

# **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter**

Version 4

**Evidenztabelle zum Leitlinienreport**

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
<b>Bediaga et al (2021)</b>  <i>Diabetologia</i> 64:2432–2444 doi: 10.1007/s00125-021-05523-2	DM1 Alter 2-55 J. N=3574 Daten aus 6 Registern von DM1 Fällen mit genetisch bedingtem Hochrisiko und ihren nahen Verwandten			<ul style="list-style-type: none"> <li>• OGTT mit BZ Messung nach 120 Min.</li> </ul>	Kombination aus <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG</li> <li>• C-Peptid</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• BMI</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Insulinoma-Antigen-2-Antikörper</li> <li>• OGTT mit 5 Zeitpunkten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität und Spezifität der Prädiktion der DM1 Progression von Stadium ½ zu Stadium 3</li> </ul>	Einzelbestimmung von BZ 120 Min nach OGTT <ul style="list-style-type: none"> <li>• differenziert zuverlässig DM1 Stadien</li> <li>• zeigt Prädiktions-sensitivität und -spezifität, die mit denjenigen der komplexen Prüfung mehrerer Parameter in DPT-1, DPTRS und Index60 vergleichbar sind</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vorwiegend kaukasische Populationen (-)</li> <li>• relativ kleine Fallzahlen in einigen Vