mit Hypoglykämien in ihren verbalen Leistungen, im Arbeitsgedächtnis, der Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinträchtigt. Bei chronischer Hyperglykämie war das Arbeitsgedächtnis betroffen. Metaanalysen deuten darauf hin, dass Kinder mit Typ-1-Diabetes verschiedene milde kognitive Beeinträchtigungen aufweisen können [Naguib et al. 2009 EK Ib; Gaudieri et al. 2008 EK Ib].

Einige aktuelle Studien in den USA untersuchten neuroanatomische Veränderungen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes mittels struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) und setzen diese in Beziehung zu schweren Hypoglykämien und/oder einer chronischen Hyperglykämie [Marzelli et al. 2014 EK III]. Gegenüber gleichaltrigen Kontrollen ergaben sich dabei für siebenjährige Kinder, die durchschnittlich seit etwa drei Jahren an Diabetes erkrankt waren, Hinweise auf ein reduziertes Volumen der grauen Substanz bilateral in den okzipitalen und zerebellären Regionen. Außerdem zeigte sich ein vergrößertes Volumen der grauen Sub-

stanz in den Regionen des linken lateralen präfrontalen Kortex, der Insula und des Temporalapparats.

Bei Kindern, die mehrere schwere Hypoglykämien erlebt hatten, zeigte sich ein größerer Abbau des Volumens der okzipitalen/parietalen weißen Substanz als bei Kindern mit Diabetes ohne schwere Hypoglykämien oder bei stoffwechselgesunden Gleichaltrigen. Außerdem ergaben sich Hinweise auf Assoziationen zwischen der Zahl schwerer Hypoglykämien und einer Vergrößerung des Hippocampus, einer Struktur, die eine besondere Bedeutung für Gedächtnisprozesse hat.

Langfristige Hyperglykämien waren in diesen Studien mit einem reduzierten Volumen der grauen Substanz in den medialen frontalen und temporal-okzipitalen Regionen und einem vergrößerten Volumen in den lateralen präfrontalen Regionen assoziiert. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit Typ-1-Diabetes wurde bei denjenigen mit einer längeren unzureichenden Stoffwechseleinstellung ein größerer Abbau der grauen Substanz beobachtet als bei Kindern mit deutlich besseren Stoffwechselwerten.

Ebenso waren in US-amerikanischen und aktuellen schwedischen Untersuchungen die allgemeinen Schulleistungen ebenso wie die Lesefähigkeit bei Kindern mit andauernd unzureichender Stoffwechseleinstellung geringer als bei Kindern mit einer besseren Stoffwechseleinstellung. Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch gegenüber den Einflüssen durch den sozioökonomischen Status der Herkunftsfamilien und möglichen Verhaltensauffälligkeiten der Kinder als relativ gering [Persson et al. 2013 EK Ib].

5.5 Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie bei Diabetes

Empfehlung 5.5:	Empfehlungsgrad
<p>a. Eltern und Kinder/Jugendliche sollen durch familienbasierte, verhaltensmedizinische Interventionen darin unterstützt werden, die Therapie gemeinsam und möglichst konfliktfrei bei guter Lebensqualität zu verantworten.</p> <p>[Wysocki et al. 2007 EK Ib; Hampson et al. 2001 EK Ia; Laffel et al. 2003 EK IIa; Barlow et al. 2004 EK Ib; McBroom et al. 2009 EK Ia; Murphy et al. 2006 EK Ib; Nansel et al. 2012 EK Ib; Sassmann et al. 2012 EK Ib; Thorpe et al. 2013 EK Ia; Doherty et al. 2013 EK Ib; Hanberger et al. 2013 EK Ib]</p>	A
<p>b. Für ältere Kinder und Jugendliche sollten edukative und psychologische Angebote gemacht werden, die eine Stärkung der Erfahrung von Selbstwirksamkeit und die Motivation und Fähigkeit zum Selbstmanagement in der Diabetestherapie zum Ziel haben.</p> <p>[Silverstein et al. 2005; Channon et al. 2007 EK Ib; Delamater et al. 2014 EK IV; Olmsted et al. 2002 EK Ib; Peyrot et al. 2007 EK Ib; Wysocki et al. 2008 EK Ib; Gayes et al. 2014 EK Ia; Katz et al. 2014 EK Ib; Hieftje et al. 2013 EK Ia; Hood et al. 2010 EK Ia]</p>	B

Systematische Reviews zeigen, dass in diversen kontrollierten randomisierten Studien die Effektivität psychosozialer und verhaltenstherapeutischer Interventionen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes belegt werden konnte. Dabei wurden bei den meisten Interventionen

die Eltern einbezogen, einige Trainings richteten sich allein an die Eltern von jüngeren Kindern [Hampson et al. 2001 EK Ia; Laffel et al. 2003 EK IIa; Wysocki et al. 2007 EK Ib; Barlow et al. 2004 EK Ib; McBroom et al. 2009 EK Ia; Murphy et al. 2006 EK Ib; Nansel et al. 2012 EK Ib; Sassmann et al. 2012 EK Ib; Thorpe et al. 2013 EK Ia; Doherty et al. 2013 EK Ib; Hanberger et al. 2013 EK Ib; Hood et al. 2010 EK Ia].

Interventionen für Eltern

Familienorientierte verhaltensmedizinische Prinzipien wie Zielsetzung, Selbstbeobachtung, positive Verstärkung, unterstützende elterliche Kommunikation und angemessene Aufgabenverteilung bei der Diabetestherapie in der Familie verbesserten das Therapiemanagement und die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Kindern und Jugendlichen [Anderson et al. 1999 EK IIb; Murphy et al. 2006 EK Ib; McBroom et al. 2009 EK Ia; Hood et al. 2010 EK Ia].

Insbesondere zu Beginn der Diabeteserkrankung führten psychoedukative Maßnahmen zu einer Verbesserung der Problemlösefertigkeiten und der elterlichen Unterstützung der Kinder und zu positiven Effekte auf die Stoffwechseleinstellung [Delamater et al. 1990 EK Ib]. Dabei sind Interventionen, die Fertigkeiten zur Diabetesbewältigung unterstützen, effektiv und tragen zum Erfolg von intensiven Therapieformen bei [Hampson et al. 2001 EK Ia; Grey et al. 2000 EK Ib; Wysocki et al. 2001 EK IIa; Northam et al. 2006 EK Ia-III; Sundelin et al. 1996 EK IIb]. Eine Studie fokussierte auf die Einbeziehung der Väter und konnte positive Effekte bezogen auf das Diabetesmanagement der Familien belegen [Sullivan-Bolyai et al. 2011 EK IIb].

Ebenso führte ein diabetesspezifischer familientherapeutischer Ansatz zu verringerten Familienkonflikten, besserem Diabetesmanagement und verbesserter Stoffwechseleinstellung [Wysocki et al. 2007 EK Ib; Laffel et al. 2003 EK IIa; Wysocki et al. 2008 EK Ib; Katz et al. 2014 EK Ib].

Durch Trainings zur Verbesserung der diabetesspezifischen Erziehungskompetenz (positive Eltern-Kind-Beziehung und autoritativer Erziehungsstil) der Eltern jüngerer Kinder konnten deren psychische Belastung und familiäre Konflikte wegen des Diabetes reduziert und ein verbessertes Selbstmanagement erreicht werden [Sassmann et al. 2012 EK Ib; Doherty et al. 2013 EK Ib].

Interventionen für Kinder

Einige Studien haben die Effekte von Trainings zur Verbesserung der Diabetesbewältigung bei Kindern untersucht. Es ergaben sich positive Effekte für die Lebensqualität und das Familienleben [Ambrosino et al. 2008 EK Ib]. Ein Einfluss auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung, die von den Eltern verantwortet wird, war nicht zu erwarten. Obwohl die Effekte der Intervention sich nicht signifikant von denen einer Diabetesschulung unterschieden, wird dieses Gruppenkonzept und damit der Austausch untereinander auch für Kinder mit Diabetes im Grundschulalter empfohlen [Grey et al. 2009 EK Ib].

Interventionen für Jugendliche

Die frühe Adoleszenz stellt auch unabhängig vom Diabetes eine kritische Übergangsphase mit erhöhtem Risiko für psychische Störungen dar. Die Qualität der Stoffwechseleinstellung verschlechtert sich bei Diabetes bedingt durch hormonelle Veränderungen, vor allem aber auch durch Schwierigkeiten, die Diabetestherapie mit dem typischen Lebensstil dieses Alters abzustimmen. Erschwert wird die Situation durch das Autonomiestreben von Jugendlichen, die sich der Betreuung und Unterstützung durch ihre Eltern entziehen. Daher wurde interven-

tionen für Jugendliche und ihre Eltern mit dem Ziel entwickelt, deren Kommunikation und Zusammenarbeit und damit die Selbstbehandlung und Qualität der Stoffwechseleinstellung zu verbessern. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich sowohl die Beziehung, die Kommunikation und auch die Qualität der Stoffwechseleinstellung verbessern lies [Anderson et al. 1999 EK Ib; Wysocki et al. 2000 EK Ib; Wysocki et al. 2008 EK Ib; Wysocki et al. 2007 EK Ib].

Weiterhin verbesserten Gruppenangebote für Jugendliche zur Förderung von Problemlösefähigkeiten, zum Stressmanagement und zu Bewältigungsstrategien die Qualität der Stoffwechseleinstellung, die Lebensqualität und die soziale Kompetenz [Viklund et al. 2007 EK Ib; Grey et al. 2000 EK Ib; Svoren et al. 2003 EK Ib; Delamater et al. 2014 EK IV].

Die Technik der motivierenden Gesprächsführung „Motivational Interviewing“ hat sich als Beratungsansatz zur Unterstützung von Jugendlichen zunehmend bewährt. Es konnte damit eine verbesserte Stoffwechseleinstellung und Lebensqualität erreicht werden [Viner et al. 2003 EK III; Channon et al. 2007 EK Ib; Wang et al. 2010 EK Ib; Gayes et al. 2014 EK Ia]. In einer anderen Studie zeigte sich beim Einsatz eines persönlichen Trainers eine verbesserte Stoffwechseleinstellung bei älteren, nicht jedoch bei jüngeren Jugendlichen [Nansel et al. 2007 EK Ib]. Dieses Training hatte auch einen längerfristigen positiven Effekt auf die Stoffwechseleinstellung [Nansel et al. 2009 EK Ib].

Für die Gruppe der Jugendlichen, denen es aus verschiedenen psychosozialen Gründen schwer gelingt, einen sachgerechte Diabetestherapie aufrecht zu erhalten, gibt es bisher wenig strukturierte Konzepte in der Literatur. Erste Studien liefern Hinweise darauf, dass die so genannte Multisystemische Therapie (Verhaltenstherapie, Familientherapie u. a), die strukturiert in den Familien angeboten wird, zu häufigen Blutzuckermessungen, selteneren akuten Komplikationen und Krankenhauseinweisungen und Verbesserungen der Qualität der Stoffwechseleinstellung führt [Ellis et al. 2008 EK Ib; Ellis et al. 2012 EK Ib; Harris et al. 2009 EK Ib; Stanger et al. 2013 EK III].

E-Health und web-basierte Interventionen

In den letzten Jahren wurden Studien zu internet-basierten Trainings zur Verhaltensmodifikation für Jugendliche mit Typ 1 Diabetes und für Familien [Hanberger et al. 2013 EK Ib; Hieftje et al. 2013 EK Ia] durchgeführt. Dabei führte ein Problem-Löse-Training zu verbessertem Diabetesmanagement und Problemlösefähigkeiten. Die Stoffwechseleinstellung blieb unverändert [Mulvaney et al. 2010 EK Ib]. Über web-basierte Angebote ließen sich besonders soziale Therapiebarrieren, Zeitmangel und der Umgang mit Emotionen ansprechen [Mulvaney et al. 2011 EK Ib].

In einer anderen Studie wurde im Internet ein Training zur Krankheitsbewältigung (coping skills) angeboten und mit einer Schulung verglichen. Die randomisierte kontrollierte multizentrische Studie zeigte klinische Verbesserungen in beiden Gruppen. Es wurde daraus geschlossen, dass Konzepte zur Verhaltensmodifikation Jugendlichen auch über das Internet erfolgreich angeboten werden können [Grey et al. 2013 EK Ib]. Zu vergleichbaren tendenziellen Ergebnissen kam eine Studie, in der das strukturierte verhaltensmedizinische Konzept über regelmäßige telefonische Kontakte stattfand [Lehmkuhl et al. 2010 EK Ib].

Empfehlung 5.6:	Empfehlungsgrad
<p>Spezifische psychologische Beratungs- und gegebenenfalls Behandlungsmöglichkeiten sollen bei akuten diabetesspezifischen Krisen, bei anderen schwerwiegenden Lebensereignissen und bei psychiatrischen Krankheitsbildern angeboten werden.</p> <p>nach [Hampson et al. 2001 EK Ia; Delamater et al. 2001 EK Ia; Delamater et al. 2014 EK IV; Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV]</p>	A

Angesichts der relativen Seltenheit des Typ-1-Diabetes und der niedrigen Prävalenz klinisch relevanter psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen ist die Datenlage zu diabetesspezifischen Therapiekonzepten sehr begrenzt. Häufig handelt es sich dabei um Kasuistiken oder um kleine ausgewählte Stichproben. Eine individuelle, auf die aktuelle Problemkonstellation der Familie abgestimmte Beratung oder Behandlung hat sich standardisierten Konzepten meist als überlegen erwiesen. Dabei sollen die in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) für das jeweilige Störungsbild empfohlenen psychotherapeutischen Konzepte und gegebenenfalls auch der Einsatz von Psychopharmaka handlungsleitend sein.

Essstörung und Typ 1 Diabetes

Eine Reihe von Kasuistiken zu Jugendlichen mit Diabetes und einer Essstörung berichten über positive Therapieergebnisse vornehmlich im stationären Setting durch eine fachpsychotherapeutische Behandlung. Wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos von Patienten mit Diabetes und Essstörungen wird eine fachpsychotherapeutische Behandlung, die eng mit dem Diabetesteam kooperiert als dringend erforderlich angesehen [Copeland et al. 1995 EK IV; Mannucci et al. 2005 EK Ia; Olmsted et al. 2002 EK Ib; Delamater et al. 2014 EK IV; Takii et al. 2003 EK III]. Grundsätzlich sind darüber hinaus die aktuellen Leitlinien zur Therapie von Essstörungen zu beachten.

Angststörung und Typ 1 Diabetes

Die häufigste diabetesspezifische Angst von Eltern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ist die Angst vor schweren Hypoglykämien [Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV; Barnard et al. 2010 EK Ia; Haugstvedt et al. 2010 EK IIb; Nordfeldt et al. 2005 EK III]. Wenn sie zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sozialer Aktivitäten und zu einer Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung führt, sind psychotherapeutische Konzepte zur besseren Hypoglykämiewahrnehmung und zur Bewältigung von einschränkenden Ängsten für Jugendliche und Eltern jüngerer Kinder indiziert [Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV]. Zu den therapeutischen Ansätzen zählen vor allem Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie und systematische Desensibilisierung. Andere primär diabetesunabhängige Angststörungen sollten entsprechend der aktuellen Leitlinien Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) behandelt werden.

Depression und Typ 1 Diabetes

Die häufigste psychische Komorbidität bei Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ist die Depression [Reynolds et al. 2011 EK Ib; Kongkaew et al. 2014 EK Ia; Colton et al. 2013 EK III]. Bei Hinweisen oder Verdacht auf eine Depression soll im Anamnesegespräch die Diagnose erhärtet oder ausgeräumt werden, indem die Symptomatik, ihr zeitlicher Verlauf und der aktuel-

le diabetesbezogene und allgemeine Entstehungskontext der Depression erfasst werden [Kulzer et al. 2013a EK IV; Kulzer et al. 2013b EK IV; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) et al. 2009 EK IV; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2013 EK IV].

Bei einer leichten Depression, die im Zusammenhang mit einer unzureichenden Diabetestherapie und der Erfahrung von erlernter Hilflosigkeit steht, sollten die oben unter Interventionen für Jugendliche aufgeführten psychoedukativen Trainings- und Gruppenangebote eingesetzt werden [Bitsko et al. 2013 EK III; Delamater et al. 2014 EK IV]. Bei mittelgradig und schwer Betroffenen sind die psychotherapeutischen (kognitiv verhaltenstherapeutische oder interpersonelle Psychotherapie) und pharmakologischen Therapien (primär SSRI) entsprechend der aktuellen Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie indiziert.

6 Akutkomplikationen

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

6.1 Diabetische Ketoazidose

Empfehlung 6.1:	Empfehlungsgrad
<p>Die diabetische Ketoazidose ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Es soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III/IV; Glaser et al. 2006 EK III; Fiordalisi et al. 2007 EK III]</p>	A

Die diabetische Ketoazidose ist wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ-1-Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf. Die Ketoazidose bei Diabetesmanifestation wird abhängig von der geographischen Region in Europa/USA in 16-67 % der Fälle gefunden [Rewers et al. 2008 EK III; Levy-Marchal et al. 2001 EK III], für Deutschland liegen Angaben zwischen 16 % und 26,3 % vor [Rosenbauer et al. 2002a EK IIb; Neu et al. 2003 EK III; Kintzel et al. 2003 EK IIb]. Die aktuellste Untersuchung einer nationalen Kohorte von 14.664 Patienten bei Manifestation zeigte eine Ketoazidose-Gesamtrate von 21,1% bei Manifestation (9,8% mild; 5,4% moderat; 5,9% schwer) [Neu et al. 2009 EK IIb].

Das Ketoazidoserisiko bei Diabetesmanifestation ist erhöht in jungem Alter (<2 Jahre), bei verzögerter Diagnosestellung, niedrigem Sozialstatus und in Niedrigprävalenz-Ländern [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]. Das Risiko einer Ketoazidose im Verlauf eines bereits diagnostizierten Diabetes liegt bei ca. 1-10 % [Dunger et al. 2004 EK IV], in Deutschland bei 4,81% [Karges et al. 2015 EK III]. Die höchsten DKA-Raten fanden sich bei Patienten mit HbA1c-Werten $\geq 9,0\%$, im Alter von 15 bis 20 Jahren und bei einer Diabetesdauer zwischen 2 und 5 Jahren. Mädchen haben höhere DKA-Raten als Jungs, Migranten höhere als Nicht-Migranten [Karges et al. 2015 EK III].

Für die komplexe Behandlung der Ketoazidose ist ein, an die Gegebenheiten der jeweiligen Einrichtung angepasster, detaillierter Behandlungsplan bzw. Behandlungsalgorithmus unter Berücksichtigung von Schweregrad und potentiellen Komplikationen im Verlauf der Behandlung erforderlich. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte die Behandlung der DKA in einem Zentrum mit Erfahrungen in der Behandlung diabetischer Ketoazidosen bei Kindern erfolgen [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

6.1.1 Diagnose der diabetischen Ketoazidose

Die biochemischen Kriterien für die Ketoazidose umfassen:

- pH < 7,3,
- Bikarbonat < 15 mmol/L,
- Hyperglykämie > 11 mmol/L, > 200 mg/dl,
- assoziiert mit Ketonurie und Ketonnachweis im Serum.

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

Drei Schweregrade der Ketoazidose werden unterschieden:

- leicht (pH < 7,3; Bikarbonat <15 mmol/L),
- mittelschwer (pH <7,2; Bikarbonat <10 mmol/L),
- schwer (pH < 7,1; Bikarbonat <5 mmol/L)

[Wolfsdorf et al. 2007 EK IV]

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

Das seltene hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) muss als Differentialdiagnose zur diabetischen Ketoazidose beachtet werden (siehe Kapitel 6.2). Dabei kann es zwischen den beiden Krankheitsbildern auch eine Überlappung geben. Beispielsweise können Jugendliche mit Ketoazidose, die stark kohlenhydrathaltige Getränke konsumiert haben, auch Charakteristika des HHS zeigen [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

6.1.2 Behandlung der diabetischen Ketoazidose

Empfehlung 6.2:	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Therapieziele sollen bei einer Ketoazidose angestrebt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung, • dann langsamer balanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • langsame Normalisierung des Blutzuckers, • Ausgleich von Azidose und Ketose, • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hirnödem, Hypokaliämie), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]</p>	A

Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich

Bei ausgeprägtem Volumendefizit sollte als Akutmaßnahme zur Kreislaufstabilisierung der Ausgleich mit NaCl 0,9 % Lösung in einer Dosis von 10-20 ml/kg über ein bis zwei Stunden erfolgen. Danach wird das Flüssigkeitsdefizit über einen Zeitraum von 36-48 Stunden ausgeglichen. Besonders in den ersten vier bis sechs Stunden dürfen nur plasmaitone Elektrolytlösungen (NaCl 0,9 % oder Ringerlösung) verwendet werden. Allerdings verzögert Ringerlaktatlösung möglicherweise die Normalisierung der Glukose und zeigte bei Erwachsenen keinen Vorteil in der Normalisierung des pH-Wertes (Van Zyl. 2012 EK Ib). Studien zur Verwendung von Ringeracetat im Vergleich zu NaCl 0.9% liegen bislang nicht vor.

Auch anschließend sollten plasmaitone Lösungen infundiert werden, eine NaCl Konzentration von mindestens 0,45 % sollte eingehalten werden. Um eine Überinfusion mit dem Risiko eines symptomatischen Hirnödems zu vermeiden, sollte die tägliche Infusionsmenge das 1,5- oder zweifache des normalen täglichen Bedarfs in Bezug auf Alter und Gewicht/Körperoberfläche nicht übersteigen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

Bei der diabetischen Ketoazidose besteht ein ausgeprägtes Defizit des Gesamtkaliums (3-6 mmol/kg; v.a. intrazellulär), wobei der Serumkaliumspiegel normal sein kann. Durch Insulintherapie und Azidoseausgleich kommt es zu einer Rückverlagerung des Kaliums nach intrazellulär mit der Gefahr einer Hypokaliämie. Deshalb ist bei der Behandlung der diabetischen Ketoazidose eine Kaliumsubstitution erforderlich (5 mmol/kg/Tag). Bei Hypokaliämie sollte die Kaliumsubstitution bereits im Rahmen des initialen Volumenausgleichs erfolgen, bei Normokaliämie sollte die Kaliumsubstitution mit der Insulintherapie beginnen. Bei Hyperkaliämie sollte die Kaliumsubstitution erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion erfolgen [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

Die Steuerung der Kaliumsubstitution und der notwendigen Elektrolytkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplicationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 6.1 und 6.3).

Langsame Normalisierung des Blutzuckers

Bereits die i.v. Gabe von Flüssigkeit vor der Gabe von Insulin im Rahmen der Rehydratationstherapie senkt den Blutzuckerwert. Nach ein bis zwei Stunden sollte zur weiteren Senkung des Blutzuckers Insulin in geringer Dosis über einen i.v. Perfusor gegeben werden. Die Dosis von 0,05 - 0,1 U/kg/h sollte bis zum Ausgleich der Azidose (pH > 7,3) beibehalten werden. Retrospektive Daten [Puttha et al. 2010 EK III; Kapellen et al. 2012 EK III; Al Hanshi S. et al. 2011 EK III] und eine randomisierte Studie [Nallasamy et al. 2014 EK Ib] konnten die Überlegenheit einer Dosis von 0.1 IE/kg/h nicht belegen. In der randomisierten Studie wurde eine geringere (wenn auch nicht signifikante) Rate von Hypokaliämien bei einer Dosis von 0.05 IE/kg/h gefunden [Nallasamy et al. 2014 EK Ib].

Durch die Insulingabe wird der Blutzucker um etwa 2-5 mmol/L/h (36-90 mg/dl/h) gesenkt. Zu Beginn erfolgt durch den Ausgleich des Volumendefizits eine schnellere Absenkung. Bei einem Blutzuckerwert von ca. 15 mmol/L (270 mg/dl) oder bei zu schnellem Blutzuckerabfall sollte zusätzlich Glucose zur Infusionslösung (Endkonzentration: 5 % Glucose/0,45 % NaCl-Lösung) verabreicht werden. Eine Unterbrechung der Insulinzufuhr gilt es zu vermeiden [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]. Die Steuerung der Insulintherapie inklusive der notwendigen Laborkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplicationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 6.1 und 6.3).

Ausgleich der Azidose

Der Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich zusätzlich zur Gabe von Flüssigkeit und Insulin hat in kontrollierten Studien keinen Vorteil gezeigt [Glaser et al. 2001 EK III; Green et al. 1998; Okuda et al. 1996; Morris et al. 1986; Hale et al. 1984 EK IIa]. Bikarbonat ist im Gegenteil assoziiert mit dem Auftreten einer paradoxen ZNS-Azidose und – aufgrund von Elektrolytverschiebungen – mit dem Risiko oder der Verschlechterung eines Hirnödems [Glaser et al. 2001 EK III]. Eine vorsichtige Bikarbonatgabe kann in Erwägung gezogen werden bei lebensbedrohlicher Hyperkaliämie oder anhaltend nicht beeinflussbarer, schwerer Azidose mit drohender Kreislaufdekompensation. Für diesen Fall wird die Dosierung von 1-2 mmol/kg über 60 min empfohlen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

Vermeidung von Therapiekomplicationen

Ein sorgfältiges Monitoring reduziert das Risiko für ein therapiebedingtes Hirnödem, inadäquate Rehydratation, Hypoglykämien, Hypokaliämie und hyperchlorämische Azidose (siehe Empfehlung 6.3).

Diagnose und Therapie auslösender Faktoren

Auslösende Faktoren, die beim Typ-1-Diabetes zu einer akuten Verschlechterung des Stoffwechsels führen können (z. B. Infektionen), sollten umgehend diagnostiziert und behandelt werden.

Tabelle 9: Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose

(unter Beachtung der Kontrolle von Elektrolyten, pH, Blutzucker, Ketonkörper)

Behandlungsziel / Indikation	Medikament	Dosis	zeitliche Abfolge
Initiale Kreislaufstabilisierung (falls erforderlich)	NaCl 0,9 %	10-20 ml/kg i.v.	sofort über 1-2 Stunden
Flüssigkeitsausgleich nach initialer Kreislaufstabilisierung	NaCl 0,9 % oder Ringerlösung nach 4-6 h auch NaCl 0,45 % möglich	Maximale i.v. Tagesdosis < 1,5- bis 2fach des Erhaltungsbedarfs in Bezug auf Alter/Gewicht/Körperoberfläche	mindestens über 36-48 h
Blutzuckersenkung	Normalinsulin	0,1 U/kg/h i.v. bei jüngerem Kind 0,05 U/kg/h	Beginn der Insulingabe 1-2 h nach Beginn der Volumengabe; Keine Unterbrechung der Insulinzufuhr bis pH > 7,3; Senkung des Blutzuckers um 2-5 mmol/L/h (36-90 mg/dl/h)
Vermeidung von Hypoglykämie	Glucose	Endkonzentration: 5 % Glucose/0,45 % NaCl-Lösung	Beginn ab BZ von 15 mmol/L (270 mg/dl) oder bei BZ-Senkung > 5 mmol/L/h (90 mg/dl/h)

Behandlungsziel / Indikation	Medikament	Dosis	zeitliche Abfolge
Kaliumausgleich	KCl	40 mmol/l Volumen; 5 mmol/kg/Tag i.v.; nicht > 0.5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie sofort, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe, bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion; kontinuierliche Gabe bis Beendigung des Volumenausgleichs

6.1.3 Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose

Empfehlung 6.3:	Empfehlungsgrad
<p>Während der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Edge et al. 2006 EK II; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]</p>	A

Das Monitoring beinhaltet:

- Stündliche Messung von Puls, Atemfrequenz, Blutdruck und EKG-Monitoring;
- 2-4 stündlich Messung der Temperatur;
- stündliche Ein- und Ausfuhrdokumentation, Flüssigkeitsbilanz alle 2h, gegebenenfalls mit Hilfe eines Blasenkatheters;
- mindestens stündliche, gegebenenfalls häufigere neurologische Beurteilung (Glasgow Coma Scale) im Hinblick auf Warnzeichen oder Symptome eines Hirnödems (siehe Kapitel 6.1.4 „Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose“);
- stündlich kapilläre Blutzucker-Messung;
- zunächst stündliche Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Hämatokrit, Harnsäure, BZ und Blutgase);
- Bestimmung der Ketone im Urin, bis diese nicht mehr nachweisbar sind.

6.1.4 Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose

Empfehlung 6.4:	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für Hirn- ödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabe- tetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetes- station mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden.</p> <p>Patienten mit Verdacht auf Hirnödem sollen auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam betreut werden.</p> <p>Expertenkonsens nach [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV])</p>	A

Ursache der Mortalität bei diabetischer Ketoazidose ist das Auftreten eines Hirnödems mit zerebraler Krise, welches in 0,3 bis 1 % der Episoden bei Kindern beschrieben wird [Dunger et al. 2004 EK IV; Hanas et al. 2007 EK III].

Ätiologie und Pathogenese des symptomatischen Hirnödems bzw. der zerebralen Krise bei Ketoazidose sind nicht umfassend geklärt, [Levin 2008 EK III]. Fallserien zeigen, dass subklinische Hirnödeme bei einer Ketoazidose häufig sind [Glaser et al. 2006 EK III]. Um die Komplikationen eines symptomatischen Hirnödems rechtzeitig zu erkennen, ist eine intensive Betreuung unter intensivmedizinischen Bedingungen erforderlich.

Risikofaktoren für das symptomatische Hirnödem

Zu den anamnestischen Faktoren, die mit symptomatischem Hirnödem assoziiert sind, gehören:

- neu entdeckter Diabetes mellitus,
- Alter unter fünf Jahren bei Diabetesmanifestation,
- längere diabetesspezifische Anamnese.

Klinische Befunde, für die ein erhöhtes Risiko für ein symptomatisches Hirnödem beschrieben wurde, sind:

ausgeprägte Dehydratation,

erhöhter Harnstoff (vermutlich als Ausdruck der Dehydratation),

- schwere Azidose,
- niedriger initialer pCO₂,
- mangelnder Anstieg oder Abfall des Serumnatriums während der ersten Stunden des Volumenausgleichs.

[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III]

Iatrogen ist das Auftreten eines symptomatischen Hirnödems assoziiert mit dem Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich, zu früher und zu hoher Insulingabe (v. a. in der ersten Stunde) und der Infusion großer Flüssigkeitsmengen in den ersten vier Stunden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III/IV; Edge et al. 2006 EK II; Glaser et al. 2006 EK III; Fiordalisi et al. 2007 EK III].

Diagnose des symptomatischen Hirnödems

Folgende Warnzeichen bzw. Symptome eines Hirnödems gilt es besonders zu beachten:

- Kopfschmerzen,
- anhaltender Herzfrequenzabfall (> 20 Schläge pro Minute), inadäquater Blutdruckanstieg, fallende Sauerstoffsättigung,
- Veränderung des neurologischen Status (Unruhe, Reizbarkeit, Somnolenz, Inkontinenz),
- spezifische neurologische Zeichen (abnorme motorische und verbale Reaktion auf Schmerzreize, Pupillenreaktion, Anisokorie, Hirnnervenlähmung), sekundäre Eintrübung.

Für den in Tabelle 10 dargestellten Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem ist eine Sensitivität von 92 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 4 % beschrieben [Muir et al. 2004 EK IIb-III]

Tabelle 10: Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem

Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem
Die Diagnose erfolgt entweder aufgrund eines direkten diagnostischen Kriteriums oder aufgrund indirekter Kriterien (zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien) [Muir et al. 2004 EK IIb-III].
1. Direkte diagnostische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Abnorme motorische oder verbale Reaktion auf Schmerzreize, • Dezerebrationsstarre bei Mittelhirneinklemmung (erhöhter Muskeltonus, Opisthotonus und Beugung der Hand- und Fingergelenke) oder Dekortikationsstarre bei diffuser (hypoxischer) Schädigung des Großhirns (überstreckte Beine und im Ellbogengelenk gebeugte Arme ne Opisthotonus), • Hirnnervenparese (insbesondere III, IV, VI), • Abnormes neurogenes Atemmuster (z. B. Cheyne-Stokes-Atmung bei Schädigung beider Hemisphären oder hyperventilatorische Maschinenatmung bei Mittelhirnläsionen).
2. Indirekte Kriterien: Hauptkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • veränderte mentale Aktivität/wechselnder Bewusstseinszustand, • anhaltendes Absinken der Herzfrequenz (> 20 Schläge pro Minute), nicht zurückzuführen auf Volumengabe oder Schlaf, • altersinadäquate Inkontinenz.
3. Indirekte Kriterien: Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen, • Kopfschmerz, • Lethargie oder schwere Erweckbarkeit, • diastolischer Blutdruck > 90 mmHg, • Alter < 5 J.

Behandlung des symptomatischen Hirnödems

Empfehlung 6.5:	Empfehlungsgrad
<p>Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (MRT) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung entsprechend der Angaben im Hintergrundtext behandelt werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Fiordalisi et al. 2007 EK III; Hanas et al. 2007 EK III; Roberts et al. 2001 EK III; Franklin et al. 1982 EK III; Banks et al. 2008 EK III; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]</p>	A

Die Behandlung des symptomatischen Hirnödems erfordert komplexe Maßnahmen bei kontinuierlicher intensivmedizinischer Betreuung. Vor Einleiten der Behandlung soll der Ausschluss einer Hypoglykämie erfolgen.

Zur therapeutischen Wirksamkeit einer frühzeitigen, gegebenenfalls (nach 30 min) wiederholten intravenösen Mannitolgabe (0,5 - 1 g/kg) über 10 - 15 Minuten bei symptomatischem Hirnödem liegen Fallberichte bzw. Fallserien vor [Fiordalisi et al. 2007 EK III; Hanas et al. 2007 EK III; Roberts et al. 2001 EK III; Franklin et al. 1982 EK III]. Seit 2001 ist auch der erfolgreiche Einsatz 3 %iger hypertoner Kochsalzlösung i.v. (2,5-10 ml/kg über 10 - 15 Minuten) als Alternative oder nach erfolgloser Mannitolgabe bei diabetischer Ketoazidose in Fallberichten dokumentiert, [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]. Bei alleiniger Verwendung von NaCl 3% fand sich allerdings in einer retrospektiven Analyse von pädiatrischen DKA Fällen eine erhöhte Mortalität [Decourcey et al. 2013 EK III; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

Neben der Gabe von Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung ist die Infusionsmenge auf ca. 1/3 zu reduzieren und auf Kopfhochlagerung zu achten. Gegebenenfalls sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV]. Nach Initiierung der Akutmaßnahmen und Stabilisierung sollte ein MRT veranlasst werden, um andere zerebrale Ursachen für die neurologische Symptomatik bzw. Komplikationen aufzuzeigen, die eine evtl. neurochirurgische Intervention erfordern (intrakranielle Blutung, raumforderndes Ödem, Thrombose). Bei fehlender Verfügbarkeit kann im Notfall die Computertomografie als alternatives Schnittbildverfahren eingesetzt werden [Keane et al. 2002 EK IV; Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

Nach Initiierung der Akutmaßnahmen ist ein MRT (oder gegebenenfalls CT) durchzuführen, um andere zerebrale Ursachen für die neurologische Symptomatik auszuschließen (insbesondere Thrombose oder Blutung) [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV].

6.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom

Das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) ist bislang in Deutschland im Kindes- oder Jugendalter äußerst selten. Das HHS kommt gehäuft bei afroamerikanischen Kindern und stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit zuvor unentdecktem Diabetes Typ 2 vor [Cochran et al. 2006 EK III]. Das HHS weist gegenüber der Ketoazidose ein weitaus höheres Mortalitätsrisiko auf. Die systematisch recherchierten 19 publizierten Fallberichte bis 2005 zeigen eine Mortalität von 73 % [Cochran et al. 2006 EK III].

Zentrale Diagnosekriterien des HHS sind [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]:

- Hyperglykämie $> 33,3$ mmol/L (> 600 mg/dl),
- Arterieller pH $> 7,3$; venöser pH $> 7,25$
- Serum Bikarbonat > 15 mmol/L,
- geringe Ketonurie, fehlende oder milde Ketonämie (Serum Hydroxybutyrat $1+/-0,2$ mmol/L),
- effektive Serumosmolalität > 320 mOsm/kg,
- Stupor oder Koma.

Das vorrangige Therapieziel beim hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom ist die Flüssigkeitssubstitution entsprechend dem Vorgehen bei der diabetischen Ketoazidose. Beim Ausgleich der Hyperglykämie ist eine erhöhte Insulinempfindlichkeit zu beachten. Die Insulinzufuhr nach initialer Flüssigkeitsgabe sollte deshalb nur $0,025 - 0,05$ U/kg/h betragen [Wolfsdorf et al. 2014 EK IV]. Das Monitoring entspricht dem in Kapitel 6.1.3 beschriebenen Vorgehen. Patienten mit Verdacht auf HHS sind grundsätzlich auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam zu behandeln.

6.3 Hypoglykämie

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Eine retrospektive Auswertung bei Kindern und Erwachsenen in England ergab, dass Hypoglykämie die häufigste diabetesbedingte Notfall-einweisungsdiagnose war [Brackenridge et al. 2006 EK III]. Allerdings gibt es Daten, die belegen, dass die Frequenz schwerer Hypoglykämien mit nachfolgendem stationären Aufenthalt rückläufig ist und nur bei $1,45\%$ pro Jahr liegt. Migranten und Kinder mit einer vorausgegangenen schweren Hypoglykämie in den zurückliegenden 12 Monaten sind häufiger betroffen [Karges et al. 2015 EK III].

6.3.1 Schweregrade der Hypoglykämie

Es gibt keine einheitliche Definition der Hypoglykämie in Bezug auf die Höhe des Blutzuckerspiegels, da das Auftreten von Symptomen individuell sehr unterschiedlich sein kann [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Clarke et al. 2008a EK IV]. Neuere Publikationen verzichten deshalb auf eine numerische Definition und beschreiben die Hypoglykämie als Blutzuckerabfall, der den Patienten einer möglichen Gefährdung aussetzt [Ly et al. 2014 EK IV].

Unterschieden werden

- **leichte** Unterzuckerungen, die sofort vom Patienten durch Zufuhr schnell wirkender Kohlenhydrate behoben werden können von
- **schweren** Unterzuckerungen, die aufgrund der vorliegenden Bewusstseins einschränkung oder des Bewusstseinsverlustes nur durch Fremdhilfe behoben werden können. Schwere Unterzuckerungen können neben einem Bewusstseinsverlust mit einem zerebralen Krampfanfall einhergehen.

Bei Unterzuckerungen, die nur aufgrund von Fremdhilfe behoben werden können, kann unterschieden werden, ob sie noch oral zu beheben sind (Verabreichung von Glukose in die Wangentasche) oder aufgrund eines Bewusstseinsverlustes eine subkutane, intravenöse

oder intramuskuläre Medikation erforderlich ist (Verabreichung von Glukagon i.m. oder s.c. bzw. von Glukose i.v.). Diese Unterscheidung resultiert in einer Einteilung in Grad 1 - Grad 3 bzw. in der Unterscheidung milde, mäßige und schwere Hypoglykämie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV].

Eine asymptomatische Hypoglykämie wird definiert als Blutzuckerwert $< 3,6$ mmol/l (< 65 mg/dl) ohne Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulation. Dies entspricht einem Expertenkonsens und ist ein Anhaltspunkt, um Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen zu diagnostizieren [Clarke et al. 2008b EK IV].

6.3.2 Risikofaktoren für Hypoglykämie

Ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen besteht

- bei Kleinkindern,
- bei Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z. B. außergewöhnlicher sportlicher Aktivität),
- bei niedrigem HbA1c-Wert,
- bei wiederholten Unterzuckerungen,
- bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung,
- während des Schlafes (im DCC-Trial traten 55 % der schweren Hypoglykämien während des Schlafes auf [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1991 EK III]),
- nach Alkoholkonsum
- und bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison (nach [Clarke et al. 2008a EK IV]).

6.3.3 Vorbeugung und Behandlung von Hypoglykämien

Empfehlung 6.6:	Empfehlungsgrad
a. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen. Eltern bzw. andere primäre Betreuungspersonen sollen in der Anwendung der Glukagonspritze bzw. weiterer Sofortmaßnahmen unterwiesen werden.	A
b. Betreuer/innen z. B. in Kindergärten, Kindertagesstätten und Lehrkräfte in Schulen sollten ebenfalls eine Einweisung über die Risiken und Behandlungsmöglichkeiten der Unterzuckerung erhalten. Expertenkonsens EK IV	B

Das Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung birgt das Risiko von Unterzuckerungen. Das Risiko schwerer Hypoglykämien steigt mit der Intensität der Therapie [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Durch häufige Blutzuckermessungen kann die Zunahme von Hypoglykämien bei der Intensivierung der Therapie vermieden werden [Svoren et al. 2007 EK IIa].

Als untere Grenze wird deshalb ein Blutzuckerwert von 65-70 mg/dl empfohlen [Clarke et al. 2008a EK IV]. Dies entspricht einem Expertenkonsens.

Da Unterzuckerungen nicht an einer bestimmten Blutzuckergrenze festgemacht werden können, haben Unterzuckerungsschulungen über spezifische Symptome, Ursachen und sofortige Maßnahmen besondere Bedeutung zur Vermeidung von Hypoglykämien. Nur durch Kenntnis der Zusammenhänge von Insulinwirkung, Nahrungszusammensetzung und körperlicher Aktivität kann Unterzuckerungen wirksam vorgebeugt werden (siehe auch Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“ und 4.3 „Kontinuierliche Behandlung des Typ-1-Diabetes“, Abschnitte „Betreuung von Kindern in Kindergärten und Schulen“ und „Diabetesbehandlung bei körperlicher Aktivität/Sport“).

Neben der altersadaptierten Schulung von Kindern und Jugendlichen müssen auch Eltern und Betreuer geschult werden. Auch wiederholende/auffrischende Schulungen oder Rehabilitationsmaßnahmen können das Hypoglykämierisiko senken (siehe Kapitel 4.6 „Diabetesschulung“) [Nordfeldt et al. 1999 EK IIb; Stachow et al. 2013a EK III].

Weiterhin trägt die Behandlung durch ein interdisziplinäres Diabetesteam dazu bei, die Hypoglykämiehäufigkeit zu senken (siehe Kapitel 4.2) [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005 EK III].

Insbesondere die Altersgruppe mit dem höchsten Risiko für Hypoglykämien, Kleinkinder bis fünf Jahre, profitiert nachweislich von einer regelmäßigen Betreuung durch ein erfahrenes Diabetesteam im Hinblick auf das Auftreten von schweren Hypoglykämien [Wagner et al. 2005 IIb-III].

Empfehlung 6.7:	Empfehlungsgrad
Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung soll vorübergehend ein höheres Blutzuckerniveau angestrebt werden. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Clarke et al. 2008a EK IV]	A

Schwere Hypoglykämien gehen häufig mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen einher. Im DCC-Trial hatten 36 % der wachen Patienten mit schweren Hypoglykämien Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1991 EK III]. Schon nach Auftreten nur einer schweren Hypoglykämie kann die gegenregulierende neuroendokrine Reaktion herabgesetzt sein. Die Wahrnehmung kann sich nach 2-3 Wochen ohne Hypoglykämien wieder verbessern [Clarke et al. 2008 EK III].

6.3.4 Komplikationen und langfristige klinische Folgen von schweren Hypoglykämien

Schwere Unterzuckerungen können neben einem Bewusstseinsverlust mit einem zerebralen Krampfanfall einhergehen. In einer Auswertung von n = 6309 Kindern mit Diabetes Typ 1 aus Deutschland (mittleres Alter 7,8 J) erlitten 13,8 % innerhalb eines Jahres eine schwere Hypoglykämie, davon ca. 4,1 % mit einem Krampfanfall. Während der EDIC-Studie (Laufzeit 18

Jahre) verstarben 3 Patienten an den Folgen einer Hypoglykämie (entspricht 0,2 % aller Episoden mit schwerer Hypoglykämie) [Jacobson et al. 2007 EK Ib].

Hinsichtlich der langfristigen Auswirkung von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen liegen unterschiedliche Daten vor. Während Einschränkungen als Folge von häufigeren Unterzuckerungen im DCC-Trial und der nachfolgenden EDIC-Studie (Nachbeobachtung über 18 J.) nicht nachgewiesen [Musen et al. 2008 EK Ib] wurden, erachten andere Autoren Hypoglykämien neben Hyperglykämien insbesondere im jungen Alter als Risikofaktor für die neurokognitive Entwicklung (siehe auch Kapitel 5.4) [Delamater et al. 2014 EK IV]. Die Verhinderung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen durch eine intensivierte konventionelle Therapie (ICT) mit normnaher Blutzuckereinstellung kann im Gegenteil das Risiko neurokognitiver Defizite möglicherweise senken [Jacobson et al. 2007 EK Ib; Musen et al. 2008 EK Ib]. Die genannten Studien beschränken sich allerdings auf Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr (siehe auch Kapitel 4.4).

Auch für Kinder, die im jungen Alter erkranken, gibt es erste Hinweise dafür, dass eine beeinträchtigte intellektuelle Entwicklung eher mit schlechter Stoffwechseleinstellung als mit schweren Hypoglykämien assoziiert sein könnte [Schoenle et al. 2002 EK III].

In Einzelfällen ist bei lang anhaltender, schwerer Hypoglykämie ein bleibendes neurokognitives Defizit nicht auszuschließen.

Bei der Betreuung ist besonders zu beachten, dass schwere Hypoglykämien häufig mit einer starken psychischen Belastung der Betroffenen und ihrer Familien [Nordfeldt et al. 2005 EK III] und mit einer möglichen Beeinträchtigung der sozialen Integration verbunden sind. Deshalb sollte psychosoziale Hilfestellung und Begleitung angeboten werden (siehe Kapitel 5).

7 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Ein wesentliches Therapieziel in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes ist das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden. Als Parameter für die normale somatische Entwicklung der Betroffenen müssen regelmäßig Größe, Gewicht sowie Pubertätsentwicklung überprüft werden [Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 1999 EK IV; Bonfig et al. 2012; Rohrer et al. 2008]. Wenn Abweichungen von den Perzentilen für Gewicht, Größe oder Körpermasseindex sowie Pubertätsverlauf vorhanden sind, müssen mögliche Ursachen (nichtdiabetesspezifische und diabetesspezifische) untersucht werden [Brown et al. 1994 EK III; Danne et al. 1997 EK III; Holl et al. 1998a EK III; Stachow et al. 2003 EK III].

7.1 Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen im Kindes- und Jugendalter wie beginnende Nephropathie (Mikroalbuminurie) oder beginnende Retinopathie, ist ein Hinweis für die spätere Entwicklung von ausgeprägten mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Moore et al. 1992 EK IIb; Holl et al. 1998b EK III; Nathan et al. 2005 EK Ib].

Wenn die glykämische Stoffwechsellage so normal wie möglich gehalten werden kann, reduziert sich das Risiko für das Auftreten und die Progression von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen signifikant [White et al. 2001 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib]. Bei Jugendlichen mit Diabetes erhöht eine schlechte oder sehr schlechte glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert über 9 % bzw. über 10 %) über einen längeren Zeitraum das Risiko zur Entwicklung einer Retinopathie ungefähr um das vier- bis achtfache [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Die Stoffwechseleinstellung trägt auch vor der Pubertät zum Risiko für Folgeerkrankungen bei.

Empfehlung 7.1:	Empfehlungsgrad
<p>Eine Bestimmung des HbA1c-Wertes zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung soll mindestens all drei Monate erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens EK IV, [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]</p>	A

Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage ist der einzige Messwert, für den, als prädiktiven Faktor im Hinblick auf das Auftreten von Langzeitkomplikationen, gesicherte Daten vorliegen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Nathan et al. 2005 EK Ib; White et al. 2008 EK Ib]. Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch auch begrenzt, da er die auftretenden Blutzuckerschwankungen und die klinisch relevanten Hypo- oder Hyperglykämien nicht abbildet.

Das Risiko einer Retinopathie steigt mit der Höhe des mittleren Blutzuckers. Ein direkter Einfluss der Glukoseschwankungen von Tag zu Tag auf das Risiko mikrovaskulärer Komplikati-

onen lässt sich hingegen nicht aufzeigen [Kilpatrick et al. 2006 EK IIa; Smith-Palmer et al. 2014]. Dagegen tragen Schwankungen der HbA1c-Werte im Diabetesverlauf zum Retinopathierisiko bei [Hermann et al. 2014].

Die von Anfang an multidisziplinäre Behandlung an einem Schulungs- und Behandlungszentrum kann bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes die Erkrankungsrate an mikrovaskulären Komplikationen reduzieren [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III].

7.2 Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

Kohortenstudien haben gezeigt, dass v. a. folgende Auffälligkeiten bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes diagnostiziert werden können:

Retinopathie (durch Ophthalmoskopie bzw. Fundusfotografie) [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III; Cheung et al. 2008 EK IIb; Holl et al. 1998b EK III; Danne et al. 1994 EK III]. Für Deutschland liegen Prävalenzangaben von 16,3 % (mittl. Alter 19,9 J, durchschnittl. Diabetesdauer 6,3 Jahre, mittlerer HbA1c-Wert 7,99 %) vor [Holl et al. 1998b EK III]. Donaghue et al. (2005) fanden an einer australischen Population von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes (mittl. Alter 14,1 J, durchschnittl. Diabetesdauer 5,9 J., mittlerer HbA1c-Wert 8,7 %) in 24 % eine auffällige Funduskopie. Das jüngste Kind mit Retinopathie war 7,9 Jahre alt. Das Risiko für das Auftreten einer Retinopathie erhöhte sich pro Lebensjahr um 16 % [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III]. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der Retinopathie sind neben der Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert) und Hypertonie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] ein erhöhter Cholesterinspiegel [Donaghue et al. 2005 EK IIb-III; Hammes et al. 2011].

Erhöhte Albuminausscheidung im Urin gemessen durch die Albuminexkretionsrate (AER) oder die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) [Nathan et al. 2005 EK Ib; Raile et al. 2007 EK IIb-III; Mathiesen et al. 1986 EK III; Janner et al. 1994 EK IIb; Jones et al. 1998 EK III]. Raile et al. (2007) zeigten an Daten aus 262 Diabeteszentren aus dem deutschsprachigen Raum (mittl. Alter 21,1 J., durchschnittl. Diabetesdauer 8,3 J, mittlerer HbA1c-Wert 7,99 %) eine Prävalenz von 4,3 % für eine erhöhte Albuminausscheidung (75 % Mikroalbuminurie). Risikofaktoren für das Auftreten sowie das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie sind neben der Diabetesdauer die Stoffwechseleinstellung, Hypercholesterinämie und Blutdruckerhöhung [Ficociello et al. 2007 EK IIb; Raile et al. 2007 EK IIb-III], sowie Rauchen [Levene et al. 2004 EK III].

Hypercholesterinämie bzw. LDL-Cholesterinerhöhung [Scott et al. 2004 EK III; Margeirsdottir et al. 2008 IIb-III]. Eine LDL-Cholesterinerhöhung wurde in einem Kollektiv von Jugendlichen mit Diabetes (< 21 J) in 25 % nachgewiesen [Donaghue et al. 2007 EK III]. Schwab beschrieb bei deutschen und österreichischen Jugendlichen (< 18 Jahre) ein LDL-Cholesterin > 130 mg/dl bei 18 % der Mädchen und 10 % der Jungen [Schwab et al. 2010].

Hypertonie [Knerr et al. 2008 EK IIb-III; Sochett et al. 1998 EK IIa; Mortensen et al. 1994 EK IIa; Schultz et al. 2001 EK III]. Für den deutschen Raum (n = 886 Patienten) wurden Blutdruckwerte > 97. Perzentile bei bis zu 4 % der Altersgruppe von 10-15,9 Jahren und bei 13,9 % der 16 bis 20-jährigen nachgewiesen [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]. Anhand von 24-h-Blutdruckprofilen bei 2105 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes beschreibt Dost erhöhte Blutdruckwerte Tags bei 5,7 % und nachts bei 19 % der Patienten. Entsprechend zeigte sich ein reduziertes nächtliches „Dipping“ bei 49,1 % der Patienten [Dost et al. 2008].

Mikrovaskuläre Auffälligkeiten können bereits vor der Pubertät auftreten [Schultz et al. 1999 EK III; Donaghue et al. 2005 EK IIb-III]. Im Fall eines so frühen Auftretens scheint das Vorranschreiten der mikrovaskulären Komplikationen zu akzelerieren.

Auch **subklinische makrovaskuläre und neuropathische Folgeerkrankungen** können bereits im Kindes- und Jugendalter nachweisbar sein. Das Vorliegen von subklinischen makrovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes wird aufgrund einer verstärkten Intima-Media-Dicke der Karotiden oder der Aorta diagnostiziert [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Dalla Pozza et al. 2007 EK IIb; Donaghue et al. 2007 EK IIb]. An 150 Patienten (mittl. Alter 13,9 J, durchschnittl. Diabetesdauer 6,2 J, mittlerer HbA1c-Wert 7,45 %) wurde eine verstärkte Intima-Media-Dicke der Karotiden in 24,7 % nachgewiesen. Unabhängige Risikofaktoren für makrovaskuläre Erkrankungen sind neben erhöhtem Blutdruck und Dyslipidämie das Vorliegen einer Mikroalbuminurie und die Stoffwechseleinstellung [Nathan et al. 2005 EK Ib].

Die subklinische Neuropathie kann anhand einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) objektiviert werden. In einer Fallserie (mittl. Alter bei Diabetesbeginn 7,1 J, durchschnittl. Diabetesdauer > 7,3 J, mittlerer HbA1c-Wert 7,3 %) wurde in bis zu 48 % eine reduzierte NLG festgestellt [Nordwall et al. 2006 EK III]. Der wesentliche Risikofaktor für das Auftreten einer klinisch bedeutsamen Neuropathie ist die Stoffwechseleinstellung.

Kutane Folgeerkrankungen wie z. B. Rubeosis diabetica oder Necrobiosis lipoidica können ebenfalls im jungen Alter auftreten [Pavlovic et al. 2007 EK III].

Screening auf Retinopathie und Nephropathie

Empfehlung 7.2:	Empfehlungsgrad
<p>Folgende Untersuchungen zur Früherkennung von beginnender Retinopathie oder Nephropathie sollen ab fünf Jahren Diabetesdauer bzw. spätestens vom 11. Lebensjahr an durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• binokulare, bimikroskopische Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt alle 1-2 Jahre,• quantitative Bestimmung der Albuminausscheidung jährlich. <p>Expertenkonsens EK IV nach [Hürter et al. 1995 EK IV; Raile et al. 2007 EK IIb-III; Donaghue et al. 2005 EK IIb-III]</p>	A

Aus der Literatur zu Screeninguntersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen sind aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Studiendesigns keine evidenzbasierten Aussagen zu Screeningbeginn und zeitlichen Abständen der Untersuchungen möglich. Um der Klarheit und der Standardisierung Willen hat die AGPD, sowohl für Jungen als auch Mädchen, das Alter von elf Jahren oder eine Diabetesdauer länger als fünf Jahre für den grundsätzlichen Beginn von Screeninguntersuchungen auf Retinopathie und Nephropathie empfohlen [Hürter et al. 1995 EK IV]. Dieser Empfehlung liegt die Rationale zugrunde, dass das Risiko für Langzeitkomplikationen mit der Diabetesdauer korreliert und bei Adoleszenten aufgrund der häufig schlechteren Stoffwechsellage erhöht ist [Raile et al. 2007 EK IIb-III; Donaghue et al. 2005 EK IIb-III].

Die australische Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] bzw. die ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2014 EK IV] empfehlen ebenfalls ein jährliches Nephropathie- und Retinopathiescreening bei Adoleszenten (bzw. ab elf Jahren) nach zwei Jahren Diabetesdauer und bei präpubertären Kindern (bzw. ab neun Jahren) nach fünf Jahren Diabetesdauer.

Methoden des Retinopathiescreenings

Für das Retinopathiescreening nennen die australische Leitlinie und die ISPAD-Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Donaghue et al. 2014 EK IV] die stereoskopische Fundusfotografie als die sensitivsten Methoden zur Erkennung der Retinopathie. Für die bessere Sensitivität der stereoskopischen Fundusfotografie im Vergleich mit der Funduskopie liegen Kohortenstudien vor [Hutchinson et al. 2000 EK IIa].

Die Empfehlung zur Funduskopie in Mydriasis durch einen routinierten Arzt entspricht einer Mindestanforderung.

Methoden und Grenzwerte des Nephropathiescreenings

Als Nephropathiescreening dient der Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin. Als Nachweis einer Mikroalbuminurie gelten bei den genannten Methoden folgende Grenzwerte (nach [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]):

- Konzentrationsmessung (bei Kindern bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche): 20-200 mg/l,
- Bestimmung der Albuminexkretionsrate: > 20 µg/min bis < 200 µg/min bei mindestens zwei von drei konsekutiven über Nacht gesammelten Urinproben,
- Albumin-Kreatinin-Ratio: 2,5-25 mg/mmol oder 20-200 mg/g bei männlichen Patienten und 3,5-35 oder 30-300 mg/mmol bei weiblichen Patienten, persistierend über mehrere Messungen.

Beim Nachweis einer Mikroalbuminurie sind differentialdiagnostisch v. a. folgende Ursachen auszuschließen:

- Infektionen, v. a. Blaseninfektionen,
- Menstruationsblutung, Vaginalsekret,
- orthostatische Proteinurie,
- Glomerulonephritis,
- Z. n. körperlicher Anstrengung.

Screening auf Neuropathie

Empfehlung 7.3:	Empfehlungsgrad
<p>Bei langfristig schlechter Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren bzw. ab dem 11. Lebensjahr sollte im Rahmen der jährlichen Untersuchungen ein Neuropathiescreening durchgeführt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	B

Zur Früherkennung einer peripheren Neuropathie werden folgende Untersuchungen bei langfristig schlechter Stoffwechsellage empfohlen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]. Die aktuelle ISPAD-Leitlinie spricht keine Empfehlung für ein Neuropathie-Screening aus:

- Anamnese (inkl. Vorhandensein von Taubheitsgefühl, Parästhesien, Schmerzen),
- Beurteilung des Berührungsempfindens (Monofilament),
- Beurteilung des Vibrationsempfindens (Stimmgabeltest),
- Beurteilung der Eigenreflexe.

Screening auf Hypertonie

Empfehlung 7.4:	Empfehlungsgrad
<p>a. Der Blutdruck soll bei allen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, mindestens aber von einem Alter von 11 Jahren an, möglichst alle 3 Monate, mindestens aber einmal im Jahr, gemessen werden.</p> <p>Eine 24-Stunden Blutdruckmessung sollte bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • mind. zweimaligem auffälligen Blutdruckwert > 95. Perzentile innerhalb von 3 Monaten bzw. ab 130/80 mmHg, • Vorliegen einer Mikroalbuminurie <p>durchgeführt werden.</p> <p>[Holl et al. 1999 EK III; Knerr et al. 2008 EK IIb-III]</p>	A
<p>b. Für die Diagnose sollen die pädiatrischen Normwerte nach Neuhauser für den Ruheblutdruck und nach Wühl für die 24-Stunden Blutdruckmessung herangezogen werden (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20).</p> <p>[Neuhauser et al. 2011; de Man et al. 1991 EK IIb; Wühl et al. 2002 EK IIb]</p>	A

Laut der australischen Leitlinie und der ISPAD-Leitlinie sollte der Blutdruck mindestens jährlich gemessen werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Donaghue et al. 2007 EK IV]. Diese zeitliche Empfehlung entspricht ebenso wie die Empfehlung zum vierteljährlichen Messen einem Expertenkonsens.

Bei Berücksichtigung altersgerechter Referenzwerte können schon sehr frühzeitig von Diabetes betroffene Kinder mit Hypertonierisiko identifiziert werden [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]. Die Blutdruckperzentile korreliert mit dem HbA1c-Wert und dem BMI [Knerr et al. 2008 EK IIb-III]. Ein Blutdruckwert über der 95. Perzentile sollte kurzfristig kontrolliert werden. Der Verdacht auf einen Bluthochdruck wird gestellt, wenn der gemessene Wert mehrmals über der 95. Perzentile liegt. Für die Bestätigung der Diagnose soll eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen, für die ebenfalls europäische Normwerte vorliegen [Wühl et al. 2002 EK IIb]. Für Erwachsene mit Diabetes wird eine Blutdrucksenkung <140/85 mmHg empfohlen [Kellerer et al. 2010; European Society of Cardiology 2013]. Jugendliche, deren Blutdruck diesen Wert überschreitet, sollten ebenfalls einer weiteren Diagnostik und gegebenenfalls Therapie zugeführt werden, auch wenn die Daten zur Behandlungsindikation ab Überschreitung dieses Wertes nur von Erwachsenen stammen.

Screening auf Hyperlipidämie

Empfehlung 7.5:	Empfehlungsgrad
Ein Lipidscreening (Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden) sollte nach Stoffwechselstabilisierung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt und bei Normalbefunden alle 2 Jahre, bei präpubertären Kindern alle 5 Jahre wiederholt werden. Expertenkonsens EK IV	B

Auch diese Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens, der sich an die Empfehlung der australischen Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] anlehnt. In der australischen Leitlinie wird allerdings der Beginn des Lipidscreenings ab dem zwölften Lebensjahr empfohlen. Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) [Koletzko et al. 2007] empfiehlt ein Cholesterinscreening für alle Kinder im Vorschulalter oder zwischen dem 10-13. Lebensjahr. Ab einem Wert von ≥ 200 mg/dl soll eine weiterführende Diagnostik (Anamnese, Nüchternblutentnahme zur Bestimmung von Cholesterin, LDL, HDL und Triglyzeriden) erfolgen.

7.3 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren

Empfehlung 7.6:	Empfehlungsgrad
<p>Jugendliche mit Diabetes, die eine beginnende Retinopathie, eine persistierende Mikroalbuminurie oder einen Bluthochdruck aufweisen, sollen umfassend beraten werden, ihre Stoffwechselkontrolle durch eine Intensivierung der Insulintherapie zu optimieren und die vorliegenden Risikofaktoren zu vermindern, um damit mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und das Fortschreiten derselben zu minimieren.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	A

Den betroffenen Patienten und ihren Familien sollen einerseits die möglichen Langzeitkomplikationen verdeutlicht werden.

Andererseits soll eine Unterstützung und Ermutigung durch die Aufklärung darüber erfolgen, dass jede Verbesserung des HbA1c-Wertes zu einem Benefit in Bezug auf die Reduktion von Langzeitkomplikationen führt (siehe auch Kapitel 7 und 4.6). Darüber hinaus soll eine intensive Aufklärung über die Notwendigkeit der Behandlung vorliegender Risikofaktoren (Hypertonus, Hyperlipidämie) erfolgen (siehe Kapitel 7). Rauchern soll Unterstützung zum Erreichen von Nikotinabstinenz angeboten werden.

7.3.1 Behandlung begleitender Risikofaktoren

Behandlung der Hypertonie

Teil des Behandlungskonzepts bei Bluthochdruck sollte immer eine Lebensstilintervention sein. Diese besteht v. a. in der Förderung von körperlicher Bewegung und Sport, Kochsalzrestriktion und gegebenenfalls Gewichtsreduktion, darüber hinaus in der Reduktion von Alkoholkonsum und Nikotin. Allerdings wurden bisher keine prospektiven Studien zur Wirkung von Lebensstiländerungen auf spätere kardiovaskuläre Komplikationen durchgeführt. Insbesondere für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist deshalb auch frühzeitig eine medikamentöse Therapie einzuleiten [Deutsche Hochdruckliga et al. 2008].

Empfehlung 7.7:	Empfehlungsgrad
<p>Zur medikamentösen Behandlung eines Bluthochdrucks bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen ACE-Hemmer eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.</p> <p>[Soffer et al. 2003 EK Ib; Wells et al. 2002 EK Ib]</p>	A

In randomisiert-kontrollierten Studien – mit allerdings kurzer Laufzeit – haben sich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bei Kindern bzw. Jugendlichen als effektiv und sicher erwiesen [Soffer et al. 2003 EK Ib; Wells et al. 2002 EK Ib]. Nebenwirkungen der ACE-Hemmer beinhalten v.a. das Auftreten eines trockenen Reizhustens, Hyperkaliämie, Kopfschmerzen und Impotenz [Donaghue et al. 2007].

Kontraindikationen für eine Behandlung mit ACE-Hemmern sind eine bilaterale Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kalium im Serum > 5.5 mmol/l), eine Nierenfunktionsverschlechterung unter ACE-Hemmer-Therapie (Kreatininanstieg > 30 % vom Ausgangswert) sowie akutes Nierenversagen (relative Kontraindikation). Während einer Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch sind ACE-Hemmer kontraindiziert.

Die effektive Bluthochdruckbehandlung verlangsamt nachweislich die Progression einer diabetischen Nephropathie um Jahre, dabei haben sich ACE-Hemmer neben Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AT-1-Blocker) als die wirksamsten Substanzen gezeigt [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Donaghue et al. 2007]. Die Datenlage zu AT-II-Rezeptorantagonisten für Kinder und Jugendliche ist derzeit noch nicht ausreichend, um eine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz dieses Medikaments zu geben [Donaghue et al. 2007; Gheissari et al. 2012]. Eine Kombination mit weiteren Medikamenten ist angezeigt, wenn durch die ACE-Hemmertherapie allein keine befriedigende Blutdruckeinstellung möglich ist. ACE-Hemmer sollten nicht mit ATII-Rezeptor-Antagonisten kombiniert werden.

Als Blutdruckzielwert gilt ein Wert kleiner der 90. Perzentile in Bezug auf Alter, Geschlecht und Größe [Donaghue et al. 2007 EK IIb].

Behandlung der Hyperlipidämie

Empfehlung 7.8:	Empfehlungsgrad
a. Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämie soll als grundlegende Behandlungsmaßnahme eine diätetische Therapie nach leitlinienkonformer Ernährungsberatung und Schulung durchgeführt werden.	A
b. Wenn der LDL-Wert trotz adäquater Diät über mind. 6-12 Monate > 160 mg/dl beträgt, sollten Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche mit Diabetes zusätzlich medikamentös mit einem Statin behandelt werden. Wenn zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, sollte ab 130 mg/dl mit Statin behandelt werden. nach [Koletzko et al. 2007; American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV]	B

Die Ernährungsumstellung bildet die Grundlage der Therapie und kann etwa ab einem Alter von drei Jahren begonnen werden. Der Fettanteil der Nahrung sollte bei Kindern ab 4 Jahren 30-35 % der Gesamtkalorien nicht überschreiten, dabei sollten einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Rapsöl, Olivenöl, Keimöl) bevorzugt werden (siehe auch Kapitel 4.5 „Ernährungsempfehlungen“, Fettzufuhr für Kinder unter 4 Jahre siehe Tabelle 16). Die Cholesterinzufuhr soll im Kindesalter 150 mg/Tag, bei Heranwachsenden 250 mg/Tag nicht überschreiten [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV]. Die Ernährungsberatung sollte von einer Ernährungsfachkraft durchgeführt werden.

Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie

Laut der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) soll ergänzend zur Ernährungstherapie bei Kindern ab sieben bis acht Jahren und bei Jugendlichen eine medikamentöse Therapie erwogen werden, wenn unter einer adäquat durchgeführten Diät

über mindestens sechs bis zwölf Monate keine zufriedenstellende Senkung des LDL-Cholesterins eingetreten ist [Koletzko et al. 2007]. Der Grenzwert für eine Behandlung wird – als Expertenkonsens – mit > 160 mg/dl angegeben. Diese Empfehlung beruht auf der gleichlautenden Empfehlung der American Diabetes Association (ADA) zur Behandlung von Dyslipidämien bei Kindern und Jugendlichen [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV]. Die ADA und ISPAD empfehlen darüber hinaus, bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (Familienanamnese, Hypertonie, Raucher, Mikroangiopathie) eine medikamentöse Behandlung bereits bei LDL-Cholesterin-Werten ab 130 mg/dl [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2014].

Medikamentöse Behandlung der Hyperlipidämie

Für die medikamentöse Therapie bei Kindern wird von der APS der für Kinder zugelassene Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (ab zehn Jahren) oder das Statin Pravastatin (ab acht Jahren) empfohlen [Koletzko et al. 2007], bei nicht suffizienter Monotherapie eine Kombination beider Medikamente [Koletzko et al. 2007]. Pravastatin ist in Deutschland seit 2004 für die Therapie im Kindesalter (ab acht Jahren) zugelassen. Ezetimib zeigt im Vergleich zu Pravastatin eine weniger starke Cholesterinsenkung.

Laut der australischen Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] und der ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2007] soll als medikamentöse Therapie der Einsatz von Statinen erwogen werden, auch wenn die Langzeitsicherheit der Medikamente bei Kindern noch nicht geklärt ist.

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen Erhöhung der Transaminasen, Myopathien mit Muskelschmerzen und -schwäche, Erhöhung der Creatinkinase (CK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen [Graham et al. 2004 EK III]. In der Schwangerschaft sind Statine kontraindiziert. Pravastatin wird nicht über Cytochrom P450A metabolisiert und interagiert damit nicht mit anderen Medikamenten, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, z. B. bestimmten Antibiotika.

Die Anwendung von Anionenaustauscherharzen wird aufgrund der Nebenwirkungen und der daraus resultierenden schlechten Therapieadhärenz nicht mehr empfohlen [Koletzko et al. 2007].

Zur Therapie einer Triglyzeriderhöhung können Fibrate eingesetzt werden [Koletzko et al. 2007].

Generell wird der Beginn einer medikamentösen Therapie ab 7-8 Jahren empfohlen (s.o.). Patienten mit familiärer Dyslipidämie müssen durch geeignete Experten betreut werden.

Behandlungsziele der Hyperlipidämie

Als Behandlungsziel geben die ISPAD-Leitlinie [Donaghue et al. 2007], die Australische Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV] und die ADA-Leitlinie [American Diabetes Association (ADA) 2003 EK IV] einen LDL-Zielwert von $<2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) an. Die aktuelle Diabetesleitlinie der ADA [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV] gibt diesen Zielwert ebenfalls an.

7.3.2 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen

Beginnende Retinopathie

Die nichtproliferative Retinopathie kann in 3 Schweregrade eingeteilt werden:

- mild → Mikroaneurysmen,
- mäßig → Mikroaneurysmen, einzelne retinale Blutungen, perlschnurartige Venen,
- schwer → 4-2-1 Regel:
 - 20 Mikroaneurysmen/intraretinale Blutungen pro Quadrant in allen vier Quadranten und/oder
 - perlschnurartige Venen in mindestens zwei Quadranten und/oder
 - intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mindestens einem Quadranten.

Die proliferative Retinopathie weist demgegenüber Gefäßneubildungen auf.

Wichtigstes Ziel bei Diagnose einer milden nichtproliferativen Retinopathie ist die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle und eine normotensive Blutdruckeinstellung. Hierdurch kann eine Progression der Retinopathie bzw. die Rate an im Verlauf erforderlichen Laserkoagulationen gesenkt werden [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998c EK Ib].

Beginnende Nephropathie

Der DCC-Trial und die nachfolgende EDIC-Studie haben gezeigt, dass bei mikro- oder makroalbuminurischen Patienten mit normaler Nierenfunktion durch eine möglichst normnahe Stoffwechselführung die Mikroalbuminurie vermindert werden bzw. eine weitere Progression verhindert oder zumindest verlangsamt werden kann [Feldt-Rasmussen et al. 1991; Shichiri et al. 2000; Gaede et al. 1999].

Normotensive Patienten mit Mikroalbuminurie profitieren von der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril oder Lisinopril) durch eine signifikante Senkung der Albuminausscheidung, dies zeigte eine Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien. Bei Vorliegen eines Hypertonus und einer Mikroalbuminurie zeigt sich durch die Behandlung eine um Jahre verzögerte Progression zur klinisch bedeutsamen Nephropathie (siehe Abschnitt Behandlung der Hypertonie) [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Donaghue et al. 2007].

Neuropathie

Die Progression einer Neuropathie kann durch eine verbesserte Stoffwechselführung bzw. eine effektive Blutdrucksenkung aufgehalten werden [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib].

Tabelle 11: Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen

Screeninguntersuchung und -Intervalle	Empfohlene Screening-methode(n)	Interventionen
1. Retinopathie: <ul style="list-style-type: none"> alle 1-2 Jahre; ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer 	Binokulare bimoreoskopische Funduskopie in Mydriasis durch routinierten Augenarzt	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle Blutdruck normalisieren Dyslipidämie normalisieren Lasertherapie Intravitreale Injektionen
2. Nephropathie: <ul style="list-style-type: none"> jährlich; ab dem 11. Lj. oder ab 5 Jahren Diabetesdauer 	Nachweis einer Mikroalbuminurie: <ul style="list-style-type: none"> Konzentrationsmessung: 20-200 mg/l Albumin Exkretionsrate > 20-<200 µg/min Albumin-Kreatinin-Ratio 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle Bei Hypertonie+ Mikroalbuminurie: <ul style="list-style-type: none"> -ACE-Hemmer -AT-I-Blocker Persist. Mikroalbuminurie ohne Hypertonie: ACE-Hemmer erwägen Nikotinabstinenz
3. Neuropathie: <ul style="list-style-type: none"> bei langfristig schlechter Stoffwechsellaage ab dem 11. Lj. oder ab 5 J. Diabetesdauer jährlich 	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese Berührungsempfinden (Monofilament) Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) Eigenreflexe 	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der glykämischen Kontrolle
4. Hypertonie: <ul style="list-style-type: none"> alle 3 Monate mind. jährlich ab dem 11. Lj. 	<ul style="list-style-type: none"> Ruhe-RR 24-Stunden-RR bei mind 2x > 95. Perzentile oder Mikroalbuminurie 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstilintervention (Bewegung, Salzrestriktion, Gewichtsreduktion, Reduktion Alkohol, Nikotin) falls nicht erfolgreich: ACE-Hemmer; bei Kontraindikationen oder Nebenwirkungen: AT1-Blocker; gegebenenfalls Kombination mit weiteren Medikamenten
5. Hyperlipidämie: <ul style="list-style-type: none"> Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose dann alle 2 Jahre präpubertär alle 5 Jahre 	Bestimmung von <ul style="list-style-type: none"> Gesamtcholesterin HDL LDL Triglyzeride 	<ul style="list-style-type: none"> diätetische Therapie falls nicht erfolgreich: ab dem 8. Lj. Statine

8 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie Zöliakie ist bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Vergleichspersonen ohne Diabetes erhöht [Radetti et al. 1995 EK III; Lorini et al. 1996 EK III; Carlsson et al. 1999 EK III; Kordonouri et al. 2002a EK III; Warncke et al. 2010 EK III; Triolo et al. 2011 EK III; Kordonouri et al. 2011 EK IIb; Fröhlich-Reiterer et al. 2011 EK III]. Beide Erkrankungen können auftreten, ohne dass offensichtliche klinische Symptome vorhanden sind [Husby et al. 2012 EK IV; Kordonouri et al. 2002b EK III]. Um Schilddrüsenerkrankungen und Zöliakie frühzeitig zu erkennen, stehen Standardbluttests zur Verfügung.

8.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Empfehlung 8.1:	Empfehlungsgrad
Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation sowie regelmäßig in 1-2-jährlichen Abständen oder bei entsprechenden Symptomen eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-AK, Tg-AK) erfolgen. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Bangstad et al. 2007 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]	A

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern (TPO-Ak, Tg-Ak) identifiziert Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis). Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe korreliert stark mit dem Alter von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. So war der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe in einer Auswertung deutscher und österreichischer Daten bei Kindern unter fünf Jahren in 3,7 % positiv, jedoch bei Jugendlichen zwischen 15 und 20 Jahren in 25,3 % [Holl et al. 1999 EK III]. Eine Auswertung, die Jugendliche unter 18 Jahren einbezog (Durchschnittsalter 13,1 J) zeigte eine Gesamtprävalenz von 15 % [Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III]. Unizentrische Untersuchungen mit einer Screening-Frequenz von >98% bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (Durchschnittsalter 9 Jahre) ergaben eine Prävalenz von 20,9% bzw. 24,8% [Kordonouri et al. 2011 EK IIb; Triolo et al. 2011 EK III]. Die Messung von TSH ist der sensitivste Parameter zur Erfassung einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Das Screening wird bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, bei klinischen Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung und bei asymptomatischen Patienten in ein- bis zweijährlichen Abständen entsprechend den internationalen Leitlinien empfohlen [Kordonouri et al. 2011 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Bangstad et al. 2007 EK Ib; Silverstein et al. 2005 EK IV].

Empfehlung 8.2:	Empfehlungsgrad
<p>Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden.</p> <p>Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema (siehe Abbildung 1) eingesetzt werden.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	A

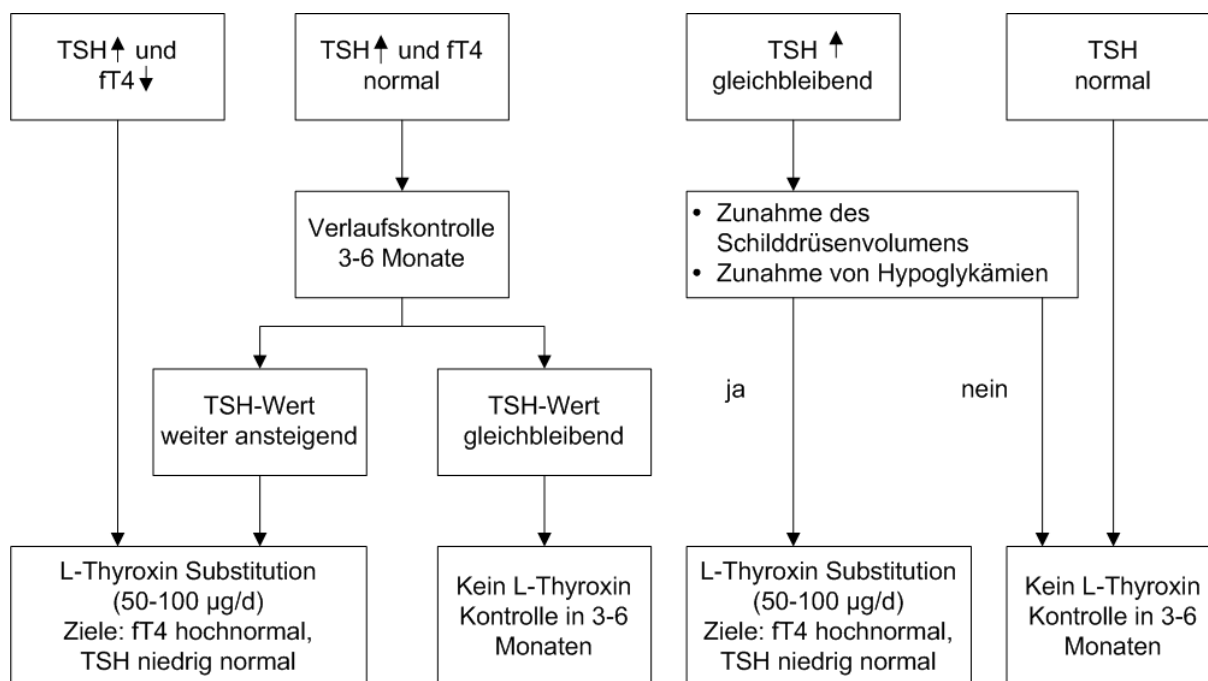
Bei pathologischem TSH-Wert sollte freies T4 (fT4) und T3 (fT3) bestimmt werden und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Dopplersonographie durchgeführt werden. Sie dient der Volumenbestimmung und dem Nachweis der inhomogenen, echoarmen Struktur als diagnostisches Kriterium der Hashimoto-Thyreoiditis. Mit der Dopplersonographie wird qualitativ der Grad der Hyper- oder Hypoperfusion eingeschätzt [Babcock 2006 EK IV; Blank et al. 2008 EK IV]. Bei manifester Hypothyreose – definiert durch einen erhöhten TSH-Wert und erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte – muss eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. Bei einer isolierten TSH-Erhöhung kann von einer kompensierten Funktionsstörung ausgegangen werden. Für eine Substitutionsbehandlung liegt keine evidenzbasierte Empfehlung vor. Um die Schilddrüsenfunktion im Verlauf beurteilen zu können, sollten isoliert erhöhte TSH-Werte zunächst nach drei bis sechs Monaten kontrolliert werden. Bei konstant nur leicht erhöhten TSH-Werten, aber Normalwerten für T4 (fT4) und T3 (fT3) kann weiter zugewartet werden [Lazarus et al. 2014 EK IV]. Bei ansteigenden TSH-Werten ist von einer fortschreitenden Funktionseinschränkung auszugehen und es sollte eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie war die subklinische Hypothyreose mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Hypoglykämien assoziiert, deren Häufigkeit unter Substitution mit Thyroxin rückläufig war [Mohn et al. 2002 EK IIa]. Eine evidenzbasierte Übereinkunft, ab welchen TSH-Werten substituiert werden sollte, besteht nicht. In einem systematischen Review zum Thema werden die unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen dargestellt: zum einen gibt es Empfehlungen zur Behandlung ab einem TSH > 10 mUI/L, andererseits Empfehlungen zur Behandlung ab jeglichem erhöhten TSH [Biondi et al. 2008 EK Ib-IV]. Die ISPAD- und die australische Leitlinie nennen keine Grenzwerte, sondern weisen nur auf die Behandlungsnotwendigkeit bei erhöhtem TSH hin [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Kordonouri et al. 2007; Kordonouri et al. 2014 EK IV]. Für die klinische Praxis kann ein bei Kontrolle ansteigender Wert von TSH > 10 mUI/L ein Anhaltswert für die Behandlung sein. Um im Einzelfall eine individuell optimale Entscheidung zu ermöglichen, kann gegebenenfalls ein(e) Kinderendokrinologe/-endokrinologin hinzugezogen werden.

Es besteht weiterhin Unklarheit über die Indikation zur Behandlung bei Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern, aber normalen TSH- und fT4/fT3-Werten. Solange keine prospektiven Studien einen positiven Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf gezeigt haben, kann bei einer solchen Konstellation eine Behandlung nicht empfohlen werden.

Zur Behandlung einer euthyreoten Struma bei Antikörpernachweis hat sich die Gabe von L-Thyroxin in einer nicht TSH-supprimierenden Dosis für eine Reduktion des Strumavolumens als wirksam erwiesen. Ein positiver Einfluss auf den immunologischen Erkrankungsverlauf oder den Erhalt der Schilddrüsenfunktion konnte jedoch nicht gezeigt werden [Karges et al. 2007 EK Ib].

Abbildung 1: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis

Die Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis erfolgt in Abhängigkeit vom TSH-Wert.



Eine Hyperthyreose ist seltener als die Hypothyreose aber mit einer Prävalenz von 3-6% beim Typ 1 Diabetes häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [Kordonouri et al. 2014 EK IV]. Typische Laborbefunde sind ein erniedrigtes TSH und erhöhte Schilddrüsenhormonwerte (fT3, fT4). Ursache der autoimmunen Hyperthyreose ist ein Morbus Basedow, der durch den Nachweis von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern (TRAK) im Serum gesichert wird, oder eine hyperthyreote Phase der Hashimoto Thyreoiditis. Klinische Zeichen einer Hyperthyreose können unerklärliche Schwierigkeiten im Erreichen einer normoglykämischen Stoffwechsellaage, Gewichtsverlust ohne Appetitmangel, Unruhe, Tachykardie, Tremor und Hitzeintoleranz sein [Kordonouri et al. 2014 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]. Weitere Befunde beim M. Basedow sind häufig eine Struma und fakultativ eine endokrine Orbitopathie. Die Sonographie zeigt beim M. Basedow eine vergrößerte Schilddrüse mit echoarmem Binnenreflexmuster sowie in der Dopplersonographie eine Hyperperfusion [Babcock 2006 EK IV; Blank et al. 2008 EK IV]. Die Hyperthyreose wird thyreostatisch mit Carbimazol oder Methimazol behandelt. Bei ausgeprägter Unruhe und Tachykardie können in der Akutphase Beta-Blocker eingesetzt werden. Eine Alternative zur langfristigen thyreostatischen Therapie ist die totale chirurgische Thyreoidektomie oder bei Jugendlichen die ablativ Radiotherapie.

8.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Empfehlung 8.3:	Empfehlungsgrad
<p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 1-2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden.</p> <p>[Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Hill et al. 2005 EK III; Silverstein et al. 2005; Kordonouri et al. 2007 EK IV; Kordonouri et al. 2014 EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]</p>	A

Eine Auswertung deutscher und österreichischer Daten zeigte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz positiver Transglutaminase-IgA- oder Endomysiumantikörper von 11 % [Warncke et al. 2010 EK III; Fröhlich-Reiterer et al. 2008 EK III; Fröhlich-Reiterer et al. 2011 EK III] und eine bioptisch gesicherte Zöliakie Prävalenz von 1,3% [Fröhlich-Reiterer et al. 2011 EK III]. In einer multizentrischen schwedischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes bestand eine (bioptisch gesicherte) Prävalenz der Zöliakie von 10% [Larsson et al. 2008 EK IIb]. Eine populationsbasierte dänische Studie an Kindern mit Typ-1-Diabetes ergab eine (durch Biopsie gesicherte) Zöliakie-Prävalenz von 12,3 % [Hansen et al. 2006 EK IIa].

Aufgrund der beschriebenen Häufigkeit einer Zöliakie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wird ein regelmäßiges Screening ab Diabetesmanifestation sowie eine Untersuchung auf Zöliakie bei verdächtigen Symptomen empfohlen [Kordonouri et al. 2011 EK IV; Kordonouri et al. 2014 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Hill et al. 2005 EK III; Silverstein et al. 2005; Kordonouri et al. 2007 EK IV]. Die Screeningintervalle entsprechen einem Expertenkonsens.

Zur Diagnostik der Zöliakie wird die Bestimmung von Transglutaminase-IgA-Antikörper (Tg-IgA-Ak) verwandt. Um ein IgA-Defizienzsyndrom oder einen sekundären IgA-Mangel auszuschließen, soll parallel das Gesamt-IgA bestimmt werden. Bei einem IgA-Mangel können IgG-AK gegen Transglutaminase oder Endomysium alternativ bestimmt werden [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Kordonouri et al. 2007; Husby et al. 2012 EK IV; Kordonouri et al. 2014 EK IV; Felber et al. 2014 EK IV]. Auch bei positiver Familienanamnese für Zöliakie sollte ein serologisches Screening erfolgen.

Aktuelle Leitlinien empfehlen die Analyse von HLA-DQ2 und HLA-DQ8, da eine Zöliakie Diagnose unwahrscheinlich ist, wenn beiden Haplotypen negativ sind [Husby et al. 2012 EK IV; Felber et al. 2014 EK IV]. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes sind die Risiko Allele DR3 und DR4 mit DQ2 und DQ8 assoziiert, so dass die HLA-Typisierung in der Zöliakie Diagnostik bei diesen Patienten wenig geeignet ist [Doolan et al. 2005 EK IIa; Kordonouri et al. 2014 EK IV].

Bei positiven Antikörpern soll bei klinischer Vereinbarkeit mit der Verdachtsdiagnose Zöliakie eine Dünndarmbiopsie zur weiteren Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Bei negativen Antikörpern, aber Zöliakie-typischen Symptomen, sollte ebenfalls eine Dünndarmbiopsie erfolgen.

Das Biopsieergebnis gilt nach der Marsh-Klassifikation (Marsh 1 bis Marsh 3) ab einer Marsh-Klassifikation 2 als positiv für eine Zöliakie. Die Diagnose wird erst im Therapieverlauf durch Besserung der Symptome und Nachweis rückläufiger Antikörpertiter abschließend gesichert [Hill et al. 2005 EK III; Felber et al. 2014 EK IV; Husby et al. 2012 EK IV].

Empfehlung 8.4:	Empfehlungsgrad
<p>a. Bei nachgewiesener Zöliakie (serologisch und bioptisch) mit Symptomen oder extraintestinaler Manifestation soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden.</p> <p>[Hansen et al. 2006 EK IIa; Amin et al. 2002 EK III; Hill et al. 2005 EK III; Lewis et al. 1996 EK IIa; Kordonouri et al. 2011 EK IV]</p>	A

Empfehlung 8.4:	Empfehlungsgrad
<p>b. Bei asymptomatischen Patienten sollte die Indikationsstellung zur glutenfreien Diät bzw. die weitere Verlaufskontrolle in Kooperation mit dem pädiatrischen Gastroenterologen erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens EK IV</p>	B

Durch eine glutenfreie Diät sind bei befriedigender Akzeptanz bei stabilem oder verbessertem HbA1c-Wert [Amin et al. 2002 EK III] gute Einflüsse auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen: Verbesserung gastrointestinaler Symptome, Zunahme von Körpergewicht und -länge, Zunahme von Hämoglobinkonzentration und Serumeisen [Hansen et al. 2006 EK IIa]. Extraintestinale Manifestationsformen der Zöliakie mit fehlender oder geringer intestinaler Symptomatik (wie z. B. die Dermatitis herpetiformis) können ebenfalls von einer glutenfreien Ernährung profitieren [Hill et al. 2005 EK III]. Eine Studie zeigte bei Dermatitis herpetiformis ein gesenktes Malignitätsrisiko bei Patienten mit glutenfreier Diät im Vergleich zu nicht mit Diät behandelten Patienten [Lewis et al. 1996 EK IIa].

Die Behandlung asymptomatischer Patienten wird in der ISPAD- und der australischen Leitlinie empfohlen, auch wenn eingeräumt wird, dass dafür keine Evidenzbelege existieren [Kordonouri et al. 2007 EK IV; Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005b EK IV; Kordonouri et al. 2011 EK IV]. Hansen et al. konnten nachweisen, dass es Patienten gibt, die erst unter einer glutenfreien Diät erkennen, dass sie vor der Ernährungsbehandlung symptomatisch waren [Hansen et al. 2006 EK IIa].

Für asymptomatische Patienten wird deshalb eine ausführliche Aufklärung zusammen mit der Familie unter Darlegung der Studienlage empfohlen. Die Beratung sollte gemeinsam mit einem Gastroenterologen durchgeführt werden. Auch die weitere Verlaufskontrolle einer Zöliakie sollte zusammen mit dem Gastroenterologen erfolgen. Bei guter Diätadherenz wird eine jährliche Vorstellung empfohlen.

8.3 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)

Circa 1-3% der Patienten mit Typ 1 Diabetes haben positive anti-adrenale Autoantikörper gegen die 21-Hydroxylase [Warncke et al. 2010 EK III; Triolo et al. 2011 EK III; Kordonouri et al. 2011 EK IV; Kordonouri et al. 2014 EK IV]. Klinische Zeichen einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) sind zunehmende Hypoglykämien, unerklärbarer Rückgang des Insulinbedarfs, vermehrte Hautpigmentierung, Adynamie, Gewichtsabnahme und Hypotonie. Typische Laborbefunde sind Hyponatriämie, Hyperkaliämie, ein verminderter Cortisolanstieg im ACTH-Test sowie basal erhöhte Werte für ACTH und Renin im Plasma. Der Morbus Addison kann assoziiert mit Typ 1 Diabetes als Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom (APS) Typ 1 und 2 vorkommen. Beim APS 1 können zusätzlich eine mukokutane Candidiasis und ein Hypoparathyreoidismus vorliegen. Die Therapie des Morbus Addison besteht in einer adäquaten lebensbegleitenden Substitution von Hydrocortison, eventuell muss zusätzlich ein Mineralkortikoid (Fludrocortison) gegeben werden.

9 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

9.1 Typ-2-Diabetes

Zur Epidemiologie, den Risikofaktoren und der Früherkennung des Typ-2-Diabetes siehe Kapitel 2.2 und 3.2.

9.1.1 Diagnostik des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.1:	Empfehlungsgrad
<p>Der Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll nach den Grenzwerten für Nüchternglukose und oralem Glukosetoleranztest (OGTT) unter Verwendung der Standard- oder Referenzmethode diagnostiziert werden.</p> <p>Bei Überschreiten folgender Grenzwerte ist das Ergebnis bei asymptomatischen Patienten durch einen 2. Test an einem weiteren Tag zu bestätigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternglukose: ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) • OGTT: 2h-Wert ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) <p>[Genuth et al. 2003]</p>	A

Empfehlung 9.2:	Empfehlungsgrad
<p>Hinweise zur Abgrenzung des Typ-2-Diabetes vom Typ-1-Diabetes können zusätzliche Laboruntersuchungen liefern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • C-Peptid • diabetesspezifische Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA) <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; Genuth et al. 2003]</p>	0

Die Kriterien für die Diagnose eines Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen entsprechen denen für Erwachsene. Hilfreiche klinische Zeichen zur Differenzierung zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes sind ein schleichender Beginn, Übergewicht und Zeichen der Insulinresistenz (Acanthosis nigricans, Polyzystisches-Ovarial-Syndrom). In der Regel liegen negative diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, GAD, IA2, IAA), eine fehlende oder nur geringe Keto-seneigung, sowie ein erhöhter C-Peptidspiegel vor.

Wegweisend können weiterhin eine positive Familienanamnese und die ethnische Zugehörigkeit sein (v. a. Ostasiaten, Afroamerikaner, Hispanier) [Alberti et al. 2004 EK IV; Kempf et al. 2008 EK IIb-III].

Aufgrund der zunehmenden Übergewichtsproblematik kann es im Einzelfall schwierig sein, zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden. Bei Manifestation des Typ-2-Diabetes können im Einzelfall auch positive Antikörper vorliegen. Das Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung kann von asymptomatischer Hyperglykämie bis zur diabetischen Ketoazidose

(DKA) bzw. bis zum hyperglykämischen hyperosmolaren Status (HHS) reichen (zu DKA und HHS siehe Kapitel 6 Abschnitte 6.1 und 6.2).

Die Differenzierung zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes ist jedoch für die Therapie und den Diabetesverlauf bedeutend [Alberti et al. 2004 EK IV; Genuth et al. 2003].

Die klinische Abgrenzung zum genetisch bedingten Diabetes ist in der Regel gut möglich, da im Gegensatz zu Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes Jugendliche mit genetisch bedingtem Diabetes typischerweise nicht übergewichtig sind. In begründeten Einzelfällen kann eine Genanalyse zur Differenzierung des Typ-2-Diabetes von MODY-Formen durchgeführt werden (siehe Kapitel 9.2.1).

Diagnostik von Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.3:	Empfehlungsgrad
<p>Bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes soll die Diagnostik möglicher Komorbiditäten und diabetesbedingter Komplikationen erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutdruckmessung • Nüchtern-Lipidprofil mit Bestimmung von Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeriden • Bestimmung der Transaminasen, gegebenenfalls Ultraschalluntersuchung der Leber • Mikroalbuminurie • Augenhintergrunduntersuchung in Mydriasis • Screening bzgl. weiterer Erkrankungen, die bei Adipositas gehäuft auftreten (z. B. PCOS, Depression, Schlafapnoe) • Erheben zusätzlicher Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum) <p>(siehe auch Kapitel 7.2 „Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren“)</p> <p>(siehe auch [Zeitler et al. 2014 EK IV])</p> <p>[Alberti et al. 2004 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV]</p>	A

Bereits bei Manifestation oder nach kurzer Erkrankungsdauer können Begleiterkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonus, mikrovaskuläre Komplikationen) vorhanden sein, die zusammen mit dem Typ-2-Diabetes bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen [Taha et al. 2006 EK IIb; Schober et al. 2005 EK III; Eppens et al. 2006 EK III]. Überernährung und Diabetes können weiterhin zu einer reversiblen Einlagerung von Fett in die Leberzelle (Fettleber, Steatosis hepatis) führen. Die Steatosis hepatis kann sonographisch diagnostiziert werden. Treten entzündliche Veränderungen der Fettleber mit Hepatozytendegeneration und Fibrose ohne entzündliche Ursachen (z. B. durch Viren) auf, liegt eine Steatohepatitis vor. Hierbei finden sich laborchemisch erhöhte Cholestaseparameter (insbesondere gamma-GT) und Transaminasen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas findet sich eine Transaminasenerhöhung in bis zu 25 % der Fälle. Eine erweiterte Diagnostik soll durchgeführt werden,

wenn nach drei- bis sechsmonatiger Therapie keine Normalisierung der Transaminasen erfolgt ist [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV].

9.1.2 Therapie des Typ-2-Diabetes

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes siehe auch Behandlungsschema Abbildung 2.

Therapieziele bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.4:	Empfehlungsgrad
Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl und ein HbA1c-Wert < 7 % angestrebt werden. [Zeitler et al. 2014 EK IV; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib; Holman et al. 2008 EK Ib]	A

Die randomisierte Studie der UK-Prospective Diabetes Study Group (n = 3557, mediane Laufzeit 10,7 Jahre) zeigte eine Reduktion für das relative Risiko mikrovaskulärer Komplikationen um etwa 25 % für die Gruppe mit intensiver Stoffwechselkontrolle (mittlerer HbA1c-Wert 7 %). Die Kontrollgruppe ohne intensivierte Therapie wies einen mittleren HbA1c-Wert von 7,9 % auf [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib]. In einer Nachbeobachtung zehn Jahre nach Beendigung der Studie zeigte sich trotz inzwischen vergleichbarer Stoffwechsellage weiterhin ein signifikant geringeres Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen in der Gruppe mit dem niedrigeren HbA1c-Wert. Darüber hinaus konnte eine signifikante Risikoreduktion für makrovaskuläre Komplikationen und eine geringere Mortalitätsrate nachgewiesen werden [Holman et al. 2008 EK Ib]. Diese an Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse werden auf Jugendliche mit Typ-2-Diabetes übertragen.

Empfehlung 9.5:	Empfehlungsgrad
Mit dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutzuckerzielbereich, HbA1c-Wert). Die Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung zu fördern. Expertenkonsens EK IV	A

Diese Empfehlungen gelten wie für die Therapie des Typ-1-Diabetes. Das Vereinbaren individueller Therapieziele und die Förderung von Kompetenz sowohl der Jugendlichen als auch der Familien im Umgang mit dem Diabetes, sind unverzichtbare Bestandteile der therapeutischen Begleitung. Die psychosoziale Begleitung und psychiatrische Exploration soll gemäß dem in Kapitel 5 beschriebenen Vorgehen erfolgen.

Lebensstilmodifikation und Schulung bei Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.6:	Empfehlungsgrad
a. Die Schulung für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes soll eine Ernährungsberatung sowie Anleitung zu körperlicher Aktivität im Rahmen eines strukturierten Adipositasprogramms umfassen. Expertenkonsens nach [Reinehr et al. 2007 EK III; Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV]	A
b. Darüber hinaus sollte eine individuell angepasste modulare Übernahme von für Typ-2-Diabetes relevanten Inhalten der Schulung zum Typ-1-Diabetes erfolgen (siehe Kapitel 4.6). Expertenkonsens EK IV	B

Auch bei alleiniger gestörter Glukosetoleranz wird das Risiko einer Typ-2-Diabetesmanifestation bei Erwachsenen durch eine Lebensstilintervention deutlich und anhaltend reduziert [Lindstrom et al. 2006 EK Ib; Knowler et al. 2002 EK Ib; Tuomilehto et al. 2001 EK Ib; Sacks et al. 2001 EK Ib; Appel et al. 2003 EK Ib; Ceriello et al. 1991 EK Ib].

Ein spezifisches Schulungsprogramm für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes liegt derzeit nicht vor. Ernährungsberatungen von Patient und Familie sowie eine Anleitung zur Steigerung der körperlichen Betätigung sind die wichtigsten Komponenten eines Behandlungsplans. Diese sollen nachhaltig unter kontinuierlicher therapeutischer Begleitung erfolgen, hier haben sich strukturierte Adipositasprogramme bewährt [Reinehr et al. 2007 EK III; Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV]. Auch in der S2-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter wird für jedes Kind oder Jugendlichen mit Adipositas und Komorbidität Zugang zu einem kombinierten multidisziplinären Therapieprogramm gefordert [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV].

Eine alleinige Lebensstiländerung bei Jugendlichen scheint jedoch langfristig schwierig zu sein [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV; Reinehr et al. 2008 EK III].

Im Einzelfall ist zu prüfen, ob eine Schulung weiterer, diabetesspezifischer Inhalte erfolgen soll. Diese kann – individuell angepasst – in Anlehnung an die Schulungsinhalte zum Typ-1-Diabetes erfolgen.

Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.7:	Empfehlungsgrad
a. Bei einem initialen HbA1c-Wert $\geq 9\%$ oder einer spontanen Hyperglykämie ≥ 250 mg/dl und bei Zeichen des absoluten Insulinmangels (Ketonurie, Ketoazidose) sollte eine initiale Insulintherapie begonnen werden.	B

Empfehlung 9.7:	Empfehlungsgrad
<p>b. In allen anderen Fällen ist Metformin, das Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie bei Kindern und Jugendlichen.</p> <p>[Shimazaki et al. 2007 EK II; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib; Jones et al. 2002 EK Ib; Jones et al. 2002 EK Ib; Gottschalk et al. 2007 EK Ib; Zeitler et al. 2014 EK IV]</p>	A

Metformin ist den Sulfonylharnstoffen bei gleicher Stoffwechselkontrolle bezüglich der Gewichtsentwicklung überlegen [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998a EK Ib], dies hat sich auch bei Jugendlichen bestätigt [Jones et al. 2002 EK Ib; Gottschalk et al. 2007 EK Ib]. Da Metformin die Insulinsekretion nicht primär beeinflusst, besteht kein Risiko einer Hypoglykämie. Metformin führt zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate [Matthaei et al. 2008]. Die Einnahme von Metformin- oder Sulfonylharnstoffen senkt darüber hinaus eine erhöhte Aminotransferase (ALAT) [Nadeau et al. 2005 EK IIb-III]. Zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen siehe Tabelle 12 und Tabelle 13 (die Daten stammen von Erwachsenen).

Tabelle 12: Metformin: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Metformin [Matthaei et al. 2008]	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit/Magendruck, • Blähungen, • Durchfälle, • metallischer Mundgeschmack 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten v. a. zu Beginn einer Metforminbehandlung, • am häufigsten sind Appetitlosigkeit und Magendruck, • die Nebenwirkungen persistieren bei ca. 5 % der Patienten bzw. führen zum Absetzen der Medikation.
<p>Laktatazidose</p> <p>Inzidenz unter Metformin beträgt 0 - 0,084 Fälle/1000 Patientenjahre [Chan et al. 1999 EK IIa]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalitätsrisiko von ca. 30 %. • Nahezu alle beschriebenen Fälle traten bei Patienten mit eindeutigen Kontraindikationen (v. a. Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz) auf [Chan et al. 1999 EK IIa].

Tabelle 13: Metformin: Kontraindikationen

2. Kontraindikationen von Metformin [Matthaei et al. 2008]
Eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der Kreatinin-Clearance 60 ml/min)
Schwere Lebererkrankung
Pankreatitis
Alkoholismus
Konsumierende Erkrankungen
Hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe
Respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz (NYHA III/IV), Kreislaufschock
Zustand vor, während und nach einer Operation
Abmagerungskuren (< 1000 kcal täglich)
Schwangerschaft

Ist die Metformin-Monotherapie nicht erfolgreich, wird eine Therapieerweiterung um Insulin empfohlen [Alberti et al. 2004 EK IV; American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV]. Bei Vorliegen einer Kontraindikation oder einer persistierenden Metformin-Unverträglichkeit wird ebenfalls die Therapie mit Insulin empfohlen. Für weitere Antidiabetika, wie Thiazolidine, Glinidine, alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Exenatide und Dipeptidyl-Peptidase-IV-Inhibitoren besteht bislang für das Kindesalter keine ausreichende oder keine ausreichend sichere Datenlage [American Diabetes Association (ADA) 2009 EK IV].

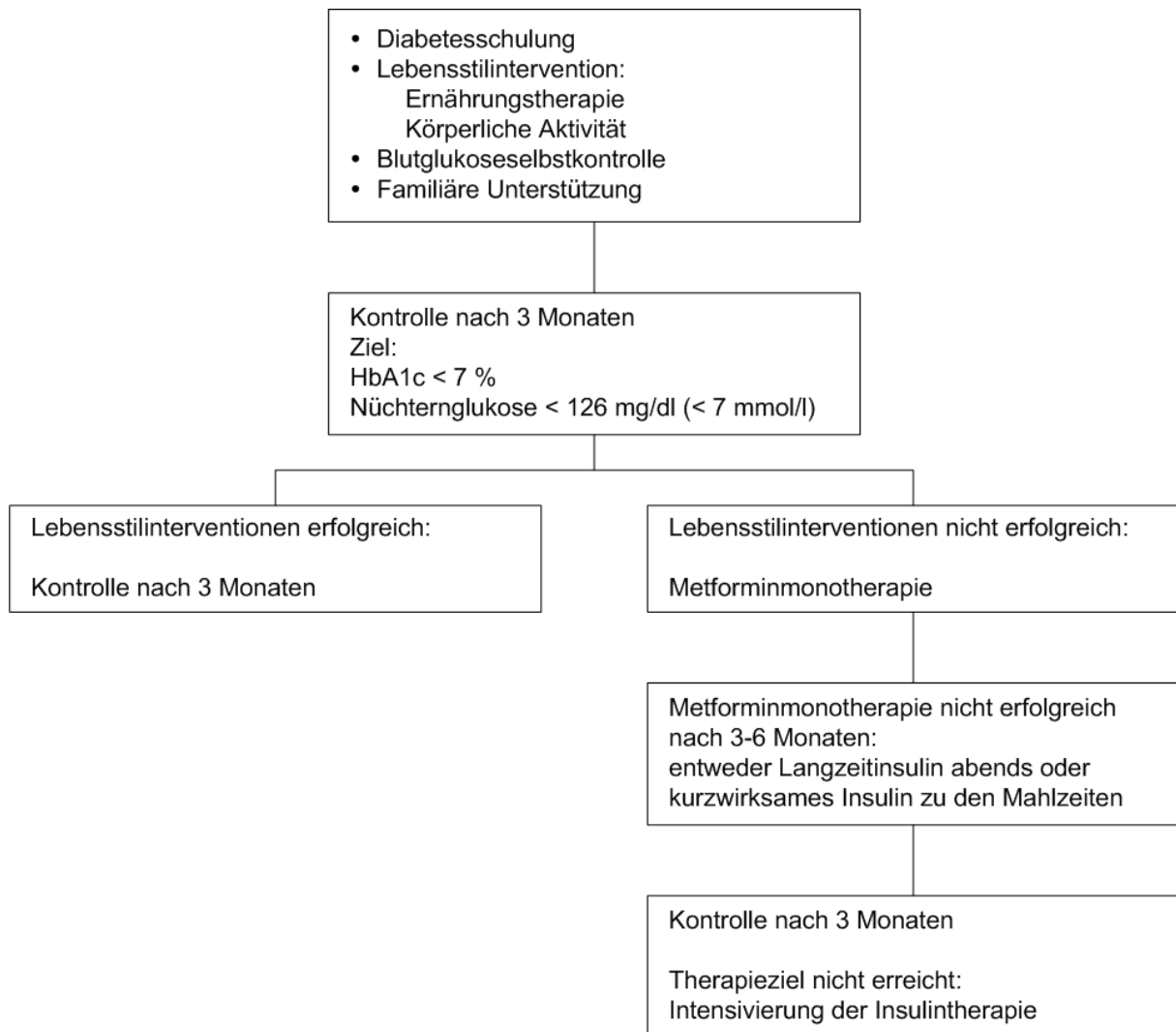
Behandlung von Komorbiditäten bei Typ-2-Diabetes

Empfehlung 9.8:	Empfehlungsgrad
Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes und der Adipositas (z. B. Hypertonus, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen) sollen entsprechend behandelt bzw. minimiert werden (siehe Kapitel 7.3 „Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren“).	A
Expertenkonsens EK IV	

Neben der spezifischen Behandlung des Typ-2-Diabetes ist zusätzlich die gezielte Behandlung von Komorbiditäten wie z. B. die Normalisierung einer Hyperlipidämie oder eines arteriellen Hypertonus notwendig [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2008 EK IV]. Zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen siehe Kapitel 7.

Internationale und nationale Erhebungen zeigen jedoch, dass die Behandlung der Komorbiditäten bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes bisher nur unzureichend erfolgt [Eppens et al. 2006 EK III; Reinehr et al. 2008 EK III].

Abbildung 2: Behandlungsschema für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen
nach [Alberti et al. 2004 EK IV]



9.2 Monogenetischer Diabetes

Nichtimmunologisch bedingte, monogenetisch verursachte Formen des Diabetes mellitus (MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) sind entweder dominant, rezessiv oder mitochondrial vererbt, können aber auch durch eine De-novo-Mutation bedingt sein. Die Gendefekte verursachen eine abnorme Pankreas- und Inselentwicklung, oder gestörte Insulinsekretion. Unterschieden werden bislang dreizehn MODY-Formen, die entsprechend des Gendefekts benannt werden. Die häufigsten MODY-Typen sind entsprechend der Glukokinase-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3) und HNF4A-MODY (MODY1). Diese Formen sind autosomal-dominant. Während in England der MODY 3 mit 53% am häufigsten diagnostiziert wurde, gefolgt von MODY 2 (41%) und MODY 1 (5 %) [Hattersley et al. 2006 EK IV], war für den deutschsprachigen Raum bisher die Diagnose MODY 2 mit > 40 % die häufigste MODY-Form [Schober et al. 2009], diese Angabe bezieht sich allerdings auf eine pädiatrische (< 18 Jahre) Diabetesmanifestation. Weitere epidemiologischen Angaben zum MODY siehe Kapitel 2.3.

9.2.1 Diagnostik des MODY

Empfehlung 9.9:	Empfehlungsgrad
<p>Aufgrund der Bedeutung für Therapie, Langzeitprognose und genetischer Beratung der Familien soll die molekulargenetische Diagnostik der häufigsten MODY-Formen (siehe Tabelle 14) bei begründetem Verdacht empfohlen werden.</p> <p>Vor einer Sequenzierung der betreffenden Gene muss entsprechend des Gendiagnostikgesetzes eine Beratung und Aufklärung insbesondere über das Recht auf Wissen und Nichtwissen genetischer Information erfolgen.</p> <p>[Murphy et al. 2008 EK IV; McDonald et al. 2013 EK III; Ellard et al. 2008 EK III; Badenhop et al. 2008 EK IV]</p> <p>Gendiagnostikgesetz 2009*</p>	A

Die spezifische Diagnose einer monogenen Diabetesform hat für die häufigsten MODY-Formen (HNF1A, GCK und HNF4A) therapeutische Relevanz und kann zu einer Pathogenese-orientierten Umstellung der bisher etablierten Diabetestherapie führen. Menschen mit MODY-Diabetes werden initial häufig als Typ-1 (nicht immun, Typ-1B) oder bei bestehender Adipositas als Typ-2-Diabetes diagnostiziert.

Die aktuelle Entwicklung von rasch wachsender, bioinformatischer Information erleichtert auch zunehmend die Einschätzung, ob eine seltene Variante sehr wahrscheinlich als krankheitsverursachend für den Diabetes gelten kann (Exome variants server, <http://evs.gs.washington.edu/EVS> und [Bonfond et al. 2012a]).

* Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7. August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist.

Unterschiedliche Diabetes-Phänotypen bis hin zu einer fehlenden Diabeteserkrankung bei Mutationsträgern können innerhalb einer Familie vorkommen, ebenso wie De-Novo-Mutationen und daher sporadische Diabetesfälle [Raile et al. 2009 EK IV; Bonnefond et al. 2012b].

Klinisch besteht bei den häufigen MODY-Typen eine große Variabilität hinsichtlich der Ausprägung der Hyperglykämie, der Notwendigkeit einer Insulintherapie und der Entwicklung von Folgeerkrankungen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Stride et al. 2002 EK IIb; Pearson et al. 2000 EK III; Hattersley et al. 2006 EK IV; Lorini et al. 2009].

Zu den klinischen Charakteristika der häufigsten MODY-Formen (MODY 1-3) siehe Tabelle 14. [Lorini et al. 2009]

Die Arbeitsgemeinschaft molekulare Diagnostik der DDG nennt als Voraussetzung für eine molekulare Diagnostik den fehlenden Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und/oder Inselzellen und

- geringen Insulinbedarf nach zwei Jahren Diabetesdauer ($< 0,5$ E/kg KG/Tag) oder
- Diabetes (Typ 1 oder Typ 2) bei mehreren Generationen in der Familie (drei Generationen) oder
- Diabetes ohne Übergewicht [Badenhoop et al. 2008 EK IV].

Die europäische MODY-Gruppe (MODY-Gruppe des European Molecular Genetics Quality Network) nennt in ihrer Praxisleitlinie ergänzende Merkmale für die häufigsten MODY-Typen. [Ellard et al. 2008 EK III]:

Merkmale des HNF1A-MODY (MODY3)

- Klinisch tritt Diabetes bis zum frühen Erwachsenenalter, typischerweise bis 25 Jahre auf. Im oGTT fällt eine Insulinsekretionsstörung mit ausgeprägter Hyperglykämie mit einem Delta nüchtern-maximal > 3.5 mmol/l oder 60 mg/dl) auf.
- häufig Glukosurie bei Blutzuckerwerten unter 10 mmol/l (180 mg/dl) aufgrund der niedrigen Nierenschwelle,
- Sehr gutes Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe oder Glinide, im Vergleich zu Typ-2-Diabetes erhöhte Sensitivität gegenüber Sulfonylharnstoffen. im Hinblick auf die Abgrenzung zum Typ-2-Diabetes: Fehlen von Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz in den betroffenen Familien, Fehlen von Acanthosis nigricans.

Merkmale des GCK-MODY (MODY2)

- persistierender Nüchternblutzuckerwert ($> 5,5$ mmol/L bzw. > 100 mg/dl), über Monate oder Jahre stabil,
- HbA1c-Wert in der Regel knapp über dem normalen Grenzwert, selten $> 7,5$ %,
- schwacher Anstieg des 2-Stunden-Werts im OGTT (bei ca. 2/3 der Patienten < 3 mmol/l bzw. 54 mg/dl),
- Eltern können anamnestisch Typ-2-Diabetes ohne Komplikationen oder keine Diabetesdiagnose haben. Bei einer Testung zeigt dann ein Elternteil gewöhnlich eine Blutzuckererhöhung vom 5,5-8 (100-144 mg/dl), wenn keine De-Novo-Mutation vorliegt.

9.2.2 Therapie des MODY

Empfehlung 9.10:	Empfehlungsgrad
Die Therapie des MODY soll sich nach dem vorliegenden MODY-Typ richten. [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Stride et al. 2002 EK IIb; Pearson et al. 2000 EK III; Hattersley et al. 2006 EK IV]	A

Für die verschiedenen MODY-Typen gibt es unterschiedliche medikamentöse Therapieempfehlungen.

Therapie des GCK-MODY (MODY2)

Patienten mit GCK-MODY bedürfen – insbesondere im Kindesalter – häufig keiner medikamentösen Therapie [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Hattersley et al. 2006 EK IV]. Ausgenommen ist ein GCK-Gestationsdiabetes der mit Insulin behandelt werden sollte.

Therapie des HNF1A-MODY (MODY3) und HNF4A-MODY (MODY1)

Einige Patienten mit MODY 3 können initial mit einer Ernährungstherapie behandelt werden. Bei hohen postprandialen Blutzuckerwerten und dem Risiko mikro- und makrovaskulärer Komplikationen sollten orale Antidiabetika eingesetzt werden. MODY 3 Patienten reagieren empfindlich auf Sulfonylharnstoffe, so dass eine vergleichsweise niedrige Dosis im Vergleich zu Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes ausreichend sein kann. Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle kann mit Insulin behandelt werden, wobei die Stoffwechselkontrolle häufig unter oraler Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden bezüglich HbA1c und Hypoglykämierate günstiger ist [Hattersley et al. 2006 EK IV; Becker et al. 2014; Raile et al. 2015].

Menschen mit dem selteneren HNF4A-MODY (MODY1) sind klinisch nicht von HNF1A-MODY zu unterscheiden und sollten ebenfalls auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Die aktuelle ISPAD-Leitlinie empfiehlt explizit einen Umstellungsversuch auf orale Therapie, nach einer aktuellen DPV-Analyse sind bei oral behandelten Patienten mit HNF1A-MODY die HbA1c-Werte niedriger und die Hypoglykämierate tendenziell besser. Dabei zeigen sowohl Glinide als auch Sulfonylharnstoffe diesen günstigen Effekt im Vergleich zu Insulinbehandelten Patienten [Becker et al. 2014; Raile et al. 2015]. Die Umstellung von Patienten mit HNF1A- oder HNF4A-MODY von Insulin auf orale Antidiabetika ist unter intensiver, diabetologischer Überwachung durchzuführen [Shepherd et al. 2004; Becker et al. 2014; Raile et al. 2015].

Tabelle 14: Die häufigsten MODY Formen und ihre klinischen Charakteristika

nach [Hattersley et al. 2006 EK IV; Ellard et al. 2008 EK III]

MODY Typ (internationaler Anteil in Prozent); Erbgang	Alter (J) bei Manifestation	Ausprägung der Hyperglykämie	Klinisches Bild
HNF1A-MODY (MODY3) HNF-1 α - (20-50%) Autosomal-dominant	14(4-18)	Stark hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> • starker BZ-Anstieg im OGTT (> 90 mg/dl), niedrige Nierenschwelle (häufige Glukosurie bei BZ-Werten < 180 mg/dl (< 10 mmol/l), • zunehmende Hyperglykämie mit dem Alter, • Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe/Glinide
GCK-MODY (MODY2) Glucokinase (20-50%) Autosomal-dominant	10(0-18)	Mild hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> • oft Zufallsbefund, • Nüchtern-BZ geringerhöht zw. 99-144 mg/dl, (5,5-8 mmol/l), • BZ-Anstieg im OGTT gering (um < 63 mg/dl bzw. < 3,5 mmol/l), • im Alter keine BZ-Verschlechterung, • selten mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, auch ohne medikamentöse Therapie
HNF4A-MODY (MODY1) HNF-4 α - (1-5 %) Autosomal-dominant	17(5-18)	deutlich hyperglykämisch	<ul style="list-style-type: none"> • Ähnlich wie HNF-1α aber Nierenschwelle normal, • Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe

9.3 Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Eine Sonderform des genetisch bedingten Diabetes ist der neonatale Diabetes mellitus (NDM) und derjenige Diabetes, der in den ersten sechs Lebensmonaten auftritt. Klinisch werden zwei Subgruppen unterschieden, der transiente (TNDM) und der permanente (PNDM) neonatale Diabetes mellitus. Zur Diagnostik bei neonatalem Diabetes bzw. Diabetesmanifestation bis zum einschließlich sechsten Lebensmonat siehe Tabelle 15.

9.3.1 TNDM

Der TNDM ist die häufigste Form des neonatalen Diabetes. TNDM ist oft mit einer Anomalie der Imprinting-Region des Chromosoms 6q24 assoziiert, aber auch mit heterozygoten *ABCC8* (SUR1) und *KCNJ11* (Kir6.2)-Genmutationen [Flanagan et al. 2007 EK IIb-III].

Gewöhnlich tritt der TNDM in der ersten Lebenswoche auf. Klinisch findet sich häufig ein reduziertes Geburtsgewicht (< 2. Perzentile). Patienten mit Chrom 6q24 Imprintingdefekt zeigen häufig eine Makroglossie, im Median tritt nach ca. zwölf Wochen eine komplette Remission ein [Temple et al. 2000 EK III]. Bei ca. 50 % der Fälle tritt jedoch im späteren Kindesalter eine klinische Re-Manifestation eines Diabetes mellitus auf [Temple et al. 2002 EK IV].

9.3.2 Häufige Formen des PNDM

Die häufigste Ursache des PNDM (26-30 %) sind aktivierende Mutationen des KCNJ11-Gens, welches für die KIR6.2 Untereinheit des ATP-abhängigen Kaliumkanals K_{ATP} der β -Zelle kodiert [Flanagan et al. 2006 EK IIb-III; Ellard et al. 2007]. Diabetes-assoziierte Mutationen führen in der Regel zu einem fehlenden Verschluss des Kaliumkanals. Das DEND-Syndrom (Developmental Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) wird ebenfalls bei bestimmten KCNJ11 oder ABCC8-Mutationen beobachtet und ist durch die zusätzlichen Symptome Entwicklungsverzögerung und Epilepsie gekennzeichnet [Gloyn et al. 2006].

Mutationen des Insulingens (*INS*) sind die häufigste Ursache von PNDM in konsanguinen Familien und nach ABCC8 und KCNJ11 die dritthäufigste Ursache von allen PNDM Patienten [Garin et al. 2010; Raile et al. 2011; Rubio-Cabezas et al. 2011]. Diese wurden in der größten vorliegenden Studienkohorte von 279 Patienten mit PNDM in insgesamt 12 % gefunden [Edghill et al. 2008 EK III; Garin et al. 2010; Raile et al. 2011; Rubio-Cabezas et al. 2011].

Aktivierende Mutationen des ABCC8-Gens, das die SUR1 Untereinheit des Kaliumkanals kodiert, führen ebenfalls zum PNDM. Diese Mutationen machen etwa 12-15 % des PNDM aus, der nicht durch KCNJ11 bedingt ist [Babenko et al. 2006 EK III; Klupa et al. 2008 EK III].

Diagnostik des PNDM

Die genetische Diagnostik wird in Deutschland noch weitgehend als Sanger-Sequenzierung durchgeführt, allerdings belegen Studien, dass Next-Generation-Sequencing (Gezielte Genanreicherung von Kandidatengenen, komplette Exom-Sequenzierung) deutlich schneller und qualitativ vergleichbar zu einer molekularen Diagnose führen [Bonfond et al. 2012a; Johansson et al. 2012]. Allerdings sind bei Redaktionsschluss (3/2015) NGS-Verfahren nur für Forschungsansätze und nicht für die molekulare Diagnostik seltener Diabetesformen zugelassen.

Bei ABCC8 und KCNJ11-Mutationen, die auf Sulfonylharnstoffe ansprechen, ist eine frühe Diagnose und damit verbunden ein früher Therapiebeginn assoziiert mit geringerer Medikamentendosis [Wambach et al. 2010] und günstigerem Verlauf neurologischer Defizite bei DEND [Slingerland et al. 2008 EK III; Shah et al. 2012]. Daher sollen möglichst früh eine Mutation des Sulfonyl-Harnstoff Liganden K_{ATP} (ABCC8 bzw. KCNJ11) diagnostiziert und behandelt werden. Differentialdiagnostisch kann der PNDM auch durch eine partielle oder komplette Aplasie des Pankreas verursacht sein. Als häufigste genetische Ursache wurden heterozygote Mutationen von GATA6, assoziiert mit Herz und Leberfehlbildungen, identifiziert [Lango Allen H. et al. 2012; Gong et al. 2013]. Vor der Durchführung einer Genanalyse sollte deshalb eine umfangreiche Phänotypisierung bez. assoziierter Fehlbildungen erfolgen, inklusive exokriner Pankreasfunktion und Bildgebung (Ultraschall) der Organe Leber, Niere, Herz und Hirn.

Empfehlung 9.11:	Empfehlungsgrad
<p>Bei ätiologisch nicht geklärtem neonatalen Diabetes mellitus und bei Diabetes mellitus, der sich bis zum 6. Lebensmonat manifestiert, soll möglichst früh eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden, um bei Sulfonylharnstoff-sensitiven Mutationen möglichst früh mit einer dementsprechenden Therapie zu beginnen.</p> <p>[Flanagan et al. 2006 EK IIb-III; Babenko et al. 2006 EK III; Klupa et al. 2008 EK III; Battaglia et al. 2012; Shah et al. 2012]</p>	A

Eine KCNJ11-Genanalyse an 239 Kindern aus 39 Ländern mit einer Diabeteserstdiagnose bis zum zweiten Lebensjahr war lediglich bei Kindern mit einer Erstmanifestation innerhalb der ersten 26 Wochen positiv. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass eine Genanalyse auf KCNJ11 bis zu einem Erstmanifestationsalter von sechs Monaten sinnvoll ist [Flanagan et al. 2006 EK IIb-III]. Klinisch tritt der PNDM bei KCNJ11-Mutationen häufig mit ausgeprägter Hyperglykämie (> 500 mg/dl) und Ketoazidose auf [Pearson et al. 2006 EK III; Gloyn et al. 2004 EK III].

Die Mutation des Insulingens können sich neben einem neonatalen Diabetes auch als Typ-1B oder bei autosomal-dominanter, familiärer Vererbung als MODY-Diabetes wird fast ausschließlich im ersten Lebensjahr, selten auch später klinisch manifest [Edghill et al. 2008 EK III; Colombo et al. 2008 EK III; Stoy et al. 2007 EK III; Polak et al. 2008 EK III; Bonfanti et al. 2009; Irgens et al. 2013]. Ein Screening auf Insulingenmutation sollte damit auch auf Fälle mit MODY-Diabetes erweitert werden. Der Nachweis der Mutation hat keinen Einfluss auf die medikamentöse Therapie und eine etablierte Insulintherapie sollte nicht geändert werden.

Mutationen des ABCC8-Gens werden ebenfalls in den ersten Lebensmonaten, selten auch später manifest [Babenko et al. 2006 EK III; Klupa et al. 2008 EK III]. Zur Differentialdiagnose seltener genetisch bedingter PNDM-Formen siehe Kapitel 9.3.3.

Therapie des PNDM

Empfehlung 9.12:	Empfehlungsgrad
<p>Initial soll bei neonatalem Diabetes immer eine Insulintherapie erfolgen.</p> <p>Bei Vorliegen einer Mutation des KCNJ11- oder des ABCC8-Gens soll möglichst früh ein Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen unternommen werden.</p> <p>[Hattersley et al. 2006 EK IV; Pearson et al. 2006 EK III; Mlynarski et al. 2007 EK III; Koster et al. 2008 EK III; Slingerland et al. 2008 EK III; Thurber et al. 2015 EK III]</p>	A

Die Umstellung von Kindern mit PNDM aufgrund einer KCNJ11- oder ABCC8-Mutation auf Sulfonylharnstoffe kann nach einem Protokoll der Internationalen Arbeitsgruppe für Neonatalen Diabetes durchgeführt werden. Die Umstellung soll bei schnellerer Dosissteigerung stationär erfolgen und kann bei langsamerer Steigerung ambulant durchgeführt werden. Auf der Gewichtsbasis von Erwachsenen ist oft eine bis zu zehnfache Dosis mit 3-4 Gaben pro Tag

erforderlich (Protokoll zur Umstellung siehe Kapitel 10.2). Neu- und Frühgeborene sind oft sehr Glibenclamid-sensitiv und sprechen auf sehr geringe Dosen (0,05-0,1 mg/kg/d) an.

Inzwischen sind zahlreiche Kinder erfolgreich von Insulin auf Sulfonylharnstoffe umgestellt worden. Nach erfolgreicher Umstellung kann im Verlauf eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis möglich sein. Häufig hat sich die Stoffwechsellage verbessert, ohne dass schwere Hypoglykämien aufgetreten sind [Sagen et al. 2004 EK III; Stanik et al. 2007; Zung et al. 2004 EK III; Pearson et al. 2006 EK III]. Auch im Langzeitverlauf erscheint die Therapie nach ersten Ergebnissen effektiv und sicher [Wagner et al. 2009]. Weitere Informationen sind unter www.diabetesgenes.org oder www.mody.no erhältlich.

9.3.3 Weitere Formen des genetisch bedingten PNDM

Andere monogenetische Formen des PNDM, wie z. B. die komplette Glukokinasedefizienz, das Wolcott-Rallison-Syndrom (EIF2AK3-Genmutation) oder das IPEX-Syndrom (FOXP3-Mutation) treten deutlich seltener auf [Hattersley et al. 2006 EK IV; Edghill et al. 2008 EK III].

Zu den seltenen genetischen Syndromen, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sind, gehören Mutationen im IPF-1-Gen (MODY 4), Nierenzysten und Diabetes bei Mutation von HNF-1b (MODY 5), mitochondrialer Diabetes, Insulinresistenzsyndrome wie Typ 1 Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendenhall-Syndrom, Lipoatrophie und andere genetische Syndrome wie das Wolfram-Syndrom (Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Optikusatrophie, Taubheit) und das Roger's-Syndrom (Thiamine-responsive megaloblastic anemia).

Bei entsprechendem klinischem Bild kann die Bestimmung der exokrinen Pankreasfunktion (Elastase im Stuhl), der diabetesspezifischen Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA) und eine allgemeine, klinische Evaluation auf assoziierte Fehlbildungen von Leber, Niere, CNS und der inneren Genitalien helfen, die genetische Fragestellung einzuengen.

Das IPEX-Syndrom (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) weist eine große, klinische Variabilität auf und ist neben einem frühen, neonatalen Diabetes mit eingeschränkter, exokriner Pankreasfunktion, hämatologischen Erkrankungen (AIHA, ITP), Enteropathie, ekzematösen Hautveränderungen sowie weiteren autoimmunen Endokrinopathien (Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere) auf. Im Gegensatz zu anderen genetischen Diabetesformen sind bei IPEX-Syndrom diabetesspezifische Antikörper positiv [Hattersley et al. 2006 EK IV]. Der genetische Defekt betrifft das X-Chromosomale FOXP3-Gen und somit überwiegend Jungen bzw. Mädchen aus konsanguinen Familien. Weitere Gendefekte eines IPEX-Like-Syndroms sind bisher nicht bekannt.

Tabelle 15: Neonataler Diabetes – diagnostisches Vorgehen

Diagnostisches Vorgehen bei Diabetesmanifestation bis zum 6. Lebensmonat, gegebenenfalls bis zum 1. Lebensjahr	
1. Ausschluss einer Pankreasinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none">• Sonographie zum Ausschluss einer Pankreasaplasie• Bestimmung der Elastase im Stuhl zum Ausschluss einer exokrinen Insuffizienz
2. Falls Sonographie unauffällig oder nicht beurteilbar:	<ul style="list-style-type: none">• Bestimmung diabetesspezifischer Autoantikörper (GAD, IA2, ICA, IAA)

Diagnostisches Vorgehen bei Diabetesmanifestation bis zum 6. Lebensmonat, gegebenenfalls bis zum 1. Lebensjahr

3. Falls Sonographie unauffällig oder nicht beurteilbar, Autoantikörper negativ und Elastase im Stuhl o. B.: molekulargenetische Analysen zur Differentialdiagnose von:
 - Anomalien des Chromosoms 6q24 (TNDM),
 - Mutationen des KCNJ11-Gens (PNDM, TNDM),
 - Mutationen des ABCC8-Gens (PNDM, TNDM),
 - Mutationen des Insulingens (PNDM).
4. Bei verminderter Elastase im Stuhl und negativer molekulargenetischer Analyse bezüglich
 - Chromosom 6q24, KCNJ11, ABCC8 und Insulingen sowie negativen oder positiven
 - Autoantikörpern: Untersuchung auf seltenere genetische Erkrankung/genetisches Syndrom

9.4 Diabetes bei cystischer Fibrose

Der Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD) unterscheidet sich deutlich vom Typ-1 und Typ-2-Diabetes [Konrad et al. 2013]. Eine Manifestation tritt ab der 2. Lebensdekade auf und nimmt mit höherem Alter rasant zu. Die gesteigerte Lebenserwartung von Menschen mit CF wird sich in einem gesteigerten Anteil an CFRD abbilden. Klinisch steht eine eingeschränkte und verzögerte Insulinsekretion bei Insulinresistenz im Vordergrund. Die Insulinsensitivität ist meist nur bei akuter Exazerbation der Grunderkrankung eingeschränkt. Mikrovaskuläre Komplikationen treten eher seltener auf [van den Berg et al. 2008 EK III; Andersen et al. 2006 EK III; Schwarzenberg et al. 2007 EK III]. Für das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen gibt es bisher keine gesicherte Evidenz, es liegt nur eine Einzelfallbeschreibung vor [Schlesinger et al. 1997 EK III].

Die Todesursache ist nicht wie beim Typ-1 und Typ-2-Diabetes kardiovaskulär oder Folge einer Nephropathie, sondern pulmonal durch die Grunderkrankung bedingt. Das Auftreten von CFRD ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, sowie schlechterem Ernährungsstatus und kürzerem Gesamtüberleben korreliert [Koch et al. 2001 EK III; Lanng et al. 1992 EK III; Milla et al. 2000 EK III].

Früherkennung und Diagnostik des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung 9.13:	Empfehlungsgrad
Da Diabetes bei cystischer Fibrose klinisch oft schwer zu erkennen ist, sollten Kinder mit cystischer Fibrose ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten [Lanng et al. 1994 EK IIb-III]	B

Bei cystischer Fibrose beginnen die Blutglukoseveränderungen mit einer intermittierenden postprandialen Hyperglykämie, gefolgt von einer gestörten Glukosetoleranz mit und ohne Nüchternhyperglykämie [Schmid et al. 2014]. Der prädiktive Wert bez. CFRD der Glukose nüchtern, nach 2-h-OGTT oder nach 1h OGTT unterscheidet sich nicht [Schmid et al. 2014]. Eine normale Glukosetoleranz im OGTT schließt eine abnormale postprandiale Hyperglykämie nicht immer zuverlässig aus; insbesondere, wenn mehr als 75g Kohlenhydrate in einer Mahlzeit verzehrt werden. Bei unauffälligem oder grenzwertigem OGTT und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf CFRD können zusätzlich BZ-Messungen (prä- und 2-Stunden-postprandial und gegebenenfalls nach der Hälfte der Applikation einer nächtlichen

Sondennahrung) weitere hilfreiche Informationen geben [O’Riordan et al. 2008]. Aufgrund der bestehenden Grunderkrankung sind die Symptome eines beginnenden Diabetes klinisch häufig nicht gut abzugrenzen. Kinder unter dem zehnten Lebensjahr erkranken selten an CFRD [Lanng et al. 1994 EK IIb-III].

Therapie des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung 9.14	Empfehlungsgrad
a. Bei gesicherter Diabetesdiagnose soll eine Behandlung des Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) eingeleitet werden. [Nousia-Arvanitakis et al. 2001 EK III; Rolon et al. 2001 EK III; Lanng et al. 1994 EK IIb-III; Dobson et al. 2002]	A
b. Für die Dauertherapie bei CF-bedingtem Diabetes soll Insulin eingesetzt werden.	A
c. In den ersten 12 Monaten nach Diagnosestellung kann allerdings ein Therapieversuch mit Gliniden oder Sulfonylharnstoffen unternommen werden [Ballmann et al. 2014 EK Ib; O’Riordan et al. 2008]	O

Fallserien zeigen, dass sich die Lungenfunktion bereits bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung verschlechtert [Milla et al. 2000 EK III]. Eine frühzeitige Therapie des CFRD kann zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Ernährungsstatus führen. [Nousia-Arvanitakis et al. 2001 EK III; Rolon et al. 2001 EK III; Lanng et al. 1994 EK IIb-III; Dobson et al. 2002]. Es wird derzeit deshalb diskutiert, die Behandlung bereits bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz zu beginnen. Dieses Vorgehen ist aber noch kein Standard.

Der CFRD kann hohe Blutglukoseschwankungen zeigen, die durch Lungeninfektionen oder andere Infektionen mit erhöhtem Energieverbrauch, unzureichende Energieaufnahme und Glukagonsekretion sowie gastrointestinale Veränderungen bedingt sind.

Empfehlung 9.15:	Empfehlungsgrad
Bei Vorliegen einer cystischen Fibrose soll auch nach Diagnose eines Diabetes eine hochkalorische, fettreiche Diät durchgeführt werden. Eine Kalorienreduktion ist kontraindiziert. [O’Riordan et al. 2008]	A

Im Unterschied zu den für Typ-1 und Typ-2-Diabetes geltenden Ernährungsempfehlungen benötigen CFRD-Patienten ca. 120 % (oder mehr) der empfohlenen Kalorien für die jeweilige Altersgruppe. Der Fettanteil sollte ca. 40 % betragen, der Proteinanteil bei sollte bei ca. 20 % liegen [O’Riordan et al. 2008].

10 Anhang

10.1 Protein- und Fettzufuhr für Kinder bis vier Jahre

Im Folgenden sind die altersbezogenen Referenzwerte für Fett und Eiweiß nach der Deutschen Gesellschaft für Ernährung aufgeführt [Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2008 EK IV].

10.1.1 Fett

Tabelle 16: Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre

Alter	Fett % der Energie
Säuglinge	
0 bis 4 Monate	40-45
4 bis unter 12 Monate	35-45
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	30-40

10.1.2 Essentielle Fettsäuren

Tabelle 17: Empfohlene Zufuhr essentieller Fettsäuren bis 4 Jahre

Alter	Essentielle Fettsäuren % der Energie	
	Linolsäure (n-6)	α -Linolensäure (n-3)P3
Säuglinge		
0 bis 4 Monate	4,0	0,5
4 bis unter 12 Monate	3,5	0,5
Kinder		
1 bis unter 4 Jahre	3,0	0,5

10.1.3 Protein

Tabelle 18: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre

Alter	Protein					
	g/kg ¹ /Tag		g/Tag		g/MJ ² (Nährstoffdichte)	
	m	w	m	w	m	w
Säuglinge						
0 bis unter 1 Monat	2,7		12	12	6,0	6,3
1 bis unter 2 Monate	2,0		10	10	5,0	5,3
2 bis unter 4 Monate	1,5		10	10	5,0	5,3
4 bis unter 6 Monate	1,3		10	10	3,3	3,4
6 bis unter 12 Monate	1,1		10	10	3,3	3,4
Kinder						
1 bis unter 4 Jahre	1,0		14	13	3,0	3,0
4 bis unter 7 Jahre	0,9		18	17	2,8	2,9
7 bis unter 10 Jahre	0,9		24	24	3,0	3,4
10 bis unter 13 Jahre	0,9		34	35	3,6	4,1
13 bis unter 15 Jahre	0,9		46	45	4,1	4,8
Jugendliche und Erwachsene						
15 bis unter 19 Jahre	0,9	0,8	60	46	5,7	5,4

¹ Bezogen auf das Referenzgewicht

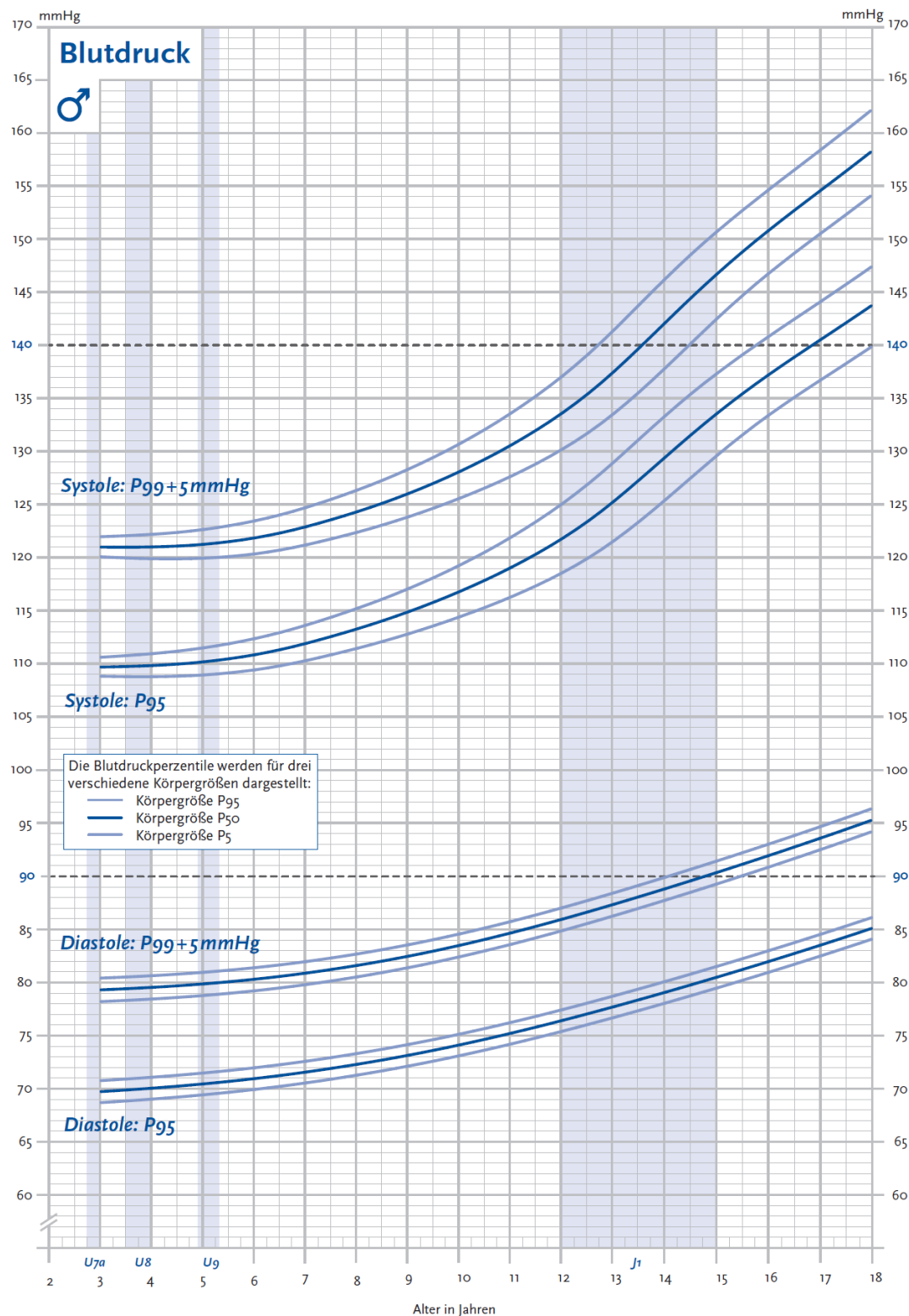
² Berechnet für Jugendliche und Erwachsene mit überwiegend sitzender Tätigkeit (PAL-Wert 1,4)

10.2 Referenzwerte für Ruhe- und 24-Stundenblutdruckmessung

Abbildung 3: Perzentilen für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

nach [Neuhauser et al. 2013]

95. Perzentilkurve und 99. Perzentilkurve + 5 für Blutdruck (in mmHg) bei Jungen im Alter von 3 bis 18 Jahren (KiGGS 2003–2006) differenziert nach Körpergröße [nach: Pediatrics 2011, 127:e978–988, Copyright 2011 AAP]



95. Perzentilcurve und 99. Perzentilcurve + 5 für Blutdruck (in mmHg) bei Mädchen im Alter von 3 bis 18 Jahren (KiGGS 2003–2006) differenziert nach Körpergröße [nach: Pediatrics 2011, 127:e978–988, Copyright 2011 AAP]

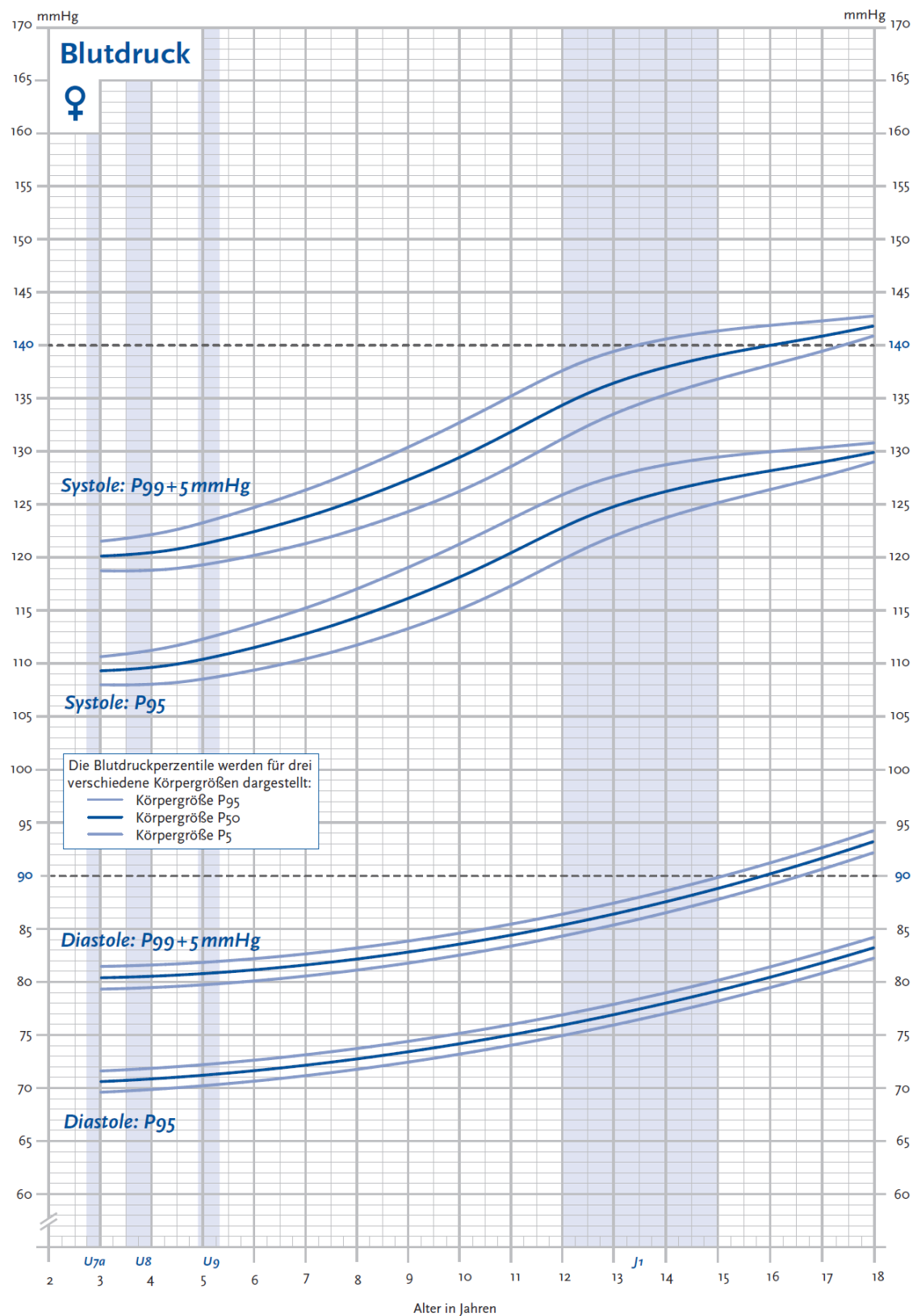


Tabelle 19: Grenzwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

nach [Neuhauser et al. 2011]

TABLE 2 BP Levels from Nonoverweight Boys According to Age and Height (KIGGS Survey 2003–2006)

Age, y	Height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	95	0.0767	96	106	109	115	0.1171	58	66	69	73
	96	0.0767	96	106	109	115	0.1171	58	67	69	74
	98	0.0767	96	106	109	116	0.1171	58	67	69	74
	101	0.0767	96	107	110	116	0.1171	59	67	70	75
	104	0.0767	97	107	110	117	0.1171	59	68	70	75
	106	0.0767	97	107	111	117	0.1171	59	68	71	75
4	108	0.0767	97	108	111	117	0.1171	59	68	71	76
	101	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	103	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	105	0.0753	96	106	110	116	0.1139	59	67	70	74
	108	0.0753	97	107	110	116	0.1139	59	68	70	75
	111	0.0753	97	107	110	117	0.1139	60	68	71	75
5	114	0.0753	98	108	111	117	0.1139	60	69	71	76
	115	0.0753	98	108	111	118	0.1139	60	69	71	76
	107	0.0740	96	106	109	115	0.1110	59	67	70	74
	109	0.0740	97	106	109	116	0.1110	59	67	70	74
	111	0.0740	97	107	110	116	0.1110	59	68	70	75
	115	0.0740	97	107	110	117	0.1110	60	68	71	75
6	118	0.0740	98	108	111	117	0.1110	60	69	71	76
	121	0.0740	98	108	112	118	0.1110	60	69	71	76
	123	0.0740	99	109	112	118	0.1110	61	69	72	76
	113	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	115	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	118	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	68	71	75
7	121	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	69	71	76
	125	0.0730	99	109	112	118	0.1085	61	69	72	76
	128	0.0730	100	109	113	119	0.1085	61	70	72	77
	130	0.0730	100	110	113	119	0.1085	61	70	72	77
	119	0.0724	98	108	111	117	0.1067	60	69	71	75
	121	0.0724	98	108	111	117	0.1067	61	69	71	76
8	124	0.0724	99	109	112	118	0.1067	61	69	71	76
	128	0.0724	100	110	113	119	0.1067	61	70	72	76
	131	0.0724	100	110	113	119	0.1067	62	70	72	77
	135	0.0724	101	111	114	120	0.1067	62	70	73	77
	137	0.0724	101	111	114	121	0.1067	62	71	73	77
	124	0.0723	99	109	112	118	0.1054	61	69	72	76
9	126	0.0723	100	109	113	119	0.1054	61	70	72	76
	130	0.0723	100	110	113	119	0.1054	62	70	72	77
	134	0.0723	101	111	114	120	0.1054	62	70	73	77
	138	0.0723	102	112	115	121	0.1054	62	71	73	78
	141	0.0723	102	113	116	122	0.1054	63	71	73	78
	143	0.0723	103	113	116	122	0.1054	63	71	74	78
10	129	0.0727	100	111	114	120	0.1046	62	70	73	77
	131	0.0727	101	111	114	120	0.1046	62	70	73	77
	135	0.0727	102	112	115	121	0.1046	62	71	73	78
	139	0.0727	102	113	116	122	0.1046	63	71	74	78
	143	0.0727	103	114	117	123	0.1046	63	72	74	79
	147	0.0727	104	114	118	124	0.1046	63	72	74	79
11	149	0.0727	104	115	118	125	0.1046	64	72	75	79
	133	0.0734	102	112	115	122	0.1045	63	71	74	78
	136	0.0734	102	113	116	122	0.1045	63	71	74	78
	140	0.0734	103	114	117	123	0.1045	63	72	74	79
	144	0.0734	104	115	118	124	0.1045	64	72	75	79
	149	0.0734	105	116	119	126	0.1045	64	73	75	80
	153	0.0734	106	117	120	127	0.1045	64	73	75	80
	155	0.0734	106	117	121	127	0.1045	65	73	76	80
	137	0.0746	103	114	117	124	0.1048	64	72	75	79
	140	0.0746	104	115	118	125	0.1048	64	73	75	80
	144	0.0746	105	116	119	126	0.1048	64	73	75	80
	149	0.0746	106	117	120	127	0.1048	65	73	76	80
	154	0.0746	107	118	122	128	0.1048	65	74	76	81
	159	0.0746	108	119	123	130	0.1048	65	74	77	81
	162	0.0746	109	120	123	130	0.1048	66	74	77	82

TABLE 2 Continued

Age, y	height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
12	142	0.0762	105	117	120	127	0.1053	65	74	76	81
	145	0.0762	106	117	121	128	0.1053	65	74	76	81
	150	0.0762	107	119	122	129	0.1053	65	74	77	81
	155	0.0762	109	120	123	131	0.1053	66	75	77	82
	161	0.0762	110	121	125	132	0.1053	66	75	77	82
	166	0.0762	111	123	126	133	0.1053	66	75	78	83
	169	0.0762	112	123	127	134	0.1053	67	76	78	83
13	149	0.0780	108	120	123	131	0.1060	66	75	77	82
	152	0.0780	109	121	124	132	0.1060	66	75	78	82
	157	0.0780	110	122	126	133	0.1060	66	75	78	83
	163	0.0780	112	124	127	135	0.1060	67	76	78	83
	169	0.0780	113	125	129	137	0.1060	67	76	79	84
	174	0.0780	114	127	130	138	0.1060	67	77	79	84
	177	0.0780	115	127	131	139	0.1060	68	77	79	84
14	157	0.0799	111	124	128	135	0.1065	67	76	79	84
	160	0.0799	112	125	128	136	0.1065	67	76	79	84
	165	0.0799	113	126	130	138	0.1065	68	77	79	84
	170	0.0799	115	128	132	140	0.1065	68	77	80	85
	176	0.0799	116	129	133	141	0.1065	68	78	80	85
	181	0.0799	118	131	135	143	0.1065	69	78	81	86
	184	0.0799	118	131	135	144	0.1065	69	78	81	86
15	163	0.0819	115	128	132	140	0.1069	68	78	80	85
	165	0.0819	115	128	132	141	0.1069	68	78	80	85
	170	0.0819	117	130	134	142	0.1069	69	78	81	86
	175	0.0819	118	131	135	144	0.1069	69	79	81	86
	180	0.0819	119	133	137	146	0.1069	69	79	82	87
	185	0.0819	120	134	138	147	0.1069	70	79	82	87
	187	0.0819	121	135	139	148	0.1069	70	80	82	87
16	166	0.0839	117	131	135	144	0.1072	69	79	82	87
	169	0.0839	118	132	136	145	0.1072	70	79	82	87
	173	0.0839	119	133	137	146	0.1072	70	80	82	87
	178	0.0839	120	134	139	148	0.1072	70	80	83	88
	182	0.0839	122	136	140	149	0.1072	71	80	83	88
	186	0.0839	123	137	142	151	0.1072	71	81	84	89
	189	0.0839	124	138	142	152	0.1072	71	81	84	89
17	167	0.0860	119	134	138	147	0.1074	71	80	83	88
	170	0.0860	120	135	139	148	0.1074	71	81	83	89
	174	0.0860	121	136	141	150	0.1074	71	81	84	89
	179	0.0860	123	137	142	151	0.1074	72	81	84	90
	183	0.0860	124	139	144	153	0.1074	72	82	85	90
	187	0.0860	125	140	145	154	0.1074	72	82	85	90
	189	0.0860	126	141	146	155	0.1074	72	82	85	91

Height in centimeters for each age represents the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentile. The height percentiles are derived from the overall KiGGS population¹⁸ and are representative for Germany 2003–2006.

BP percentiles apply exactly for the midpoint of each age group (eg, 3 years 6 months old) and can be applied to all children of that age.

LMS skewness parameter $L = -0.4685$ for SBP and $L = 1$ for DBP.

TABLE 3 BP Levels from Nonoverweight Girls According to Age and Height (KiGGS Survey 2003–2006)

Age, y	height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	94	0.0763	95	105	108	114	0.1173	58	67	70	74
	95	0.0763	96	105	108	114	0.1173	59	67	70	75
	97	0.0763	96	106	109	115	0.1173	59	68	70	75
	100	0.0763	97	106	109	115	0.1173	59	68	71	75
	102	0.0763	97	107	110	116	0.1173	60	69	71	76
	105	0.0763	98	108	111	116	0.1173	60	69	71	76
4	106	0.0763	98	108	111	117	0.1173	60	69	72	77
	100	0.0763	95	105	108	114	0.1137	59	68	70	75
	102	0.0763	96	106	109	114	0.1137	59	68	70	75
	104	0.0763	96	106	109	115	0.1137	59	68	71	75
	107	0.0763	97	107	110	116	0.1137	60	69	71	76
	110	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	71	76
5	113	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	72	76
	114	0.0763	99	109	112	118	0.1137	61	69	72	77
	107	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	70	75
	108	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	71	75
	111	0.0763	97	107	110	116	0.1106	60	69	71	76
	114	0.0763	98	108	111	117	0.1106	60	69	71	76
6	117	0.0763	99	109	112	118	0.1106	61	69	72	76
	120	0.0763	99	109	113	119	0.1106	61	70	72	77
	122	0.0763	100	110	113	119	0.1106	61	70	72	77
	112	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	75
	114	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	76
	117	0.0763	98	108	111	117	0.1079	61	69	71	76
7	121	0.0763	99	109	112	118	0.1079	61	69	72	76
	124	0.0763	100	110	113	119	0.1079	61	70	72	77
	127	0.0763	101	111	114	120	0.1079	62	70	73	77
	129	0.0763	101	111	114	121	0.1079	62	70	73	77
	118	0.0763	98	108	111	117	0.1056	61	69	71	76
	120	0.0763	98	109	112	118	0.1056	61	69	72	76
8	123	0.0763	99	109	113	119	0.1056	61	70	72	76
	127	0.0763	100	110	114	120	0.1056	62	70	72	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1056	62	70	73	77
	133	0.0763	102	112	116	122	0.1056	62	71	73	78
	135	0.0763	102	113	116	122	0.1056	63	71	73	78
	123	0.0763	99	109	113	119	0.1037	62	70	72	76
9	125	0.0763	100	110	113	119	0.1037	62	70	72	77
	128	0.0763	101	111	114	120	0.1037	62	70	73	77
	132	0.0763	102	112	115	121	0.1037	62	71	73	77
	136	0.0763	103	113	116	123	0.1037	63	71	73	78
	140	0.0763	104	114	117	124	0.1037	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	124	0.1037	63	72	74	79
10	128	0.0763	101	111	114	120	0.1022	62	70	73	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1022	63	71	73	77
	134	0.0763	102	113	116	122	0.1022	63	71	73	78
	138	0.0763	103	114	117	123	0.1022	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	125	0.1022	64	72	74	79
	146	0.0763	105	116	120	126	0.1022	64	72	75	79
11	149	0.0763	106	117	120	127	0.1022	64	72	75	79
	133	0.0763	103	113	116	122	0.1011	63	71	74	78
	136	0.0763	103	114	117	123	0.1011	63	72	74	78
	140	0.0763	104	115	118	124	0.1011	64	72	74	79
	144	0.0763	105	116	119	126	0.1011	64	72	75	79
	149	0.0763	106	117	121	127	0.1011	64	73	75	79
	153	0.0763	107	118	122	128	0.1011	65	73	75	80
	155	0.0763	108	119	123	129	0.1011	65	73	76	80
	140	0.0763	105	115	119	125	0.1003	64	72	74	79
	142	0.0763	105	116	119	126	0.1003	64	72	75	79
	146	0.0763	106	117	120	127	0.1003	64	73	75	79
	151	0.0763	107	118	122	128	0.1003	65	73	75	80
	156	0.0763	109	120	123	130	0.1003	65	73	76	80
	160	0.0763	110	121	124	131	0.1003	65	74	76	81
	162	0.0763	110	121	125	132	0.1003	66	74	76	81

Continued											
Age, y	Height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
12	146	0.0763	107	118	121	128	0.0998	65	73	75	80
	149	0.0763	107	118	122	128	0.0998	65	73	76	80
	153	0.0763	108	119	123	129	0.0998	65	74	76	80
	157	0.0763	109	121	124	131	0.0998	66	74	76	81
	162	0.0763	110	122	125	132	0.0998	66	74	77	81
	166	0.0763	111	123	126	133	0.0998	66	75	77	82
13	168	0.0763	112	123	127	134	0.0998	66	75	77	82
	150	0.0763	108	120	123	130	0.0997	66	74	76	81
	153	0.0763	109	120	124	130	0.0997	66	74	77	81
	157	0.0763	110	121	125	131	0.0997	66	75	77	82
	161	0.0763	111	122	126	132	0.0997	67	75	77	82
	166	0.0763	112	123	127	133	0.0997	67	75	78	82
14	170	0.0763	113	124	128	135	0.0997	67	76	78	83
	172	0.0763	113	125	128	135	0.0997	67	76	78	83
	153	0.0763	110	121	125	131	0.0999	67	75	78	82
	156	0.0763	110	122	125	132	0.0999	67	75	78	82
	159	0.0763	111	122	126	133	0.0999	67	76	78	83
	164	0.0763	112	123	127	134	0.0999	67	76	79	83
15	168	0.0763	113	124	128	135	0.0999	68	77	79	84
	172	0.0763	113	125	129	136	0.0999	68	77	79	84
	174	0.0763	114	126	129	136	0.0999	68	77	80	84
	155	0.0763	111	122	126	133	0.1005	68	76	79	83
	157	0.0763	111	123	126	133	0.1005	68	77	79	84
	161	0.0763	112	123	127	134	0.1005	68	77	79	84
16	165	0.0763	113	124	128	135	0.1005	68	77	80	84
	169	0.0763	113	125	129	135	0.1005	69	78	80	85
	173	0.0763	114	126	129	136	0.1005	69	78	81	85
	176	0.0763	114	126	130	137	0.1005	69	78	81	86
	155	0.0763	112	124	127	134	0.1013	69	78	80	85
	157	0.0763	112	124	127	134	0.1013	69	78	80	85
17	161	0.0763	113	124	128	135	0.1013	69	78	81	85
	165	0.0763	113	125	129	135	0.1013	70	79	81	86
	170	0.0763	114	126	129	136	0.1013	70	79	81	86
	174	0.0763	115	126	130	137	0.1013	70	79	82	87
	176	0.0763	115	127	130	137	0.1013	70	79	82	87
	155	0.0763	113	125	128	135	0.1026	70	79	81	86
17	157	0.0763	113	125	129	135	0.1026	70	79	82	87
	161	0.0763	114	125	129	136	0.1026	70	79	82	87
	166	0.0763	114	126	129	136	0.1026	71	80	82	87
	170	0.0763	115	126	130	137	0.1026	71	80	83	88
	174	0.0763	115	127	130	137	0.1026	71	81	83	88
	176	0.0763	115	127	131	138	0.1026	71	81	83	88

Height in centimeters for each age represents the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentile. The height percentiles are derived from the overall KiGGS population¹⁸ and are representative for Germany 2003–2006.

BP percentiles apply exactly for the midpoint of each age group (eg, 3 years 6 months old) and can be applied to all children of that age.

LMS skewness parameter $L = 0$ for SBP and $L = 1$ for DBP.

Tabelle 20: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen
nach [Wühl et al. 2002 EK IIb]

BOYS	Systolic BP				Diastolic BP			
	Day		Night		Day		Night	
	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct
Height (cm)								
120	120.6	123.5	103.7	106.4	79.1	81.2	61.9	64.1
125	121.0	124.0	104.9	107.8	79.3	81.3	62.2	64.3
130	121.6	124.6	106.3	109.5	79.3	81.4	62.4	64.5
135	122.2	125.2	107.7	111.3	79.3	81.3	62.7	64.8
140	123.0	126.0	109.3	113.1	79.2	81.2	62.9	65.0
145	124.0	127.0	110.7	114.7	79.1	81.1	63.1	65.2
150	125.4	128.5	111.9	115.9	79.1	81.0	63.3	65.4
155	127.2	130.2	113.1	117.0	79.2	81.1	63.4	65.6
160	129.2	132.3	114.3	118.0	79.3	81.3	63.6	65.7
165	131.3	134.5	115.5	119.1	79.7	81.7	63.7	65.8
170	133.5	136.7	116.8	120.2	80.1	82.2	63.8	65.9
175	135.6	138.8	118.1	121.2	80.6	82.8	63.8	65.9
180	137.7	140.9	119.2	122.1	81.1	83.4	63.8	65.8
185	139.8	143.0	120.3	123.0	81.7	84.1	63.8	65.8

GIRLS	Systolic BP				Diastolic BP			
	Day		Night		Day		Night	
	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct	90th pct	95th pct
Height (cm)								
120	118.5	121.1	105.7	109.0	79.7	81.8	64.0	66.4
125	119.5	122.1	106.4	109.8	79.7	81.8	63.8	66.2
130	120.4	123.1	107.2	110.6	79.7	81.8	63.6	66.0
135	121.4	124.1	107.9	111.3	79.7	81.8	63.4	65.8
140	122.3	125.1	108.4	111.9	79.8	81.8	63.2	65.7
145	123.4	126.3	109.1	112.5	79.8	81.8	63.0	65.6
150	124.6	127.5	109.9	113.1	79.9	81.9	63.0	65.5
155	125.7	128.5	110.6	113.8	79.9	81.9	62.9	65.5
160	126.6	129.3	111.1	114.0	79.9	81.9	62.8	65.4
165	127.2	129.8	111.2	114.0	79.9	81.9	62.7	65.2
170	127.5	130.0	111.2	114.0	79.9	81.8	62.5	65.0
175	127.6	129.9	111.2	114.0	79.8	81.7	62.3	64.7

Tabelle 21: Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM

Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM (nach [Pearson et al. 2006 EK III])
<p>a) Schnelle Einstellung – nur stationär!</p> <p>Startdosis: 0,2 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen</p> <p>Tägliche Steigerung um 0,2 mg/kg KG</p> <p>b) langsame Einstellung – auch ambulant möglich</p> <p>Startdosis: 0,1 mg/kg KG verteilt auf 2 Dosen täglich</p> <p>Steigerung pro Woche um 0,1 mg/kg KG</p> <p>Die Dosis wird gesteigert bis die Unabhängigkeit von Insulin erreicht ist oder die Sulfonylharnstoffdosis mindestens bei 0,8 mg/kg KG liegt.</p> <p>Laut Literatur wurden bei erfolgreichen Umstellungen 0,05 bis 1,5 mg/kg KG täglich Sulfonylharnstoffe benötigt. Bei nicht erfolgreicher Therapieumstellung lag der Range bei 0,8 bis 2,28 mg/kg KG Sulfonylharnstoff.</p> <p>Nach erfolgreicher Umstellung kann im Verlauf eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis möglich sein.</p> <p>Das detaillierte Umstellungsprotokoll ist zu finden in [Pearson et al. 2006 EK III].</p>

11 Methodenreport

11.1 Geltungsbereich und Zweck

Die vorliegende Leitlinie ist Teil der Leitliniensammlung der Deutschen Diabetesgesellschaft DDG und wurde im Auftrag der DDG und ihrer Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie AGPD erstellt. Eine erste Fassung wurde 2009 fertiggestellt, die aktuelle Version entspricht einer Überarbeitung und aktualisierten Version.

11.1.1 Auswahl des Themas und Kapitelzuordnung

Um den Besonderheiten einer chronischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter Rechnung zu tragen, müssen spezifische Aspekte dieses Lebensabschnitts berücksichtigt werden. Die allgemeinen Leitlinien zur Therapie des Typ-1-Diabetes lassen sich deshalb nicht einfach auf diese Altersgruppe übertragen. Die vorliegende Leitlinie wurde konzipiert, um diesem Umstand Rechnung zu tragen.

Die Kapitelzuteilung erfolgte durch den AGPD-Vorstand. Zugeteilt wurden die einzelnen Kapitel den Autoren von 2009 oder nachfolgenden Autoren zur Sichtung des Änderungsbedarfes und zur Klärung der Notwendigkeit einer systematischen Literaturrecherche. Suchstrategien, Ein- und Auswahlkriterien sowie eine Darlegung der bewerteten Literatur sind in zwei gesonderten Dokumenten (Evidenzbericht und Amendment zum Evidenzbericht) dargelegt. Die Überarbeitung der einzelnen Kapitel erfolgte auf dieser Grundlage.

11.1.2 Zielsetzung der Leitlinie

Zielsetzung der Leitlinie ist es, Empfehlungen zu den spezifischen Gegebenheiten des Diabetes im Kindes- und Jugendalter zu geben und damit die Diagnostik und Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes zu verbessern. Insbesondere neue Behandlungsverfahren (kontinuierliche Glukosemessung und sensorunterstützte Pumpentherapie) wurden in die aktualisierte Version einbezogen.

11.1.3 Patientenzielgruppe, Versorgungsbereich, Adressaten der Leitlinie

Die Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes sowie deren Familie betreuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind.

11.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe setzte sich aus Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD), Mitgliedern der Leitliniengruppe 2009 (sofern aktiver Beitrag zur Aktualisierung geleistet) sowie einer Patientenvertreterin zusammen.

11.2.1 Leitliniengruppe der Erstfassung 2009 und der Aktualisierung 2015

Benanntes Mitglied der Leitliniengruppe 2009	Beruflicher Hintergrund / Qualifikation
Herr Prof. Dr. P.-M. Holterhus, Kiel	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Herr PD Dr. P. Beyer, Oberhausen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Frau J. Bürger-Büsing, Kaiserslautern	Patientenvertreterin, Präsidentin des Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher (BdKJ)
Herr Prof. Dr. T. Danne, Hannover	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Frau Dr. J. Etspüler, Hamburg	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Diabetologin DDG
Frau Dr. B. Heidtmann, Hamburg	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Diabetologin DDG
Herr Prof. Dr. R. W. Holl, Ulm	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Frau. Prof. Dr. B. Karges, Aachen	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologin DDG
Herr Prof. Dr. W. Kiess, Leipzig	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Frau PD Dr. I. Knerr, Erlangen	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologin DDG
Frau Prof. Dr. O. Kordonouri, Hannover	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, pädiatrische Endokrinologin und Diabetologin, Diabetologin DDG
Frau Prof. Dr. K. Lange, Hannover	Diplompsychologin, Fachpsychologin Diabetes DDG
Herr Dr. R. Lepler, Hamburg	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Herr Dr. W. Marg, Bremen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zusatzweiterbildung Ernährungsmedizin
Frau Dr. A. Näke, Dresden	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Herr PD Dr. A. Neu, Tübingen	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG
Frau M. Petersen, Lübeck	Diabetesberaterin
Herr Dipl.-Psych. A. Podeswik, Augsburg	Diplompsychologe

Benanntes Mitglied der Leitliniengruppe 2009	Beruflicher Hintergrund / Qualifikation
Frau Dr. S. von Sengbusch, Lübeck	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologin DDG
Herr Dr. R. Stachow, Westerland	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Diabetologe DDG, Vertreter der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention (DGpRP)
Frau Dr. V. Wagner, Rostock	Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologin DDG
Herr Dr. R. Ziegler, Münster	Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Diabetologe DDG

Mitglied der Leitliniengruppe 2015	Zugehörige Organisation
Prof. Dr. Andreas Neu	DDG, AGPD
Dr. Ralph Ziegler	DDG, AGPD
Prof. Dr. Thomas Danne	DDG, diabetesDE, AGPD
Prof. Dr. Olga Kordonouri	DDG, diabetesDE, AGPD
Dr. Rainer Stachow	DDG, AGPD, DG Rehabilitation und Prävention
Dr. Martin Holder	DDG, AGPD
Dr. Simone von Sengbusch	DDG, AGPD, DGKED
Prof. Dr. Karin Lange	DDG, AGPD
Prof. Dr. Reinhard Holl	DDG, AGPD
Prof. Dr. Beate Karges	DDG, AGPD
PD Dr. Klemens Raile	DDG, AGPD
Dr. Axel Dost	DDG, AGPD
Barbara Bitzer	DDG (Geschäftsstelle)
Dr. Barbara Buchberger	Universität Duisburg-Essen
Jutta Bürger-Büsing	BDKJ
Susanne Müller	VDBD
Dr. Monika Nothacker	AWMF
Dr. Roland Schweizer	DDG, AGPD, DGKJ
PD Dr. Susanna Wiegand	DDG, AGPD, AG Adipositas im Kindesalter

11.2.2 Kapitelzuordnung 2015

Leitlinienkapitel	Autor 2015
Vorwort	R. Ziegler
1. Anliegen und Hintergrund	A. Neu
2. Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter	A. Neu
3. Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes	A. Neu
4. Therapie des Typ 1 Diabetes	R. Ziegler R. Ziegler R. Ziegler T. Danne / O. Kordonouri T. Danne / O. Kordonouri K. Lange T. Danne / O. Kordonouri R. Stachow M. Holder / S. v. Sengbusch / R. Ziegler
4.1. Beginn der Therapie	
4.2. Therapieziele	
4.3. Kontinuierliche Behandlung	
4.4. Insulinbehandlung	
4.5. Ernährungsempfehlungen	
4.6. Diabetesschulung	
4.7. Strukturelle Anforderungen	
4.8. Rehabilitation	
4.9. CGM, SUP	
5. Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen	K. Lange
6. Akutkomplikationen	A. Neu
7. Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)	R. Holl
8. Assoziierte Autoimmunerkrankungen	B. Karges
9. Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter	K. Raile
10. Anhang	A. Dost

11.2.3 In die Aktualisierung involvierte Personen und Verbände

1. Kapitelüberarbeitung (Zuteilung siehe separate Liste oben)
A. Neu R. Ziegler T. Danne O. Kordonouri R. Stachow M. Holder S. v. Sengbusch K. Lange R. Holl B. Karges K. Raile A. Dost

2. Leitliniengruppe 2009 (sofern nicht unter Pkt. 1 genannt)

P.-M. Holterhus
P. Beyer
J. Bürger-Büsing
J. Etspüler
B. Heidtmann
W. Kiess
I. Knerr
R. Lepler
W. Marg
A. Näke
M. Petersen
A. Podeswik
V. Wagner

3. AGPD-Vorstand (soweit nicht unter Pkt. 1 oder 2 aufgelistet)

B. Bartus
S. Bläsig
T. Kapellen
E. Lilienthal
C. Ludwig-Seibold

4. Beteiligte Fachgesellschaften

DDG (M. Kellerer)
DGKJ (E. Mayatepek)
DGKED (B. Hauffa)
VDBD (E. Schnellbacher)
DDB/BdKJ (J. Bürger-Büsing)
diabetes DE (T. Danne)
AG Adipositas im Kindesalter (S. Wiegand)

5. Koordination

AWMF (M. Nothacker)

6. Externe Reviewer

Prof. Dr. H. Krude
Facharzt für Kinderheilkunde, Zusatzweiter-bildung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), Berlin (Diabetes und Schilddrüsenerkrankungen)
Prof. Dr. K. P. Zimmer
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Gastroenterologie, Gießen (Diabetes und Zöliakie)
Prof. Dr. M. Ballmann
Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Zusatzweiterbildung Kinder-Pneumologie, für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie, Siegen (Diabetes bei cystischer Fibrose)
Prof. Dr. A. Fritsche, Facharzt für Innere Medizin, Diabetologe, Tübingen

11.2.4 Patientenbeteiligung:

Als Patientenvertreterin hat Frau Jutta Bürger-Büsing, Vorsitzende des Bundes diabetischer Kinder und Jugendlicher BDKJ, sowohl an der Erstfassung als auch an der Aktualisierung aktiv teilgenommen. Frau Bürger-Büsing war bei der Leitlinienkonferenz am 13.05.2015 in Berlin präsent.

11.3 Methodische Exaktheit

11.3.1 Fragestellungen und Gliederung:

Die Kapitel der Leitlinienversion aus 2009 wurden beibehalten. Ergänzt wurde das Kapitel 4.4.9 zum Thema der kontinuierlichen Glukosemessung und der sensorunterstützten Pumpentherapie sowie das Kapitel 8.3 zur primären Nebenniereninsuffizienz.

11.3.2 Systematische Literaturrecherche:

Im Zeitraum von 2004 bis 2007 erfolgte eine sensitive systematische Literaturrecherche, die ausführlich dargelegt ist in der Leitlinienfassung von 2009.

Für das Update der S3-Leitlinie wurde zwischen 02/2014 und 08/2014 am Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement an der Universität Duisburg-Essen (Leitung Prof. Dr. Jürgen Wasem) unter Leitung von Frau Dr. Barbara Buchberger, MPH, und Mitarbeit von Hendrik Huppertz, Beate Kossmann, Laura Krabbe und Dr. Jessica Tajana Mattivi, ein aktueller Evidenzbericht erstellt.

Ziel war für die nachfolgend genannten Kapitel eine systematische Literaturrecherche, Bewertung der Literatur, Evidenzsynthese und Darstellung in Evidenztabelle:

- Themenkomplex 4: Therapie des Diabetes
- Themenkomplex 5: Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen
- Themenkomplex 7: Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen

Eine ergänzende Bewertung zusätzlicher Literatur ist im Oktober 2014 erfolgt. Dabei wurden 4 Publikationen nachträglich hinsichtlich ihres Evidenzlevels klassifiziert, die entweder aufgrund ihres Erscheinungsdatums durch die systematische Literaturrecherche nicht erfasst werden konnten oder als post hoc Analysen von ausgeschlossenen Primärpublikationen nicht berücksichtigt worden waren.

Für alle anderen Kapitel erfolgte die Aktualisierung der Literatur expertenbasiert.

11.3.3 Evidenzklassifizierung:

Für die Evidenzbewertung wurde grundsätzlich das der bisherigen Leitlinie zugrunde liegende Evidenzbewertungssystem der DDG übernommen.

Evidenzklassen (EK) [modifiziert nach [Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1992; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014]	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie

Evidenzklassen (EK) [modifiziert nach [Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) 1992; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014]	
Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
Ilb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

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

Evidenzbewertung nach SIGN

Grading system for recommendations in evidence based guidelines - Levels of evidence
1++ High quality metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+ Well conducted metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1- Metaanalyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++ High quality systematic reviews of casecontrol or cohort studies or High quality casecontrol or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2+ Well conducted casecontrol or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2- Casecontrol or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3 Nonanalytic studies, eg case reports, case series
4 Expert opinion

Die verwendete Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2010] gewählt.

Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
‚soll‘	Starke Empfehlung	A
‚sollte‘	Empfehlung	B
‚kann‘	offen	0

Für die Wahl des Empfehlungsgrads wurden neben der Evidenzklasse der zugrunde liegenden Literatur die klinische Erfahrung der Autoren sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

11.4 Zeitliche Abfolge der Leitlinienerstellung

Die ursprüngliche Leitlinienversion war gültig bis 05/2012, wurde jedoch verlängert bis 05/2014. Eine Aktualisierung wurde bei der AWMF angemeldet am 25.09.2013. Die weitere Abfolge ist tabellarisch aufgelistet:

Tätigkeit	Zeitraum/Datum
Anmeldung der Aktualisierung	2013
Systematische Literaturrecherche (Essen)	02-08/2014
Kapitelüberarbeitung	09/2014 - 03/2015
Offenlegung und Kommentierung	03/2015
Abstimmung der Empfehlungen (Konsensuskonferenz)	13.05.2015
Kapitelfertigstellung (Begleittexte)	05-06/2015
Finalisierung und redaktionelle Bearbeitung	06-10/2015

Bei der Konsensuskonferenz am 13.05.2015 in Berlin wurden die aktualisierten Empfehlungen formal abgestimmt. Teilnehmer der Konsensuskonferenz waren:

Name	Funktion
B. Bitzer	DDG-Geschäftsstelle
B. Buchberger	Literaturrecherche
J. Bürger-Büsing	BdKJ
A. Dost	Kapitelautor
M. Holder	Kapitelautor
R. Holl	Kapitelautor
O. Kordonouri	diabetesDE/Kapitelautor
S. Müller	VDBD
A. Neu	Leitlinienkoordinator/Kapitelautor
M. Nothacker	AWMF/Moderation
K. Raile	Kapitelautor
R. Schweizer	DGKJ
S. von Sengbusch	DGKED/Kapitelautor
R. Stachow	DG Rehabilitation und Prävention/Kapitelautor
S. Wiegand	AG Adipositas im Kindesalter
R. Ziegler	DDG-Vorstand/Sprecher AGPD/Kapitelautor

Im Rahmen der Konsensus-Konferenz erfolgte die strukturierte Konsensfindung wie folgt:

1. Präsentation der zu konsentierenden Inhalte mit Gelegenheit zu Rückfragen, zu methodischem Vorgehen oder inhaltlichem Verständnis.
2. Registrierung von Stellungnahmen im Umlaufverfahren durch die Moderatorin.

3. Aufnahme begründeter Alternativen.
4. Abstimmung ggf. des Erstentwurfs und der Alternativen.
5. Falls kein Konsens erreicht wurde, Feststellung von Diskussionspunkten mit Debatte.
6. Endgültige Abstimmung.

Folgende Empfehlungen wurden neu gefasst und im Rahmen der Konsensus-Konferenz abgestimmt:

4.4, 4.19, 4.20, 4.25, 4.26, 4.27, 4.29, 4.30, 4.32, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.8, 9.3, 9.4, 9.7, 9.9, 9.11, 9.12, 9.14.

Die abschließende redaktionelle Bearbeitung erfolgte durch Frau Andrea Haring in Abstimmung mit dem Leitlinienkoordinator.

11.5 Redaktionelle Unabhängigkeit/Interessenskonflikte

Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation DDG. Die Arbeit der Experten erfolgte ehrenamtlich, lediglich Reisekosten für die Konsensuskonferenz wurden von der DDG erstattet. Alle Autoren haben etwaige Interessenskonflikte anhand eines Fragebogens der AWMF schriftlich offengelegt und zusätzlich im Rahmen der Konsensuskonferenz mündlich erläutert. Die Übersichtstabelle nach Vorgabe der AWMF ist nachfolgend dargestellt.

Im Rahmen der Konsensus-Konferenz wurde beschlossen, dass aufgrund der protektiven Faktoren vor Verzerrung (unabhängige Evidenzsuche und Bewertung, neutrale Moderation) sich keine Notwendigkeit für weitere Maßnahmen (z. B. Ausschluss von Abstimmungen zu bestimmten Themen) ergibt.

Die Finanzierung der systematischen Literaturrecherche erfolgte durch die DDG.

Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Andreas Neu Registernr: 057-016													
		T. Danne	A. Dost	M. Holder	R. Holl	B. Karges	O. Kordonouri	K. Lange	A. Neu	K. Raile	S. v. Sengbusch	R. Stachow	R. Ziegler
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	X	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	X

2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	x	-	x	-	-	x	-	x	x	x	-	x
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmitel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	x	-	-	x	-	k.A.	-	x	-	x	x	-
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	x	x	-	-	x	x	-	x	k.A.	x	x	x
8	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-
9	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	1)	2)	3)	4)	5)	1)	6)	7)	8)	9)	10)	11)

- 1) Stiftung Hannoversche Kinderheilanstalt, Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult
 - 2) Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena
 - 3) Klinikum Stuttgart, Olgahospital
 - 4) Universität Ulm
 - 5) RWTH Aachen, Universitätsklinikum /Bethlehem Krankenhaus Stolberg
 - 6) Medizinische Hochschule Hannover
 - 7) Universitätsklinikum Tübingen
 - 8) Charité Universitätsmedizin Berlin
 - 9) Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
 - 10) Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche der Dt. Rentenversicherung Nord
 - 11) selbstständig
- k.A. = keine Angabe

11.6 Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung der Leitlinie liegt in der Verantwortung der Herausgeber. Eine elektronische Version wird auf den Internetseiten der DDG und der AGPD sowie in den Leitliniendatenbanken der AWMF zur Verfügung stehen. Eine gedruckte Kurzfassung wird angestrebt. Darüber hinaus wird aufgrund der vorliegenden Version eine Praxisleitlinie erstellt werden und durch die DDG Verbreitung finden.

11.7 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 23. Oktober 2015. Somit ist die vorliegende Aktualisierung gültig bis zum 23. Oktober 2020. Ergebnis in diesem Zeitraum wissenschaftliche und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Herausgeber erstellt. Anfragen zum Inhalt der Leitlinie sowie Anregung und Kommentare sollten an den Leitlinienkoordinator gerichtet werden:

Prof. Dr. Andreas Neu
Schwerpunkteinrichtung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus
Univ.-Klinikum Tübingen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel. 07071-2983781
Fax 07071-295495
E-Mail: andreas.neu@med.uni-tuebingen.de

Interessenskonflikte und Literaturübersicht AWMF - LL 057 - 016

Stand 30.06.2015

Kapitel	Autor	Endversion	COI-Formular	Literaturübersicht
1	A. Neu	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 2 neue Zitate
2	A. Neu	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 6 neue Zitate
3	A. Neu	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 3 neue Zitate
4.1-3	R. Ziegler	liegt vor	liegt vor	liegt vor
4.4-5	T. Danne O. Kordonouri	liegt vor	liegt vor liegt vor	liegt vor
4.6	K. Lange	liegt vor	liegt vor	Kommentierung im Evidenzbericht liegt vor
4.7	T. Danne O. Kordonouri	liegt vor	liegt vor liegt vor	liegt vor
4.8	R. Stachow	liegt vor	liegt vor	liegt vor
4.9	R. Ziegler M. Holder S. v. Sengbusch	liegt vor	liegt vor liegt vor liegt vor	liegt vor
5	K. Lange	liegt vor	liegt vor	separate Übersicht erstellt von K. Lange
6	A. Neu	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 11 neue Zitate
7	R. Holl	liegt vor	liegt vor	liegt vor
8	B. Karges	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 12 neue Zitate; separate Auflistung liegt vor
9	K. Raile	liegt vor	liegt vor	liegt vor
10	A. Dost	liegt vor	liegt vor	keine systemat. Recherche / 2 neue Zitate

Anmerkung: Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die Kapitel 4, 5 und 7.

Zum Thema Diabetesschulung wurde von der kapitelverantwortlichen Autorin eine eigene Recherche durchgeführt. Verwendete Studien sind aus Kapazitätsgründen nicht in Evidenztabellen extrahiert worden.

Zum Thema Psychologische Interventionen wurde von der kapitelverantwortlichen Autorin eine eigene Recherche durchgeführt. Verwendete Studien sind aus Kapazitätsgründen nicht in Evidenztabellen extrahiert worden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung (gegebenenfalls deutsche Übersetzung)
µg	Mikrogramm
ABCC8-Gen	Genlokalisierung für den Sulphonylharnstoff-Rezeptor 1
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACR	Albumine-Creatinine-Ratio
ADA	American Diabetes Association
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AER	Albumin-Exkretions-Rate
AGA	Arbeitsgemeinschaft für Adipositas
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
AIHA	Autoimmune Hemolytic Anemia
Ak	Antikörper
ALAT	Alaninaminotransferase = Leberenzym
APS	Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen
APS	Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom
AT-1-Blocker	Angiotensin Typ 1 Rezeptor Blocker
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BABYDIAB	German BabyDiab Study (deutsche Baby-Diabetes Studie)
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BdKJ	Bund diabetischer Kinder und Jugendlicher
BG	Blutglukose
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	Body Mass Index Standard Deviation Score (standardisierter Body-Mass- Index)
BZ	Blutzucker
CFRD	Cystic Fibrose Related Diabetes (Diabetes bei cystischer Fibrose)
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CK	Creatinkinase
C-Peptid	Connecting Peptid (Verbindendes Peptid) = Teil des Proinsulins
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Injection (kontinuierliche subkutane Insulin Injektion) = Insulinpumpe
CT	Computertomographie
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DAISY	Diabetes Autoimmunity Study of the Young (Autoimmunitäts-Studie für Jugendliche mit Diabetes)
DCC-Trial	Diabetes Control And Complications Trial (Studie zur Kontrolle und Komplikationen von Diabetes)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEND	Diabetes Epilepsy and Neurological Delay (Genetisch bedingtes Syndrom mit Diabetes, Epilepsie und neurologischer Entwicklungsstörung)
DENIS	Deutsche Nicotinamide Intervention Study (deutsche Nikotinamid Interventions-Studie)

Abkürzung	Erläuterung (gegebenenfalls deutsche Übersetzung)
DEPS-R	Diabetes Eating Problem Survey-Revised
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
diab.	diabetisch
DiabetesDE	Diabetes Deutschland
DIAMYD	Diamyd®-Studie
DIPP	Diabetes Prediction and Prevention Project (Diabetes Prädiktions- und Präventions-Projekt)
DKA	Diabetische Ketoazidose
dl	Deziliter
DNSG	Diabetes And Nutrition Study Group (Studiengruppe Diabetes und Ernährung)
DPT-1	Diabetes Prevention Trial –Type 1 (Typ-1-Diabetes Präventionsstudie)
DPV	Diabetes Patientenverwaltung (Dokumentationssystem)
EASD	European Association for the Study of Diabetes (europäische Vereinigung für die Erforschung des Diabetes)
EDIC-Trial	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (Studie zur Epidemiologie von diabetesbezogenen Interventionen und Komplikationen) = Nachfolgestudie des DCC-Trials
EIF2AK3-Gen	Genort für Mutationen, die zu einem genetischen Syndrom mit Diabetes führen
EK	Evidenzklasse (Methodische Güte einer Studie nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ENDIT	European Nicotinamide Intervention Trial (europäische Nicotinamid- Interventionsstudie)
ES	Educational Support (Therapeutische Unterstützung bei der Erziehung)
ethn.	ethnisch(e)
fam.	familiär
FES	family environment scale (Familienbewertungsskala) = Skala zur Bewertung der sozialen Charakteristika und des Umfelds von Familien
FOXP3 -Gen	Genort für Mutationen die zu genetischen Syndromen mit Diabetes führen
FST-D	Familien –System-Therapie für Patienten mit Diabetes
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Thyroxin
g	Gramm
GAD	Glutamatdecarboxylase
GCK	Glukokinase
h	Hour (Stunde)
HbA1c	Glykolysiertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HHS	Hyperglykämisches Hyperosmolares Syndrom

Abkürzung	Erläuterung (gegebenenfalls deutsche Übersetzung)
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HNF	Hepatozyten-Nukleärer Faktor
HTA	Health Technology Assessment (Medizintechnik-Folgenabschätzung) = systematische Bewertung medizinischer Technologien, Prozeduren und Hilfsmittel, aber auch Organisationsstrukturen, in denen medizinische Leistungen erbracht werden
I.E.	Internationale Einheit(en)
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IA2	Thyrosinphosphatase IA2 Antikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
INS	Insulin(gen)
IPEX-Syndrom	Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (X-chromosomal vererbtes Syndrom mit Enteropathie, Polyendokrinopathie und Immundysregulation)
IPF-1-Gen	Insulin Promotor Faktor-1-Gen = Genort für Mutationen, die zu MODY 4 Diabetes führen
IRMA	Intraretinale Mikrovaskuläre Anomalie
ISPAD	International Society for Padiatric and Adolescent Diabetes (internationale Gesellschaft für Diabetes im Kindes- und Jugendalter)
ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura
J	Jahre
k.A.	keine Angaben
kcal	Kilocalories (Kilokalorien)
KCNJ11	einwärts gerichteter Kaliumkanal, Subfamilie J, Nummer 11
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Kir6.2	Genlokalisierung für KCNJ11
KJHG	Kinder- und Jugendhilfegesetz
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niedriger Dichte)
LGS	Low-Glucose-Suspend
m ²	Quadratmeter
max.	maximal
mg	Milligramm
Mikro	Mikroalbuminurie
mind.	mindestens
mittl.	mittler(e/s)
MJ	Megajoule

Abkürzung	Erläuterung (gegebenenfalls deutsche Übersetzung)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule = Maß zur Messung des Blutdrucks
mmol	Millimol
Mo	Monat(e)
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Erwachsenendiabetes bei Jugendlichen) = monogenetisch bedingter Diabetes
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Number (Anzahl)
NaCl	Natriumchlorid
NDM	Neonataler Diabetes Mellitus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NYHA	New York Heart Association = Klassifikationssystem der New York Heart Association für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz
OGTT	Orales Glukosetoleranztest
p	p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeit, statistische Angabe
PAL-Wert	Physical Activity Level (Wert zur Messung des körperlichen Leistungsumsatzes)
Pat.	Patient(en)
pCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
pH	potentia Hydrogenii (Wirksamkeit des Wasserstoffs) = negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität, Maß für Säure eines Mediums
PLGM	Predictive Low-Glucose-Management
PNDM	Permanenter Neonataler Diabetes mellitus
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Riva Rocci = arterieller Blutdruck gemessen nach der Methode von Riva Rocci
s.c.	subcutan
SC	Standard Care (Standardbehandlung)
SEARCH	Search for diabetes in the youth study (Studien zur Identifizierung von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen)
SGB	Strafgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegue Guidelines Network
sign.	signifikant(e)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer)
STIKO	Ständige Impfkommision der Bundesrepublik Deutschland
SuP	Sensorunterstützte Insulinpumpentherapie
SUR 1	Sulphonyl-Urea-Receptor 1 (Sufonlyharnstoffrezeptor 1)
SuT	Sensorunterstützte Insulintherapie
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin

Abkürzung	Erläuterung (gegebenenfalls deutsche Übersetzung)
tägl.	täglich
Tg-Ak	Thyreoglobulin Antikörper
TNDM	Transienter Neonataler Diabetes Mellitus
TPO-Ak	Thyroid Peroxidase Antikörper
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TRIGR	Trial to Reduce IDDM in the Genetically at the Risk (Studie zur Reduktion von Diabetes mellitus durch Immundefizienz bei genetischem Risiko)
TSH	Thyroides stimulierendes Hormon/Thyrotropin
U	Unit (Einheit)
UK	United Kingdom
v.a.	vor allem
vs	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
Z. n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZnT8	Zink-Transporter 8

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfohlene Orientierungswerte zur Blutglukosekontrolle	17
Tabelle 2: Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen	37
Tabelle 3: Initialschulung nach Manifestation für Eltern/entsprechend für Jugendliche	44
Tabelle 4: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern.....	44
Tabelle 5: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern.....	45
Tabelle 6: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen	45
Tabelle 7: Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche.....	45
Tabelle 8: Initialschulung nach Manifestation für ca. 6-12jährige Kinder	46
Tabelle 9: Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose	64
Tabelle 10: Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem	67
Tabelle 11: Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen	83
Tabelle 12: Metformin: Nebenwirkungen.....	93
Tabelle 13: Metformin: Kontraindikationen.....	94
Tabelle 14: Die häufigsten MODY Formen und ihre klinischen Charakteristika.....	99
Tabelle 15: Neonataler Diabetes – diagnostisches Vorgehen	102
Tabelle 16: Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre	105
Tabelle 17: Empfohlene Zufuhr essentieller Fettsäuren bis 4 Jahre	105
Tabelle 18: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre	106
Tabelle 19: Grenzwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen.....	109
Tabelle 20: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen	113
Tabelle 21: Protokoll zur Umstellung auf Sulfonylharnstoffe bei PNDM	114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis	86
Abbildung 2: Behandlungsschema für Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.....	95
Abbildung 3: Perzentilen für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen.....	107

Literatur

1. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Clinical Practice Guideline., Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, Md (1992)
2. Ahern JA, Ramchandani N, Cooper J, Himmel A, Silver D, Tamborlane WV. Using a primary nurse manager to implement DCCT recommendations in a large pediatric program. *Diabetes Educ* 2000; 26:990-4, EK III
3. Al Hanshi S., Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:137-40, EK III
4. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27:1798-811, EK IV
5. Ambrosino JM, Fennie K, Whittemore R, Jaser S, Dowd MF, Grey M. Short-term effects of coping skills training in school-age children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:74-82, EK Ib
6. American Diabetes Association (ADA). Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2194-7, EK IV
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1:S13-S61, EK IV
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Section 11: Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2015; 38:S70-S76, EK IV
9. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25:1117-22, EK III
10. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29:2660-3, EK III
11. Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130:257-65, EK III
12. Anderson BJ, Brackett J, Ho J, Laffel LM. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management. Impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes Care* 1999; 22:713-21, EK IIb
13. Anderson RM, Funnell MM, Butler PM, Arnold MS, Fitzgerald JT, Feste CC. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18:943-9, EK Ib
14. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR. Effects of

- comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 2003; 289:2083-93, EK Ib
15. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA): Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Evidenzbasierte Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen, AGA, Ulm (2008) EK IV
 16. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie. Untersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen an Augen, Nieren und Nerven bei pädiatrischen Diabetespatienten. Diabet Inform 1998; 20:124-7
 17. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie: Stellungnahme zur Notwendigkeit eines Kinderpsychologen in der Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus, 20 ed., AGPD, (1999)
 18. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Kinder mit Diabetes im Kindergarten. Informationen für Erzieherinnen und Erzieher in Kindergärten. <http://www.diabetes-kinder.de>, 2009, EK IV
 19. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Kinder mit Diabetes in der Schule. Informationen für Lehrerinnen und Lehrer. <http://www.diabetes-kinder.de>, 2010, EK IV
 20. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD): Kosten der ambulanten Langzeitbetreuung, (1999) EK IV
 21. Astrup A, Ryan L, Grunwald GK, Storgaard M, Saris W, Melanson E, Hill JO. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. Br J Nutr 2000; 83 Suppl 1:S25-S32, EK Ia
 22. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005a, EK IV
 23. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005b, EK IV
 24. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005, EK Ib
 25. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005, EK IIb-III
 26. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005, EK III
 27. Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents., 2005, EK III/IV

28. Babcock DS. Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. *Pediatr Radiol* 2006; 36:299-308, quiz, EK IV
29. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, guilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355:456-66, EK III
30. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:1-5, EK III
31. Badenhoop K, Kordonouri O, Machicao F: Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY, DDG, (2008) EK IV
32. Baechle C, Castillo K, Strassburger K, Stahl-Pehe A, Meissner T, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Is disordered eating behavior more prevalent in adolescents with early-onset type 1 diabetes than in their representative peers? *Int J Eat Disord* 2014; 47:342-52, EK IIb
33. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014; 14:70, EK Ib
34. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:88-102, EK Ib
35. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:88-102, EK IV
36. Banks CJ, Furyk JS. Review article: hypertonic saline use in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2008; 20:294-305, EK III
37. Barlow JH, Ellard DR. Psycho-educational interventions for children with chronic disease, parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev* 2004; 30:637-45, EK Ib
38. Barnard K, Thomas S, Royle P, Noyes K, Waugh N. Fear of hypoglycaemia in parents of young children with type 1 diabetes: a systematic review. *BMC Pediatr* 2010; 10:50, EK Ia
39. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, Aye T, Buckingham B, Mauras N, White NH, Fox LA, Tansey M, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:332-40, EK III
40. Battaglia D, Lin YW, Brogna C, Crino A, Grasso V, Mozzi AF, Russo L, Spera S, Colombo C, Ricci S, Nichols CG, Mercuri E, Barbetti F. Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:656-60
41. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schutz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55:3155-62, EK Ib

42. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:795-800, EK Ib
43. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3). *Pediatrics* 2014; 133:e775-e779
44. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:133-40
45. Berg CA, Schindler I, Maharajh S. Adolescents' and mothers' perceptions of the cognitive and relational functions of collaboration and adjustment in dealing with type 1 diabetes. *J Fam Psychol* 2008; 22:865-74, EK III
46. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224-32, EK Ib
47. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:311-20, EK Ib
48. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Sondergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:27-33
49. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76-131, EK Ib-IV
50. Bitsko MJ, Bean MK, Bart S, Foster RH, Thacker L, Francis GL. Psychological treatment improves hemoglobin A1c outcomes in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings* 2013; 20:333-42, EK III
51. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, Tamborlane WV, Schatz DA, Block JM, Litton JC, Raman V, Foster NC, Kollman CR, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, Dimeglio LA. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:564-72, EK Ib
52. Blank W, Braun B. Sonografie der Schilddrüse - Teil 2: Schilddrüsenentzündungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Interventionen. *Ultraschall Med* 2008; 29:128-49, EK IV
53. Blankfield AJ, Holahan B. Family support, coping strategies and depressive symptoms among mothers of children with diabetes. *J Fam Psychol* 1996; 10:173-9, EK III
54. Bläsig S, Remus K, Danne T, Lange K. 'Fit for school': evaluation of a training course for 5-6 year old children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:72, EK III
55. Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, Brothers M, Nechemias C, Bookman J, Faerman D, Ginsberg-Fellner F, Rayfield E, Brown WV. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes Care* 1987; 10:263-72, EK Ib

56. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, Viscardi M, Chiumello G, Meschi F, Barbetti F. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care* 2009; 32:123-5
57. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, Holl RW. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160:900-3
58. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Dechaume A, Huyvaert M, Montagne L, Marre M, Balkau B, Fajardy I, Vambergue A, Vatin V, Delplanque J, Le GD, De GF, Lecoœur C, Sand O, Vaxillaire M, Froguel P. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One* 2012a; 7:e37423
59. Bonnefond A, Sand O, Guerin B, Durand E, De GF, Huyvaert M, Rachdi L, Kerr-Conte J, Pattou F, Vaxillaire M, Polak M, Scharfmann R, Czernichow P, Froguel P. GATA6 inactivating mutations are associated with heart defects and, inconsistently, with pancreatic agenesis and diabetes. *Diabetologia* 2012b; 55:2845-7
60. Bornet F, Haardt MJ, Costagliola D, Blayo A, Slama G. Sucrose or honey at breakfast have no additional acute hyperglycaemic effect over an isoglucidic amount of bread in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1985; 28:213-7, EK Ib
61. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J* 2006; 23:183-5, EK III
62. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26:2261-7, EK Ia
63. Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, Silink M, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:401-7, EK IV
64. Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, Silink M, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:401-7
65. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11:182-7, EK III
66. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1956-60, EK III
67. Buckingham BA, Cameron F, Calhoun P, Maahs DM, Wilson DM, Chase HP, Bequette BW, Lum J, Sibayan J, Beck RW, Kollman C. Outpatient safety assessment of an in-home predictive low-glucose suspend system with type 1 diabetes subjects at elevated risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:622-7, EK Ib
68. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsames Rahmenkonzept der Gesetzlichen Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung für die Durchführung stationärer medizinischer Leistungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche. http://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/publikationen/arbeitsmaterialien/downloads/Gemeinsames_Rahmenkonzept.pdf, 2008
69. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung

- (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung, 1. Auflage. Version 3. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000143>, 2012, EK IV
70. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000061>, 2010
71. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, Allochis G, Baldelli R, Esposito S, Bona G, Aimaretti G. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71:346-50, EK III
72. Cameron FJ, Amin R, de BC, Codner E, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. Pediatr Diabetes 2014; 15:245-56, EK III
73. Cameron FJ, de BC, Aanstoot HJ, Hoey H, Lange K, Castano L, Mortensen HB. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. Pediatr Diabetes 2013; 14:473-80, EK III
74. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Finney K, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. Diabetes Care 2014; 37:1554-62, EK IIb
75. Cameron FJ, Skinner TC, de Beaufort CE, Hoey H, Swift PG, Aanstoot H, Aman J, Martul P, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njolstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE. Are family factors universally related to metabolic outcomes in adolescents with Type 1 diabetes? Diabet Med 2008; 25:463-8, EK III
76. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2013; 37:S1-S212, EK IV
77. Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, Ivarsson SA. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-antigliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. Pediatrics 1999; 103:1248-52, EK III
78. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Lefebvre PJ. Anti-oxidants show an anti-hypertensive effect in diabetic and hypertensive subjects. Clin Sci (Lond) 1991; 81:739-42, EK Ib
79. Chan NN, Brain HP, Feher MD. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? Diabet Med 1999; 16:273-81, EK IIa
80. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342:1392-8, EK Ib
81. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, Hood K, Cannings-John RL, Rogers C, Gregory JW. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. Diabetes Care 2007; 30:1390-5, EK Ib

82. Chetty VT, Almulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81:79-87, EK Ia
83. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, Jenkins AJ, Tikellis G, Wong TY. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1842-6, EK IIb
84. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034-54
85. Christiansen E, Schnider S, Palmvig B, Tauber-Lassen E, Pedersen O. Intake of a diet high in trans monounsaturated fatty acids or saturated fatty acids. Effects on postprandial insulinemia and glycemia in obese patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20:881-7, EK Ib
86. Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. *J Pediatr Health Care* 2009; 23:173-9, EK 1a
87. Clar C, Waugh N, Thomas S. Routine hospital admission versus out-patient or home care in children at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004099, EK IIa-III
88. Clarke W, Deeb LC, Jameson P, Kaufman F, Klingensmith G, Schatz D, Silverstein JH, Siminerio LM. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2013; 36:S75-S79, EK IV
89. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008a; 9:165-74, EK IV
90. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008b; 9:165-74, EK IV
91. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:165-74, EK III
92. Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med* 2006; 24:297-301, EK III
93. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, Beccaria L, Monciotti C, Toni S, Pedersen O, Hansen T, Federici L, Pesavento R, Cadario F, Federici G, Ghirri P, Arvan P, Iafusco D, Barbetti F. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2008; 118:2148-56, EK III
94. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20:863-6, EK Ia

95. Colton P, Olmsted M, Daneman D, Rydall A, Rodin G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes: a case-controlled study. *Diabetes Care* 2004; 27:1654-9, EK III
96. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, Rodin GM. Depression, disturbed eating behavior, and metabolic control in teenage girls with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:372-6, EK III
97. Copeland PM, Anderson B. Diabetes mellitus and eating disorders. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 3:36-40, EK IV
98. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4:i-93, EK Ia
99. Couch R, Jetha M, Dryden DM: Diabetes education for children with type 1 diabetes mellitus and their families, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Rockville (MD) (2008) EK Ia
100. Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PG. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:255-62, EK IV
101. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, Cheung NW, Cameron FJ, Conn J, Jenkins AJ, Silink M, Australian Type Diabetes Guidelines Expert Advisory Group: National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults, Australian Government Department of Health and Ageing, Canberra (2011) EK IV
102. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344:283-7, EK III
103. d'Emden H, Holden L, McDermott B, Harris M, Gibbons K, Gledhill A, Cotterill A. Disturbed eating behaviours and thoughts in Australian adolescents with type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2013; 49:E317-E323, EK III
104. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2053-7, EK IIb
105. Danne T. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2014.
http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf, 2014, EK IIb
106. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2359-64, EK Ib
107. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:115-34, EK IV
108. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de BC, Bakker-van WW, van den BN, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C,

- Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51:1594-601, EK III
109. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2100-5, EK Ib
110. Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard L, Fjording MS, Kordonouri O. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:554-60, EK Ib
111. Danne T, Kordonouri O. Use of technology to potentially preserve C-Peptide in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7 Suppl 3:396-400, EK Ib
112. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997; 20:281-5, EK III
113. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Dorchy H, Garandeau P, Greene SA, Hoey H, Holl RW, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24:1342-7, EK III
114. Danne T, Philotheou A, Goldman D, Guo X, Ping L, Cali A, Johnston P. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14:593-601, EK1b
115. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J, Deiss D. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:278-85, EK IIa
116. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, Keenan B, Lee SW, Kaufman FR. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16:338-47, EK IIb
117. Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Hovener G. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994; 17:1390-6, EK III
118. Davis CL, Delamater AM, Shaw KH, La Greca AM, Eidson MS, Perez-Rodriguez JE, Nemery R. Parenting styles, regimen adherence, and glycemic control in 4- to 10-year-old children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001; 26:123-9, EK III
119. de Beaufort CE, Lange K, Swift PG, Aman J, Cameron F, Castano L, Dorchy H, Fisher LK, Hoey H, Kaprio E, Kocova M, Neu A, Njolstad PR, Phillip M, Schoenle E, Robert JJ, Urukami T, Vanelli M, Danne T, Barrett T, Chiarelli F, Aanstoot HJ, Mortensen HB. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment

- centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:422-8, EK IIb
120. de Man SA, Andre JL, Bachmann H, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, Lippert P, Hofman A. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9:109-14, EK IIb
121. de Weerd I, Visser AP, Kok GJ, de Weerd O, van der Veen EA. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med* 1991; 8:338-45, EK Ib
122. de Wit M., Winterdijk P, Aanstoot HJ, Anderson B, Danne T, Deeb L, Lange K, Nielsen AO, Skovlund S, Peyrot M, Snoek F. Assessing diabetes-related quality of life of youth with type 1 diabetes in routine clinical care: the MIND Youth Questionnaire (MY-Q). *Pediatr Diabetes* 2012; 13:638-46, EK IV
123. de Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnoot K, Houdijk MC, Gemke RJ, Snoek FJ. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1521-6, EK Ib
124. de Wit M, Pouwer F, Gemke RJ, Delemarre-van de Waal HA, Snoek FJ. Validation of the WHO-5 Well-Being Index in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2003-6, EK III
125. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality*. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:694-700, EK III
126. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, Kitson H, Perlman K, Spencer M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108:1175-9, EK Ib
127. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29:2730-2, EK Ib
128. Delamater AM, Bubb J, Davis SG, Smith JA, Schmidt L, White NH, Santiago JV. Randomized prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990; 13:492-8, EK Ib
129. Delamater AM, de WM, McDarby V, Malik J, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:232-44, EK IV
130. Delamater AM, Jacobson AM, Anderson B, Cox D, Fisher L, Lustman P, Rubin R, Wysocki T. Psychosocial therapies in diabetes: report of the Psychosocial Therapies Working Group. *Diabetes Care* 2001; 24:1286-92, EK Ia
131. Delamater AM, Shaw KH, Applegate EB, Pratt IA, Eidson M, Lancelotta GX, Gonzalez-Mendoza L, Richton S. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:700-5, EK III
132. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, Malik J, Acerini CL. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15:232-44

133. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), eds.: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2. Auflage ed., Bonn (2015) EK IV
134. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Neuer Umschau Buchverl., Neustadt/Weinstraße (2008) EK IV
135. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen. Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie (S3). Langfassung, Stand: 01.07.2013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-043l_S3_Depressive_St%C3%B6rungen_bei_Kindern_Jugendlichen_2013-07.pdf, 2013, EK IV
136. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Rehabilitation und Prävention. Leitlinie Rehabilitation Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/070-003k_S2_Diabetes_mellitus_stationaere_Rehabilitation.pdf, 2007
137. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000239>, 2009, EK IV
138. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertoniegesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, DHL, Heidelberg (2008)
139. Deutsche Rentenversicherung Bund: Rahmenkonzept zur medizinischen Rehabilitation in der gesetzlichen Rentenversicherung, 3rd ed., Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin (2009)
140. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Am J Med 1991; 90:450-9, EK III
141. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr 1994; 125:177-88, EK Ib
142. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995; 44:968-83, EK Ib
143. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996; 45:1289-98
144. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002; 346:1685-91, EK Ib
145. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. Arch Dis Child 2002; 87:430-1

146. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ* 1989; 298:227-30, EK Ib
147. Doherty FM, Calam R, Sanders MR. Positive parenting program (triple P) for families of adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial of self-directed teen triple P. *J Pediatr Psychol* 2013; 38:846-58, EK Ib
148. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, hl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70, EK III
149. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, hl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70, EK Ib
150. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, hl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70, EK IV
151. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, hl-Jorgensen K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:163-70
152. Donaghue KC, Craig ME, Chan AK, Fairchild JM, Cusumano JM, Verge CF, Crock PA, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22:711-8, EK IIb-III
153. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:257-69, EK IV
154. Doolan A, Donaghue K, Fairchild J, Wong M, Williams AJ. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:806-9, EK IIa
155. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, Kreuder J, Holl RW. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:720-5
156. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JL. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89:188-94, EK IV
157. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49:2002-9, EK II
158. Edghill E, ., Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, Shepherd MH, Hussain K, Kapoor RR, Malecki M, MacDonald MJ, Stoy J, Steiner DF, Philipson LH, Bell GI, Hattersley AT, Ellard S. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a

- rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* 2008; 57:1034-42, EK III
159. Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008; 25:755-7, EK III
160. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:15-20, EK III
161. Ehehalt S, Gauger N, Blumenstock G, Feldhahn L, Scheffner T, Schweizer R, Neu A. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:446-9
162. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51:546-53, EK III
163. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, Patch AM, Harries LW, Parrish A, Edghill EL, Mackay DJ, Proks P, Shimomura K, Haberland H, Carson DJ, Shield JP, Hattersley AT, Ashcroft FM. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007; 81:375-82
164. Ellert U, Brettschneider AK, Ravens-Sieberger U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57:798-806, EK IIb
165. Ellis D, Naar-King S, Templin T, Frey M, Cunningham P, Sheidow A, Cakan N, Idalski A. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months. *Diabetes Care* 2008; 31:1746-7, EK Ib
166. Ellis DA, Naar-King S, Chen X, Moltz K, Cunningham PB, Idalski-Carcone A. Multisystemic therapy compared to telephone support for youth with poorly controlled diabetes: findings from a randomized controlled trial. *Ann Behav Med* 2012; 44:207-15, EK Ib
167. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004; 52:97-105, EK Ib
168. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, Silink M, Ong S, Ping YJ. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1013-20, EK III
169. Erhart M, Holling H, Bettge S, Ravens-Sieberger U, Schlack R. Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Risiken und Ressourcen für die psychische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:800-9, EK III
170. European Medicines Agency (EMA). Outcome of review of new safety data on insulin glargine.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf, 2013

171. European Society of Cardiology. Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. ESC Pocket Guideline. http://leitlinien.dgk.org/files/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf, 2013
172. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G. Type 2 diabetes in children. *BMJ* 2001; 322:377-8, EK III
173. Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Blaker H, Daum S, Keller R, Koletzko S, Laass M, Nothacker M, Roeb E, Schuppan D, Stallmach A. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52:711-43, EK IV
174. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991; 34:164-70
175. Fendler W, Baranowska AI, Mianowska B, Szadkowska A, Mlynarski W. Three-year comparison of subcutaneous insulin pump treatment with multi-daily injections on HbA1c, its variability and hospital burden of children with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2012; 49:363-70, EK IIb
176. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, Finkelstein DM, Ignatowska-Switalska H, Gaciong Z, Cupples LA, Aschengrau A, Warram JH, Krolewski AS. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:461-9, EK IIb
177. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: an approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:142-9, EK III
178. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49:1190-7, EK IIb-III
179. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, Shield JP, Temple K, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56:1930-7, EK IIb-III
180. Forsander G, Persson B, Sundelin J, Berglund E, Snellman K, Hellstrom R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998; 87:857-64, EK III
181. Forsander GA, Sundelin J, Persson B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2000; 89:1462-8, EK IIa
182. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87-90, EK III

183. Fröhlich C, Hermann T, Koch S, Regling B, Schiel R, Stachow R, Holl R. Indikationen für eine stationäre Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes - eine bundesweite "DPV-Wiss"-Analyse. *Diabet Stoffw* 2008;93, EK III
184. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, Schober E, Grabert M, Holl RW. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:546-53, EK III
185. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Pozza SB, Holl RW. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158:589-93, EK III
186. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. 21 Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617-22
187. Gage H, Hampson S, Skinner TC, Hart J, Storey L, Foxcroft D, Kimber A, Cradock S, McEvilly EA. Educational and psychosocial programmes for adolescents with diabetes: approaches, outcomes and cost-effectiveness. *Patient Educ Couns* 2004; 53:333-46, EK Ib
188. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363:925-31, EK Ib
189. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44:3-15, EK IIb
190. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:577S-82S, EK Ia
191. Garin I, Edghill EL, Akerman I, Rubio-Cabezas O, Rica I, Locke JM, Maestro MA, Alshaikh A, Bundak R, del CG, Deeb A, Deiss D, Fernandez JM, Godbole K, Hussain K, O'Connell M, Klupa T, Kolouskova S, Mohsin F, Perlman K, Sumnik Z, Rial JM, Ugarte E, Vasanthi T, Johnstone K, Flanagan SE, Martinez R, Castano C, Patch AM, Fernandez-Rebollo E, Raile K, Morgan N, Harries LW, Castano L, Ellard S, Ferrer J, Perez de NG, Hattersley AT. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:3105-10
192. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31:1892-7, EK Ib
193. Gayes LA, Steele RG. A meta-analysis of motivational interviewing interventions for pediatric health behavior change. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82:521-35, EK Ia
194. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-7
195. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Grobe H, Hofer SE, Krause U, Holl RW. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167:447-53, EK IIb-III

196. Gheissari A, Javanmard SH, Shirzadi R, Amini M, Khalili N. The effects of blocking Angiotensin receptors on early stages of diabetic nephropathy. *Int J Prev Med* 2012; 3:477-82
197. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, Riccardi G. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23:1461-6, EK Ib
198. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344:264-9, EK III
199. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:75-80, EK III
200. Glasgow RE, Fisher EB, Anderson BJ, LaGreca A, Marrero D, Johnson SB, Rubin RR, Cox DJ. Behavioral science in diabetes. Contributions and opportunities. *Diabetes Care* 1999; 22:832-43, EK Ia
201. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanne-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, Ellard S, Hattersley AT, Robert JJ. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:824-30
202. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:1838-49, EK III
203. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:415-9, EK IIb
204. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:233-40, EK Ia
205. Gong M, Simaite D, Kuhnen P, Heldmann M, Spagnoli F, Blankenstein O, Hubner N, Hussain K, Raile K. Two novel GATA6 mutations cause childhood-onset diabetes mellitus, pancreas malformation and congenital heart disease. *Horm Res Paediatr* 2013; 79:250-6
206. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30:790-4, EK Ib
207. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69:115-21, EK III

208. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La GL, Gurwitz JH, Chan KA, Goodman MJ, Platt R. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292:2585-90, EK III
209. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, Zimmerman GJ. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31:41-8
210. Grey M, Boland EA, Davidson M, Li J, Tamborlane WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137:107-13, EK Ib
211. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1330-6, EK IIb
212. Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18:1330-6, EK III
213. Grey M, Whittemore R, Jaser S, Ambrosino J, Lindemann E, Liberti L, Northrup V, Dziura J. Effects of coping skills training in school-age children with type 1 diabetes. *Res Nurs Health* 2009; 32:405-18, EK Ib
214. Grey M, Whittemore R, Jeon S, Murphy K, Faulkner MS, Delamater A. Internet psycho-education programs improve outcomes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:2475-82, EK Ib
215. Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A, Schober E, Marg W, Kapellen TM, Haberland H, Raile K, Ellard S, Flanagan SE, Hattersley AT, Holl RW. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med* 2010; 27:709-12, EK III
216. Haas L, Maryniuk M, Beck J, Cox CE, Duker P, Edwards L, Fisher EB, Hanson L, Kent D, Kolb L, McLaughlin S, Orzech E, Piette JD, Rhinehart AS, Rothman R, Sklaroff S, Tomky D, Youssef G. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S144-S153, EK IV
217. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:1035-8, EK IIa
218. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, Kordonouri O, Raile K, Holl RW. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 2011; 54:1977-84
219. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, Kimber A, Shaw K, Walker J. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5:1-79, EK Ia
220. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:25-31, EK III
221. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden--a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24:1080-5, EK III
222. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013; 15:e175, EK Ib

- 223. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjorn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years follow-up. *Diabetes Care* 2006; 29:2452-6, EK IIa
- 224. Harris MA, Freeman KA, Beers M. Family therapy for adolescents with poorly controlled diabetes: initial test of clinical significance. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:1097-107, EK IIb
- 225. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:352-60, EK IV
- 226. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med* 2010; 27:72-8, EK IIb
- 227. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Rokne B, Graue M. Perceived family burden and emotional distress: similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:107-14, EK IIb
- 228. Hecker W, Bartus B, Heinze E, Holl RW. Stoffwechseleinstellung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen deutscher und ausländischer Herkunft. *Diabet Stoffw* 1998; 5:177-80, EK III
- 229. Hecker W, Grabert M, Holl RW. Quality of paediatric IDDM care in Germany: a multicentre analysis. German Paediatric Diabetology Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:31-8, EK III
- 230. Helgeson VS, Reynolds KA, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Relations of behavioral autonomy to health outcomes among emerging adults with and without type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2014; 39:1126-37, EK III
- 231. Helgeson VS, Siminerio L, Escobar O, Becker D. Predictors of metabolic control among adolescents with diabetes: a 4-year longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:254-70, EK III
- 232. Helgeson VS, Snyder PR, Escobar O, Siminerio L, Becker D. Comparison of adolescents with and without diabetes on indices of psychosocial functioning for three years. *J Pediatr Psychol* 2007; 32:794-806, EK IIb
- 233. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? *Diabetes Care* 2006; 29:982-7, EK III
- 234. Hellems MA, Clarke WL. Safe at school: a Virginia experience. *Diabetes Care* 2007; 30:1396-8, EK III
- 235. Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, Rosenbauer J, Schutt M, Siegel E, Holl RW. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS One* 2014; 9:e91137

236. Herzer M, Hood KK. Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol* 2010; 35:415-25, EK III
237. Herzer M, Vesco A, Ingerski LM, Dolan LM, Hood KK. Explaining the family conflict-glycemic control link through psychological variables in adolescents with type 1 diabetes. *J Behav Med* 2011; 34:268-74, EK III
238. Hieftje K, Edelman EJ, Camenga DR, Fiellin LE. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2013; 167:574-80, EK Ia
239. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:1-19, EK III
240. Hilliard ME, Herzer M, Dolan LM, Hood KK. Psychological screening in adolescents with type 1 diabetes predicts outcomes one year later. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94:39-44, EK III
241. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-83, EK Ib
242. Hoey H. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 13:9-14, EK IIb
243. Holl RW, Grabert M: Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes - Entwicklungen der letzten 19 Jahre, In: Deutsche Diabetes-Hilfe, editor.: Gesundheitsbericht Diabetes 2015 (2015), S. 128-38, EK III
244. Holl RW, Grabert M, Heinze E, Sorgo W, Debatin KM. Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998a; 157:972-7, EK III
245. Holl RW, Heinze E. Dawn- oder Somogyi-Phänomen? Hohe morgendliche Nüchternblutzuckerwerte bei jugendlichen Typ-1-Diabetikern. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117:1503-7, EK III
246. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998b; 132:790-4, EK III
247. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1999; 22:1151-7, EK III
248. Holl RW, Wolf A, Heinze E, Teller WM. Nicht-immunologisch bedingte Formen des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145:159-76, EK III
249. Hölling H, Erhart M, Ravens-Sieberger U, Schlack R. Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und

- Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007a; 50:784-93, EK III
250. Hölling H, Schlack R. Essstörungen im Kindes- und Jugendalter. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007b; 50:794-9, EK III
251. Hölling H, Schlack R, Petermann F, Ravens-Sieberer U, Mauz E. Psychische Auffälligkeiten und psychosoziale Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland - Prävalenz und zeitliche Trends zu 2 Erhebungszeitpunkten (2003-2006 und 2009-2012). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57:807-19, EK IIb
252. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-89, EK Ib
253. Holmes CS, Chen R, Streisand R, Marschall DE, Souter S, Swift EE, Peterson CC. Predictors of youth diabetes care behaviors and metabolic control: a structural equation modeling approach. J Pediatr Psychol 2006; 31:770-84, EK III
254. Holterhus PM, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O, Holl R. Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Diabetes Care 2007; 30:568-73, EK IIb-III
255. Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schutz-Fuhrmann I, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Gough H, Castaneda J, de PS, Bolinder J. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. Acta Diabetol 2014; 51:845-51, EK Ib
256. Hood KK, Huestis S, Maher A, Butler D, Volkening L, Laffel LM. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes: association with diabetes-specific characteristics. Diabetes Care 2006; 29:1389-91, EK III
257. Hood KK, Rausch JR, Dolan LM. Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: rates, magnitude, and moderators of change. Pediatr Diabetes 2011; 12:718-23, EK III
258. Hood KK, Rohan JM, Peterson CM, Drotar D. Interventions with adherence-promoting components in pediatric type 1 diabetes: meta-analysis of their impact on glycemic control. Diabetes Care 2010; 33:1658-64, EK Ia
259. Horsch A, McManus F, Kennedy P, Edge J. Anxiety, depressive, and posttraumatic stress symptoms in mothers of children with type 1 diabetes. J Trauma Stress 2007; 20:881-91, EK III
260. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, Allen JM, Leelarathna L, El-Khairi R, Kumareswaran K, Caldwell K, Calhoun P, Kollman C, Murphy HR, Acerini CL, Wilinska ME, Nodale M, Dunger DB. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. Diabetes Care 2014; 37:1204-11, EK Ib
261. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1997; 65:1747-64, EK Ia

262. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003; 107:1852-7, EK III
263. Hürter A, Otten A: Familien mit diabetischen Kindern und Jugendlichen: Psychische und soziale Probleme und der Wunsch nach psychologischer Hilfe im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, In: Roth R, Borkenstein M, editors.: Psychosoziale Aspekte in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, Karger, Basel, (1991), S. 150-9, EK III
264. Hürter P, Bürger W, Schober E, Holl R, Klinghammer A. Qualitätssicherung in der Pädiatrischen Diabetologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143:1146-9, EK IV
265. Hürter P, von Schütz W, Lange K: Kinder und Jugendliche mit Diabetes. Medizinischer und psychologischer Ratgeber für Eltern, 3. Aufl. ed., Springer, Berlin (2012)
266. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60, EK IV
267. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, Booth A. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy--a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17:495-506, EK IIa
268. Icks A, Razum O, Rosenbauer J, Bachle C, Hungele A, Monkemoller K, Muller-Godeffroy E, Heidtmann B, Kapellen T, Scheuing N, Holl RW. Lower frequency of insulin pump treatment in children and adolescents of Turkish background with type 1 diabetes: analysis of 21,497 patients in Germany. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14:1105-9, EK IIb
269. Icks A, Rosenbauer J, Holl RW, Giani G. Increased hospitalization with longer distance from treatment centre in diabetic paediatric patients in Germany. *Diabetologia* 2001; 44:1068-9, EK IIb-III
270. Icks A, Rosenbauer J, Strassburger K, Grabert M, Giani G, Holl RW. Persistent social disparities in the risk of hospital admission of paediatric diabetic patients in Germany-prospective data from 1277 diabetic children and adolescents. *Diabet Med* 2007; 24:440-2, EK III
271. Ingerski LM, Laffel L, Drotar D, Repaske D, Hood KK. Correlates of glycemic control and quality of life outcomes in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:563-71, EK III
272. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0. Stand: 30.03.2007, IQWiG, Köln (2007)
273. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:1-290
274. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien DE, Sovik O, Joner G, Molven A, Njolstad PR. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2013; 56:1512-9

275. Jacobson AM, Hauser ST, Lavori P, Willett JB, Cole CF, Wolfsdorf JI, Dumont RH, Wertlieb D. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994; 56:401-9, EK III
276. Jacobson AM, Hauser ST, Willett J, Wolfsdorf JI, Herman L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 131:727-33, EK III
277. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842-52, EK Ib
278. Janner M, Knill SE, Diem P, Zuppinger KA, Mullis PE. Persistent microalbuminuria in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated to early rather than late puberty. Results of a prospective longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1994; 153:403-8, EK Ib
279. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:396-8, EK Ib
280. Jefferson IG, Swift PG, Skinner TC, Hood GK. Diabetes services in the UK: third national survey confirms continuing deficiencies. *Arch Dis Child* 2003; 88:53-6, EK III
281. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:941-51, Ia
282. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, Molnes J, Aerts J, Roque FS, Jonassen I, Levy S, Lima K, Knappskog PM, Bell GI, Molven A, Njolstad PR. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS One* 2012; 7:e38050
283. Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, Hughes DA, Smith C. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998; 78:518-23, EK III
284. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25:89-94, EK Ib
285. Kalk WJ, Osler C, Constable J, Kruger M, Panz V. Influence of dietary protein on glomerular filtration and urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:169-73, EK III
286. Kapellen T, Vogel C, Telleis D, Siekmeyer M, Kiess W. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120:273-6, EK III
287. Kapellen TM, Klinkert C, Heidtmann B, Jakisch B, Haberland H, Hofer SE, Holl RW. Insulin pump treatment in children and adolescents with type 1 diabetes: experiences of the German working group for insulin pump treatment in pediatric patients. *Postgrad Med* 2010; 122:98-105
288. Karges B, Muche R, Knerr I, Ertelt W, Wiesel T, Hub R, Neu A, Klinghammer A, Aufschild J, Rapp A, Schirbel A, Boehm BO, Debatin KM, Heinze E, Karges W.

- Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1647-52, EK Ib
289. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C, Bockmann A, Peters D, Muthé S, Neu A, Holl RW. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31 330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:341-50, EK III
290. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, Holl RW. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 2014; 11:e1001742, EK III
291. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1368S-73S, EK Ia
292. Katz ML, Volkening LK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM. Family-based psychoeducation and Care Ambassador intervention to improve glycemic control in youth with type 1 diabetes: a randomized trial. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:142-50, EK Ib
293. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane MA, Edge JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86:204-5, EK IV
294. Kellner M, Danne T. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabet Stoffw* 2010; 5:S107-S108
295. Kellner M, Siegel E, (Hrsg.). Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabet Stoffw* 2014; 9:S95-S228
296. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:427-37, EK IIb-III
297. Kiess W, Bottner A, Raile K, Kapellen T, Müller G, Galler A, Paschke R, Wabitsch M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1:77-84, EK III
298. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1486-90, EK IIa
299. Kintzel R, Holl R, Haberland H, Grabert M, Dost A. Die diabetische Ketoazidose bei Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendalter in der Bundesrepublik. *Diab Stoffw* 2003; 12:8-12, EK IIb
300. Klupa T, Kowalska I, Wyka K, Skupien J, Patch AM, Flanagan SE, Noczynska A, Arciszewska M, Ellard S, Hattersley AT, Sieradzki J, Mlynarski W, Malecki MT. Mutations in the ABCC8 gene are associated with a variable clinical phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; EK III
301. Knerr I, Dost A, Lepler R, Raile K, Schober E, Rascher W, Holl RW. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: a multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes Care* 2008; 31:726-7, EK IIb-III
302. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403, EK Ib

303. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:343-50, EK III
304. Koletzko B, Broekaert I, Kreuder J, Cremer P, Schwab O: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen, APS, (2007)
305. Kongkaew C, Jampachaisri K, Chaturongkul CA, Scholfield CN. Depression and adherence to treatment in diabetic children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr* 2014; 173:203-12, EK Ia
306. Konrad K, Scheuing N, Badenhop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schofl C, Seufert J, Thon A, Holl RW. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:568-75
307. Konrad K, Thon A, Fritsch M, Frohlich-Reiterer E, Lilienthal E, Wudy SA, Holl RW. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013; 36:879-86, EK III
308. Kordonouri O, Biester T, Schnell K, Hartmann R, Tsioli C, Fath M, Datz N, Danne T. Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9:206-8, EK III
309. Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:31-3, EK IIb
310. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002a; 19:518-21, EK III
311. Kordonouri O, Hartmann R, Lauterborn R, Barnekow C, Hoeffe J, Deiss D. Age-specific advantages of continuous subcutaneous insulin infusion as compared with multiple daily injections in pediatric patients: one-year follow-up comparison by matched-pair analysis. *Diabetes Care* 2006; 29:133-4, EK IIa
312. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PS, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:270-8, EK IV
313. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Gruters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002b; 25:1346-50, EK III
314. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue K: Other complications and associated conditions, In: International Diabetes Federation (IDF), editor.: *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence* Brussels, (2011), S. 124-8, EK IV
315. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:171-6

316. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:171-6, EK IV
317. Korhonen T, Huttunen JK, Aro A, Hentinen M, Ihalainen O, Majander H, Siitonen O, Uusitupa M, Pyorala K. A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1983; 6:256-61, EK Ib
318. Koster JC, Cadario F, Peruzzi C, Colombo C, Nichols CG, Barbetti F. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1054-61, EK III
319. Kovacs M, Feinberg TL, Paulauskas S, Finkelstein R, Pollock M, Crouse-Novak M. Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1985; 106:827-34, EK III
320. Kovacs M, Ho V, Pollock MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder: a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995; 152:523-8, EK III
321. Kovacs M, Iyengar S, Goldston D, Obrosky DS, Stewart J, Marsh J. Psychological functioning among mothers of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58:189-95, EK III
322. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:807-18, EK III
323. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. *Diabet Stoffw* 2013a; 8:198-242, EK IV
324. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. *Diabet Stoffw* 2013b; 8:292-324, EK IV
325. Kurth BM, Schaffrath RA. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50:736-43, EK III
326. l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, Muller J, Wabitsch M, Widhalm K, Holl R. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16:1672-9, EK IIb-III
327. Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142:409-16, EK IIb
328. Laffel LM, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142:409-16, EK IIa

- 329. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23:278-84, EK Ib
- 330. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12:858-64, EK IV
- 331. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes* 1998; 47:980-4, EK Ib
- 332. Landolt MA, Ribi K, Laimbacher J, Vollrath M, Gnehm HE, Sennhauser FH. Posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2002; 27:647-52, EK III
- 333. Lange K, Burger W, Holl R, Hürter P, Sassmann H, von Schütz W, Danne T: Diabetes bei Jugendlichen: ein Schulungsprogramm, Kirchheim, Mainz (2009)
- 334. Lange K, Danne T, Kordonouri O, Berndt V, Müller B, Schwarz HP, Hesse V, Busse-Widmann P. Diabetesmanifestation im Kindesalter: Alltagsbelastungen und berufliche Entwicklung der Eltern. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:1130-4, EK III
- 335. Lange K, Hildebrandt S, Danne T. Diabetesversorgung in der Pädiatrie - Leitlinien und Realität. Ergebnisse zweier bundesweiter Umfragen von 1998 und 2003. *Dtsch Arztebl* 2007; 104:A-2121-26, EK III
- 336. Lange K, Hürter P. Effekte einer strukturierten Diabetesschulung für Jugendliche auf Stoffwechsel, Wissen, Wohlbefinden und Selbständigkeit - Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Diabet Stoffw* 1998; 7:62, EK Ib
- 337. Lange K, Kinderling S, Hürter P. Eine multizentrische Studie zur Prozess- und Ergebnisqualität eines strukturierten Schulungsprogramms. *Diabet Stoffw* 2001; 10:59-65, EK III
- 338. Lange K, Kleine T, Danne T. Initialschulung für Eltern von Kindern mit Diabetes: Aufwand und Effekte bei Kindern und Eltern. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136:1106-10, EK Ib
- 339. Lange K, Klotmann S, Sassmann H, Aschemeier B, Wintergerst E, Gerhardsson P, Kordonouri O, Szypowska A, Danne T. A pediatric diabetes toolbox for creating centres of reference. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:49-61, EK IV
- 340. Lange K, Matthaei S, Lueg A, Lutze B, Roelver KM. Life chances ("Lebenschancen") of young adults with onset of type 1 diabetes during Childhood. *Pediatric Diabetes* 2013; 14:35, EK Ib
- 341. Lange K, Remus K, Bläsing S, Lösch-Binder M, Neu A, von Schütz W: Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm, Kirchheim, Mainz (2013)
- 342. Lange K, Stachow U, Kurzinsky R, Holl R, Hürter P. Pädiatrische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. Eine bundesweite Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie in der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Diabet Stoffw* 2002; 11:14-22, EK III

- 343. Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014a; 15:77-85, EK IV
- 344. Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014b; 15 Suppl 20:77-85, EK IV
- 345. Lange K, von Schütz W, Neu A, Lösch-Binder M, Remus K, Bläsing S, Sassmann H: Diabetesschulung. Schulungsprogramme und Curricula für Kinder, Jugendliche mit Typ 1 Diabetes, deren Eltern und andere Betreuer, Pabst, Lengerich (2014)
- 346. Lango Allen H., Flanagan SE, Shaw-Smith C, De FE, Akerman I, Caswell R, Ferrer J, Hattersley AT, Ellard S. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 2012; 44:20-2
- 347. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiotz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83:72-7, EK IIb-III
- 348. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151:684-7, EK III
- 349. Laron Z, Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Mimouni M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979; 2:342-8, EK III
- 350. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jonsson B, Neiderud J, Jonsson B, Lernmark A, Ivarsson SA. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:354-9, EK IIb
- 351. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, Liese AD, Bell RA, Waitzfelder BE, McKeown RE. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 117:1348-58, EK IIb
- 352. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Williams DE, Ruggiero A, Liese AD, Bell RA, Waitzfelder BE, McKeown RE. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 117:1348-58, EK IV
- 353. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3:76-94, EK IV
- 354. Lehmkuhl HD, Storch EA, Cammarata C, Meyer K, Rahman O, Silverstein J, Malasanos T, Geffken G. Telehealth behavior therapy for the management of type 1 diabetes in adolescents. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4:199-208, EK Ib
- 355. Levene LS, McNally PG, Fraser RC, Lowy AGJ. What characteristics are associated with screening positive for microalbuminuria in patients with diabetes in the community? *Pract Diabet Int* 2004; 21:287-92, EK III
- 356. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:320-9, EK III

357. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3:B75-B80, EK III
358. Levy-Shraga Y, Elisha N, Ben-Ami M, Boyko V, Lerner-Geva L, Ziv T, Konvalina N, Cohen O, Pinhas-Hamiel O. Glycemic control and clinic attendance of emerging adults with type 1 diabetes at a transition care clinic. *Acta Diabetol* 2015; EK III
359. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7, EK IIa
360. Liberatore RR, Jr., Barbosa SF, Alkimin MG, Bellinati-Pires R, Florido MP, Isaac L, Kirschfink M, Grumach AS. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:206-12, EK III
361. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:235-43, EK IIb
362. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371:1972-82, EK III
363. Lindstrom C, Aman J, Norberg AL. Parental burnout in relation to sociodemographic, psychosocial and personality factors as well as disease duration and glycaemic control in children with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2011; 100:1011-7, EK III
364. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-9, EK Ib
365. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17:142-8, EK 1b
366. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, Bellanne-Chantelot C, Frongia AP, Toni S, Meschi F, Cerutti F, Barbetti F. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care* 2009; 32:1864-6
367. Lorini R, Scotta MS, Cortona L, Avanzini MA, Vitali L, De GC, Scaramuzza A, Severi F. Celiac disease and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complications* 1996; 10:154-9, EK III
368. Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14:292-304, EK IIb
369. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castano L, Greening J, Kordonouri O, Otonkoski T, Pozzilli P, Robert JJ, Veeze HJ, Palmer J, Samuelsson U, Elding LH, Aman J, Kardell G, Neiderud HJ, Lundstrom G, Albinsson E, Carlsson A, Nordvall M, Fors H, Arvidsson CG, Edvardson S, Hanas R, Larsson K, Rathsmann B, Forsgren H, Desaix H, Forsander G, Nilsson NO, Akesson CG, Keskinen P, Veijola R, Talvitie T, Raile K, Kapellen T, Burger W, Neu A, Engelsberger I, Heidtmann B, Bechtold S, Leslie D, Chiarelli F, Cicognani A, Chiumello G, Cerutti F, Zuccotti GV, Gomez GA, Rica I,

- Barrio R, Clemente M, Lopez Garcia MJ, Rodriguez M, Gonzalez I, Lopez JP, Oyarzabal M, Reeser HM, Nuboer R, Stouthart P, Bratina N, Bratanic N, de KM, Weill J, Ser N, Barat P, Bertrand AM, Carel JC, Reynaud R, Coutant R, Baron S. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366:433-42
370. Ludwig-Seibold CU, Holder M, Rami B, Raile K, Heidtmann B, Holl RW. Continuous glucose monitoring in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes mellitus: analysis from the prospective DPV diabetes documentation and quality management system from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:12-4
371. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:180-92, EK IV
372. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240-7, EK Ib
373. Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA, Chase HP, Hramiak I, Lum J, Cameron F, Bequette BW, Aye T, Paul T, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Kollman C, Beck RW. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37:1885-91, EK Ib
374. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, Miller KM, Heidtmann B, Dimeglio LA, Rami-Merhar B, Beck RW, Schober E, Tamborlane WV, Kapellen TM, Holl RW. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014; 57:1578-85, EK III
375. Mann JI, De L, I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:373-94
376. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:417-9, EK Ia
377. Margeirsdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008; 51:554-61, IIb-III
378. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, Antisdel JE, Anderson BJ, Laffel LM. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:495-500, EK III
379. Martin D, Lange K, Sima A, Kownatka D, Skovlund S, Danne T, Robert JJ. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 Suppl 16:20-8, EK IV
380. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W, Mauras N, White NH, Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss

- AL. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 63:343-53, EK III
381. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986; 29:640-3, EK III
382. Matthaai S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer C, Kloos T, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf, 2008
383. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, White NH, Weinzimer SA, Tamborlane W, Kollman C. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 2012; 35:204-10, EK Ib
384. McBroom LA, Enriquez M. Review of family-centered interventions to enhance the health outcomes of children with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2009; 35:428-38, EK Ia
385. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013; 50:403-15, EK III
386. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJ, Cooper MN, Jones TW, Davis EA, Hofer S, Fritsch M, Schober E, Svensson J, Almdal T, Young R, Warner JT, Delemer B, Souchon PF, Holl RW, Karges W, Kieninger DM, Tigas S, Bargiota A, Sampanis C, Cherubini V, Gesuita R, Strele I, Pildava S, Coppell KJ, Magee G, Cooper JG, Dinneen SF, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Gudbjornsdottir S, Veeze H, Aanstoot HJ, Khalangot M, Tamborlane WV, Miller KM. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison. *Diabet Med* 2015; 32:1036-50, EK Ib
387. Meltzer LJ, Johnson SB, Prine JM, Banks RA, Desrosiers PM, Silverstein JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:678-82, EK III
388. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1146-55, EK Ia
389. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:891-5, EK III
390. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013; 36:2009-14, EK III
391. Miller-Johnson S, Emery RE, Marvin RS, Clarke W, Lovinger R, Martin M. Parent-child relationships and the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62:603-10, EK III

392. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005103, Ia
393. Mlynarski W, Tarasov AI, Gach A, Girard CA, Pietrzak I, Zubcevic L, Kusmierek J, Klupa T, Malecki MT, Ashcroft FM. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:640-5, EK III
394. Mohn A, Di MS, Di LR, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19:70-3, EK IIa
395. Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G, Curro V, Cervoni M, Pozzilli P. Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:51-4, EK III
396. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 1992; 41:1035-41, EK IIb
397. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836-40
398. Mortensen HB, Hougaard P, Ibsen KK, Parving HH. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion rate in young Danish type 1 diabetic patients: comparison to non-diabetic children. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1994; 11:155-61, EK IIa
399. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000; 159:483-8, EK Ib
400. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiarelli F, Daneman D, Dinesen B, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PG, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15:752-9, EK III
401. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27:1541-6, EK IIb-III
402. Mulvaney SA, Rothman RL, Osborn CY, Lybarger C, Dietrich MS, Wallston KA. Self-management problem solving for adolescents with type 1 diabetes: intervention processes associated with an Internet program. *Patient Educ Couns* 2011; 85:140-2, EK IIb
403. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, Lybarger C, Dietrich MS. An internet-based program to improve self-management in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:602-4, EK IIb
404. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23:935-43, EK Ia

405. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23:935-43, EK Ib
406. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:200-13, EK IV
407. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J, White N. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1933-8, EK Ib
408. Naar-King S, Idalski A, Ellis D, Frey M, Templin T, Cunningham PB, Cakan N. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes: the mediating role of mental health symptoms. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:793-802, EK III
409. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:94-8, EK IIb-III
410. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garraalda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes--a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2009; 34:271-82, EK Ib
411. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45:503-8, EK Ia
412. Nakhla M, Daneman D, Frank M, Guttmann A. Translating transition: a critical review of the diabetes literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21:507-16, EK III
413. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168:999-1005, EK Ib
414. Nansel TR, Iannotti RJ, Liu A. Clinic-integrated behavioral intervention for families of youth with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Pediatrics* 2012; 129:e866-e873, EK Ib
415. Nansel TR, Iannotti RJ, Simons-Morton BG, Cox C, Plotnick LP, Clark LM, Zeitoff L. Diabetes personal trainer outcomes: short-term and 1-year outcomes of a diabetes personal trainer intervention among youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2471-7, EK IIb
416. Nansel TR, Iannotti RJ, Simons-Morton BG, Plotnick LP, Clark LM, Zeitoff L. Long-term maintenance of treatment outcomes: diabetes personal trainer intervention for youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:807-9, EK IIb
417. Nardi L, Zucchini S, D'Alberton F, Salardi S, Maltoni G, Bisacchi N, Elleri D, Cicognani A. Quality of life, psychological adjustment and metabolic control in youths with type 1 diabetes: a study with self- and parent-report questionnaires. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:496-503, EK III
418. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53, EK Ib

419. Neu A, Eehalt S, Bendas A, Rothe U, Kiess W, Holl RW, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. Incidence of childhood type 1 diabetes in Germany: a nationwide survey over a period of ten years. *Pediatric Diabetes* 2013; 14:119
420. Neu A, Eehalt S, Feldhahn LM, Kehrner M, Willasch AM, Hub R, Ranke MB. Diabeteshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - 20 Jahre Diabetes-Inzidenzregister Baden-Württemberg. *Diabetologie* 2008;309-13
421. Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 2001; 24:785-6, EK IIa
422. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Prevalence of type 2 diabetes and MODY in children and adolescents. A state-wide study in Baden-Wuerttemberg (Germany). *Pediatr Diabetes* 2005; 6:27-8, EK III
423. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32:1647-8, EK IIb
424. Neu A, Lange K, Löscher-Binder M, Ziegler R: Diabetes - na und? DVD mit drei Informationsfilmen für Lehrer/innen von Kindern mit Diabetes zum Einsatz im Unterricht, =Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Diabetologie (AGPD), (2011)
425. Neu A, Losch-Binder M, Eehalt S, Schweizer R, Hub R, Serra E. Follow-up of adolescents with diabetes after transition from paediatric to adult care: results of a 10-year prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118:353-5, EK III
426. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4:77-81, EK III
427. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath RA, Dortsch R, Kurth BM, Robert Koch Institut (RKI): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2. erweiterte Auflage, RKI, Berlin (2013)
428. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011; 127:e978-e988
429. Nichols PJ, Norris SL. A systematic literature review of the effectiveness of diabetes education of school personnel. *Diabetes Educ* 2002; 28:405-14, EK III
430. Nieuwesteeg A, Pouwer F, van der Kamp R, van BH, Aanstoot HJ, Hartman E. Quality of life of children with type 1 diabetes: a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8:434-43, EK III
431. Nimri R, Muller I, Atlas E, Miller S, Fogel A, Bratina N, Kordonouri O, Battelino T, Danne T, Phillip M. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014; 37:3025-32, EK Ib
432. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117:2126-31, EK IIb-III

- 433. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88:1184-93, EK IIb
- 434. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:83-91, EK III
- 435. Nordwall M, Hyllienmark L, Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:45-54, EK III
- 436. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003; 290:1713-20, EK III
- 437. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21:379-84, EK III
- 438. Northam EA, Matthews LK, Anderson PJ, Cameron FJ, Werther GA. Psychiatric morbidity and health outcome in Type 1 diabetes--perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005; 22:152-7, EK III
- 439. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with Type 1 diabetes--are they effective? *Diabet Med* 2006; 23:113-21, EK Ia-III
- 440. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90:515-9, EK III
- 441. O'Hayon BE, Cummings EA, Daneman D, Ossip MG, Lawson ML, Sochett EB. Does dietary protein intake correlate with markers suggestive of early diabetic nephropathy in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus? *Diabet Med* 2000; 17:708-12, EK III
- 442. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:338-44
- 443. Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:314-20
- 444. Olmsted MP, Daneman D, Rydall AC, Lawson ML, Rodin G. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002; 32:230-9, EK Ib
- 445. Overby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, hl-Jorgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; 50:2044-51, EK IIb
- 446. Overstreet S, Goins J, Chen RS, Holmes CS, Greer T, Dunlap WP, Frentz J. Family environment and the interrelation of family structure, child behavior, and metabolic control for children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1995; 20:435-47, EK IIa
- 447. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1

- diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2008; EK Ia
448. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M, Skorka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr* 2007; 96:881-4, EK IIb-III
449. Pattison HM, Moledina S, Barrett TG. The relationship between parental perceptions of diabetes and glycaemic control. *Arch Dis Child* 2006; 91:487-90, EK III
450. Pavlovic MD, Milenkovic T, Dinic M, Misovic M, Dakovic D, Todorovic S, Dakovic Z, Zecevi RD, Doder R. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1964-7, EK III
451. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467-77, EK III
452. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:543-5, EK III
453. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:87-95, EK III
454. Persson S, Dahlquist G, Gerdtham UG, Steen CK. Impact of childhood-onset type 1 diabetes on schooling: a population-based register study. *Diabetologia* 2013; 56:1254-62, EK IIb
455. Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, Mann JI. Sucrose in the diet of diabetic patients--just another carbohydrate? *Diabetologia* 1986; 29:216-20, EK Ib
456. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 2007; 30:2433-40, EK Ib
457. Peyrot M, Rubin RR. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30:464-7, EK Ib
458. Phillip M, Battelino T, Atlas E, Kordonouri O, Bratina N, Miller S, Biester T, Stefaniija MA, Muller I, Nimri R, Danne T. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368:824-33, EK Ib
459. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653-62
460. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:327-34

461. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, Virmani A, Luo X, Hallman M, Wolfsdorf J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:86-101, EK IV
462. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1337-44, EK Ia
463. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, Denzer C, Goldbeck L, Holl RW. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16:58-66, EK IIb
464. Polak M, Dechaume A, Cave H, Nimri R, Crosnier H, Sulmont V, de Kerdanet M, Scharfmann R, Lebenthal Y, Froguel P, Vaxillaire M. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group. *Diabetes* 2008; 57:1115-9, EK III
465. Povlsen L, Olsen B, Ladelund S. Diabetes in children and adolescents from ethnic minorities: barriers to education, treatment and good metabolic control. *J Adv Nurs* 2005; 50:576-82, EK III
466. Powers SW, Byars KC, Mitchell MJ, Patton SR, Standiford DA, Dolan LM. Parent report of mealtime behavior and parenting stress in young children with type 1 diabetes and in healthy control subjects. *Diabetes Care* 2002; 25:313-8, EK III
467. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M, Doughty I, Patel L, Amin R. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:12-7, EK III
468. Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, Cvijovic K, Kadrnka-Lovrencic M, Krzysnik C, Battelino T, . Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995; 32:121-4, EK III
469. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30:2523-8, EK IIb-III
470. Raile K, Klopocki E, Holder M, Wessel T, Galler A, Deiss D, Muller D, Riebel T, Horn D, Maringa M, Weber J, Ullmann R, Gruters A. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2658-64, EK IV
471. Raile K, O'Connell M, Galler A, Werther G, Kuhnen P, Krude H, Blankenstein O. Diabetes caused by insulin gene (INS) deletion: clinical characteristics of homozygous and heterozygous individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165:255-60
472. Raile K, Schober E, Konrad K, Thon A, Grulich-Henn J, Meissner T, Woffle J, Scheuing N, Holl RW. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med* 2015; 32:526-30

- 473. Rattay P, von der LE, Lampert T. Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Eineltern-, Stief- und Kernfamilien. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57:860-8, EK IIb
- 474. Reid GJ, Dubow EF, Carey TC, Dura JR. Contribution of coping to medical adjustment and treatment responsibility among children and adolescents with diabetes. J Dev Behav Pediatr 1994; 15:327-35, EK III
- 475. Reinehr T, Schober E, Roth CL, Wiegand S, Holl R. Type 2 diabetes in children and adolescents in a 2-year follow-up: insufficient adherence to diabetes centers. Horm Res 2008; 69:107-13, EK III
- 476. Reinehr T, Temmesfeld M, Kersting M, de SG, Toschke AM. Four-year follow-up of children and adolescents participating in an obesity intervention program. Int J Obes (Lond) 2007; 31:1074-7, EK III
- 477. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk Van JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review. Diabetes Care 2001; 24:1821-33, EK Ia
- 478. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz ID, Imperatore G, Williams D, Dolan LM, Dabelea D. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2008; 121:e1258-e1266, EK III
- 479. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:408-18
- 480. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2007; 8:408-18, EK IV
- 481. Reynolds KA, Helgeson VS. Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review. Ann Behav Med 2011; 42:29-41, EK Ib
- 482. Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, Genovese S, Mastranzo P, Mancini M. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. Diabetologia 1984; 26:116-21, EK Ib
- 483. Richter B, Neises G. 'Human' insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD003816, EK Ia
- 484. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. Pediatr Diabetes 2006; 7:60-70, EK IV
- 485. Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1998; 67:50-7, EK III
- 486. Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, Renard E, Sola-Gazagnes A, Penfornis A, Tubiana-Rufi N, Sulmont V, Catargi B, Lukas C, Radermecker RP, Thivolet C, Moreau F, Benhamou PY, Guerci B, Leguerrier AM, Millot L, Sachon C, Charpentier G, Hanaire H. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. Diabetes Care 2012; 35:965-71, EK Ib

- 487. Rivellese A, Riccardi G, Giacco A, Pacioni D, Genovese S, Mattioli PL, Mancini M. Effect of dietary fibre on glucose control and serum lipoproteins in diabetic patients. *Lancet* 1980; 2:447-50, EK Ib
- 488. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109-14, EK III
- 489. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:203-23, EK IV
- 490. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:27-34, EK Ib
- 491. Rohrer T, Stierkorb E, Grabert M, Holterhus PM, Kapellen T, Knerr I, Mix M, Holl RW. Delayed menarche in young German women with type 1 diabetes mellitus: recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr* 2008; 167:793-9
- 492. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90:860-7, EK III
- 493. Ronkainen MS, Hamalainen AM, Koskela P, Akerblom HK, Knip M. Pregnancy induces nonimmunoglobulin insulin-binding activity in both maternal and cord blood serum. *Clin Exp Immunol* 2001; 124:190-6, EK Ib
- 494. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bachle C, Gerstl EM, Kastendieck C, Hofer SE, Holl RW. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care* 2012; 35:80-6, EK III
- 495. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Familial risk Type 1 diabetes mellitus in preschool age. *Diabetologia* 2003; 46:A118, EK IIa
- 496. Rosenbauer J, Icks A, du Prel JB, Giani G. Populationsbasierte Daten zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 151:71, EK III
- 497. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002a; 15:1137-45, EK IIb
- 498. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002b; 15:1497-504, EK IIb
- 499. Rosenbauer J, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G. Hohe Prävalenz des Typ-1-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland (Abstract). *Kinder-Jugendmed* 2002; 2:A84, EK III
- 500. Rosenbauer J, Rothe U, Bendas A, Kiess W, Baechle C, Holl RW, Eehalt S, Neu A, in cooperation with the DIARY Group Baden-Wuerttemberg tCDRiStGPSUEatD-SI. National prevalence estimates of childhood type 1 diabetes in Germany. *Pediatric Diabetes* 2013; 14:119, EK III

501. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker DJ, Laporte RE, Libman I, Pietropaolo M, Dosch HM, Finberg L, Muir A, Tamborlane WV, Grey M, Silverstein JH, Malone JL. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:494-522, EK IV
502. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT. Permanent neonatal diabetes mellitus--the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest* 2011; 41:323-33
503. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997; 100:968-72, EK IIa
504. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344:3-10, EK Ib
505. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Sovik O, Njolstad PR. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53:2713-8, EK III
506. Saßmann H, Albrecht C, Busse-Widmann P, Hevelke LK, Kranz J, Markowitz JT, Marshall LF, Meurs S, de Soye IH, Lange K. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised: additional benefit of disease-specific screening in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; EK IIb
507. Sassmann H, Danne T, Landgraf R, Lange K. Jugendliche und junge Erwachsene mit Diabetes: Lebensqualität, Stoffwechseleinstellung und Zufriedenheit mit der Langzeitbetreuung von Teilnehmern des CAMP-D. *Diabet Stoffw* 2007; 2:69, EK III
508. Sassmann H, de HM, Danne T, Lange K. Reducing stress and supporting positive relations in families of young children with type 1 diabetes: a randomized controlled study for evaluating the effects of the DELFIN parenting program. *BMC Pediatr* 2012; 12:152, EK Ib
509. Saßmann H, Lange K: Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, In: Petrak F, Herpertz S, (Hrsg.), editors.: *Handbuch der Psychodiabetologie*, Springer, Berlin, (2013), EK IV
510. Schatz DA, Bingley PJ. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:619-22, EK Ib
511. Scherbaum W. Verlautbarung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Diabet Inform* 1998; 20:23, EK IV
512. Scheuing N, Bartus B, Berger G, Haberland H, Icks A, Knauth B, Nellen-Hellmuth N, Rosenbauer J, Teufel M, Holl RW. Clinical characteristics and outcome of 467 patients with a clinically recognized eating disorder identified among 52,215 patients with type 1 diabetes: a multicenter german/austrian study. *Diabetes Care* 2014; 37:1581-9, EK IIb

- 513. Schiaffini R, Patera PI, Bizzarri C, Ciampalini P, Cappa M. Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:572-7, EK Ib
- 514. Schlesinger DM, Holsclaw DS, Fyfe B. Generalized Atherosclerosis in an Adult with CF and Diabetes Mellitus. Eleventh Annual North American Cystic Fibrosis Conference 1997;365, EK III
- 515. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014; 13:80-5
- 516. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, Seewi O, Reinehr T. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005; 164:705-7, EK III
- 517. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW. Phenotypical aspects of Maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison to Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. Experience from a large multicenter data base. *Diabet Med* 2009; 26:466-73
- 518. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45:108-14, EK III
- 519. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, Neil A, Dunger DB. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22:495-502, EK III
- 520. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Konopelska BT, Dunger DB. Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24:555-60, EK III
- 521. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:357-63
- 522. Schwartz DD, Cline VD, Axelrad ME, Anderson BJ. Feasibility, acceptability, and predictive validity of a psychosocial screening program for children and youth newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:326-31, EK III
- 523. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, Moran A. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1056-61, EK III
- 524. Scott A, Whitcombe S, Bouchier D, Dunn P. Diabetes in children and young adults in Waikato Province, New Zealand: outcomes of care. *N Z Med J* 2004; 117:U1219, EK III
- 525. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developer's handbook. Quick reference guide., 2014
- 526. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care* 2001; 24:239-44, EK IIa

- 527. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, Chase HP. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9:421-8, EK IIb-III
- 528. Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, Greeley SA, Msall ME. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes Care* 2012; 35:2086-8
- 529. Shepherd M, Hattersley AT. 'I don't feel like a diabetic any more': the impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med* 2004; 4:144-7
- 530. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2:B21-B29
- 531. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Transl Res* 2007; 149:196-204, EK II
- 532. Shorer M, David R, Schoenberg-Taz M, Levavi-Lavi I, Phillip M, Meyerovitch J. Role of parenting style in achieving metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1735-7, EK III
- 533. Sideraviciute S, Gailiniene A, Visagurskiene K, Vizbaraite D. The effect of long-term swimming program on glycemia control in 14-19-year aged healthy girls and girls with type 1 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42:513-8, EK IIb
- 534. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003287, EK Ia
- 535. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212, EK IV
- 536. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212
- 537. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67:407-34
- 538. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:472-9, EK1b
- 539. Slama G, Haardt MJ, Jean-Joseph P, Costagliola D, Goicolea I, Bornet F, Elgrably F, Tchobrousky G. Sucrose taken during mixed meal has no additional hyperglycaemic action over isocaloric amounts of starch in well-controlled diabetics. *Lancet* 1984; 2:122-5, EK Ib

- 540. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, Flanagan SE, Jukema JW, Meiners LC, Bruining GJ, Hattersley AT, Hadders-Algra M. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med* 2008; 25:277-81, EK III
- 541. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:6-11, EK Ib
- 542. Smart CE, Annan F, Bruno LP, Higgins LA, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:135-53, EK IV
- 543. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, Orsini FM, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105:273-84
- 544. Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1998; 12:18-23, EK IIa
- 545. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:795-800, EK Ib
- 546. Sood ED, Pendley JS, Delamater AM, Rohan JM, Pulgaron ER, Drotar D. Mother-father informant discrepancies regarding diabetes management: associations with diabetes-specific family conflict and glycemic control. *Health Psychol* 2012; 31:571-9, EK III
- 547. Stachow R, Schiel R, Koch S, Fiedler S, Hermann T, Holl RW. Effekte der stationären Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ-1. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013a; 161:727-34, EK III
- 548. Stachow R, Schiel R, Koch S, Fiedler S, Hermann T, Holl RW. Langfristige Effekte der Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013b; 8:FV17, EK III
- 549. Stachow R, Schultz A, Kurzinsky U, Petermann F, Hampel P. Anti-Streß-Training für Kinder und Jugendliche mit Diabetes während der stationären Rehabilitation. *Kindheit Entwicklung* 2001; 10:226-39, EK III
- 550. Stachow R, Wolf J, Kromeyer-Hauschild K, Dost A, Wabitsch M, Grabert M, Holl RW. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Prävalenz und Einflussfaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 2003; 149:209-16, EK III
- 551. Stahl A, Strassburger K, Lange K, Bachle C, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Health-related quality of life among German youths with early-onset and long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1736-42, EK IIB
- 552. Stahl-Pehe A, Strassburger K, Castillo K, Bachle C, Holl RW, Lange K, Rosenbauer J. Quality of life in intensively treated youths with early-onset type 1 diabetes: a population-based survey. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:436-43, EK IIB
- 553. Stanger C, Ryan SR, Delhey LM, Thrailkill K, Li Z, Li Z, Budney AJ. A multicomponent motivational intervention to improve adherence among adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: a pilot study. *J Pediatr Psychol* 2013; 38:629-37, EK III

- 554. Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L, Javorkova J, Jancova E, Ciljakova M, Hlava P, Michalek J, Flanagan SE, Pearson E, Hattersley AT, Ellard S, Klimes I. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1276-82
- 555. Stoy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:15040-4, EK III
- 556. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Sovik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45:427-35, EK IIb
- 557. Sullivan-Bolyai S, Bova C, Lee M, Gruppuso PA. Mentoring fathers of children newly diagnosed with T1DM. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011; 36:224-31, EK IIb
- 558. Sullivan-Bolyai S, Deatrick J, Gruppuso P, Tamborlane W, Grey M. Constant vigilance: mothers' work parenting young children with type 1 diabetes. *J Pediatr Nurs* 2003; 18:21-9, EK III
- 559. Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002; 45:369-77, EK Ib
- 560. Sundelin J, Forsander G, Mattson SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85:49-55, EK III
- 561. Sundelin J, Forsander G, Mattson SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996; 85:49-55, EK IIb
- 562. Svensson J, Johannesen J, Mortensen HB, Nordly S. Improved metabolic outcome in a Danish diabetic paediatric population aged 0-18 yr: results from a nationwide continuous Registration. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:461-7, EK III
- 563. Svoren BM, Butler D, Levine BS, Anderson BJ, Laffel LM. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112:914-22, EK Ib
- 564. Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LM. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 2007; 150:279-85, EK IIa
- 565. Swift PG. Diabetes education. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:103-9, EK IV
- 566. Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE, Cameron FJ, Aman J, Aanstoot HJ, Castano L, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Hoey H, Kaprio EA, Kaufman F, Kocova M, Mortensen HB, Njolstad PR, Phillip M, Robertson KJ, Schoenle EJ, Urakami T, Vanelli M, Ackermann RW, Skovlund SE. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:271-8, EK III

- 567. Taha D, Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Type 2 diabetes mellitus in African-American adolescents: impaired beta-cell function in the face of severe insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19:135-42, EK Ib
- 568. Takii M, Uchigata Y, Komaki G, Nozaki T, Kawai H, Iwamoto Y, Kubo C. An integrated inpatient therapy for type 1 diabetic females with bulimia nervosa: a 3-year follow-up study. *J Psychosom Res* 2003; 55:349-56, EK III
- 569. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, Janz KF, Kollman C, Xing D, Ruedy KJ, Steffes MW, Borland TM, Singh RJ, Tamborlane WV. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:20-5, EK Ib
- 570. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49:1359-66, EK III
- 571. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39:872-5, EK IV
- 572. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, Tumini S, Ocampo Francisco AM, Kinduryte O, Danne T. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16:164-76, EK Ib
- 573. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99:1-11, EK Ia
- 574. Thompson SJ, Auslander WF, White NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:234-8, EK IIa
- 575. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:605-11, EK Ib
- 576. Thorpe CT, Fahey LE, Johnson H, Deshpande M, Thorpe JM, Fisher EB. Facilitating healthy coping in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 2013; 39:33-52, EK Ia
- 577. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, Wroblewski KE, Naylor RN, Philipson LH, Greeley SA. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia* 2015; 58:1430-5, EK III
- 578. Tiberg I, Katarina SC, Carlsson A, Hallstrom I. Children diagnosed with type 1 diabetes: a randomized controlled trial comparing hospital versus home-based care. *Acta Paediatr* 2012; 101:1069-73, EK Ib
- 579. Toeller M. (nach Mann et al. 2004) Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabet Stoffw* 2005; 14:75-94, EK Ia-IV
- 580. Toni S, Reali MF, Barni F, Lenzi L, Festini F. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed* 2006; 77 Suppl 1:34-40, EK IIa-III

581. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34:1211-3, EK III
582. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, Fox L, Janz KF, Ruedy KJ, Wilson D, Xing D, Weinzimer SA. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29:2200-4, EK Ib
583. Tsioulis E, Alexopoulos EC, Stefanaki C, Darviri C, Chrousos GP. Effects of diabetes-related family stress on glycemic control in young patients with type 1 diabetes: Systematic review. *Can Fam Physician* 2013; 59:143-9, EK Ib
584. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62:265-71, EK Ib
585. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50, EK Ib
586. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18:654-8, EK Ib
587. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998a; 352:854-65, EK Ib
588. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998b; 352:837-53, EK Ib
589. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998c; 317:703-13, EK Ib
590. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyoty H, Ilonen J. Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia* 2002; 45:531-4, EK Ib
591. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, Ring C, Sanchez J, Eidson M, Nemery R, Delamater AM. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:650-60, EK Ib
592. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros* 2008; 7:515-9, EK III
593. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat

- impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001; 44:312-9, EK Ib
594. Viklund G, Ortqvist E, Wikblad K. Assessment of an empowerment education programme. A randomized study in teenagers with diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:550-6, EK Ib
595. Viner RM, Christie D, Taylor V, Hey S. Motivational/solution-focused intervention improves HbA1c in adolescents with Type 1 diabetes: a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20:739-42, EK III
596. von Sengbusch S, Muller-Godeffroy E, Hager S, Reintjes R, Hiort O, Wagner V. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23:122-7, EK Ib
597. Wabitsch M, Hertrampf M, Mayer H, Heinze E. Glucosetoleranz und Insulinresistenz bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas. *Diabet Stoffw* 2002; Suppl 10:34, EK III
598. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial -- a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164:73-9, IIb-III
599. Wagner VM, Kremke B, Hiort O, Flanagan SE, Pearson ER. Transition from insulin to sulfonylurea in a child with diabetes due to a mutation in KCNJ11 encoding Kir6.2-- initial and long-term response to sulfonylurea therapy. *Eur J Pediatr* 2009; 168:359-61
600. Waldron S, Rurik I, Madacsy L, Donnasson-Eudes S, Rosu M, Skovlund SE, Pankowska E, Allgrove J. Good practice recommendations on paediatric training programmes for health care professionals in the EU. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 Suppl 16:29-38, EK IV
601. Wambach JA, Marshall BA, Koster JC, White NH, Nichols CG. Successful sulfonylurea treatment of an insulin-naïve neonate with diabetes mellitus due to a KCNJ11 mutation. *Pediatr Diabetes* 2010; 11:286-8
602. Wang YC, Stewart SM, Mackenzie M, Nakonezny PA, Edwards D, White PC. A randomized controlled trial comparing motivational interviewing in education to structured diabetes education in teens with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1741-3, EK Ib
603. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010-2, EK III
604. Watts GF, Gregory L, Naoumova R, Kubal C, Shaw KM. Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42:697-702, EK III
605. Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 Suppl 4:15-9, EK Ia-III
606. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, Wirtz P, Turek J, Ward J. Adolescent diabetes management and mismanagement. *Diabet Care* 1995; 18:77-82, EK III

- 607. Weitzel D, Obermann B, Rogge R. Tagesklinische Ersteinstellung des kindlichen und jugendlichen IDDM. *Diabet Stoffw* 1997; 6:110, EK IV
- 608. Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:870-80, EK Ib
- 609. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139:804-12, EK Ib
- 610. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707-15, EK Ib
- 611. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012; 38:562-79, EK Ib
- 612. Wiebe DJ, Berg CA, Korbel C, Palmer DL, Beveridge RM, Upchurch R, Lindsay R, Swinyard MT, Donaldson DL. Children's appraisals of maternal involvement in coping with diabetes: enhancing our understanding of adherence, metabolic control, and quality of life across adolescence. *J Pediatr Psychol* 2005; 30:167-78, EK III
- 613. Wisting L, Froisland DH, Skrivarhaug T, Dahl-Jorgensen K, Ro O. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013; 36:3382-7, EK III
- 614. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:28-43, EK IV
- 615. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:154-79, EK IV
- 616. Wood JR, Moreland EC, Volkering LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2355-60, EK IIb-III
- 617. World Health Organisation (WHO): Technical Report Series 916. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, WHO, Geneva (2003) EK IV
- 618. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995-2007, EK Ib
- 619. Wysocki T, Greco P, Harris MA, Bubb J, White NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes: maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001; 24:441-6, EK IIa
- 620. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, Mertlich D, Lochrie AS, Mauras N, White NH. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes: maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007; 30:555-60, EK Ib

- 621. Wysocki T, Harris MA, Buckloh LM, Mertlich D, Lochrie AS, Taylor A, Sadler M, White NH. Randomized, controlled trial of Behavioral Family Systems Therapy for Diabetes: maintenance and generalization of effects on parent-adolescent communication. *Behav Ther* 2008; 39:33-46, EK Ib
- 622. Wysocki T, Harris MA, Greco P, Bubb J, Danda CE, Harvey LM, McDonell K, Taylor A, White NH. Randomized, controlled trial of behavior therapy for families of adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 2000; 25:23-33, EK Ib
- 623. Wysocki T, Lochrie A, Antal H, Buckloh LM. Youth and parent knowledge and communication about major complications of type 1 diabetes: associations with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 2011; 34:1701-5, EK Ib
- 624. Wysocki T, Lochrie A, Antal H, Buckloh LM. Youth and parent knowledge and communication about major complications of type 1 diabetes: associations with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 2011; 34:1701-5, EK III
- 625. Wysocki T, Taylor A, Hough BS, Linscheid TR, Yeates KO, Naglieri JA. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy. Association with diabetes outcomes. *Diabet Care* 1997; 19:121-5, EK IIb
- 626. Yokota Y, Kikuchi N, Matsuura N. Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatr Diabetes* 2004; 5:212-8, EK III
- 627. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, Heller S. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2013; 30:189-98, EK Ia
- 628. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T, Maahs D. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:26-46, EK IV
- 629. Zenlea IS, Mednick L, Rein J, Quinn M, Wolfsdorf J, Rhodes ET. Routine behavioral and mental health screening in young children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:384-8, EK III
- 630. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290:1721-8, EK III
- 631. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:11-7, EK III
- 632. Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5504-7, EK III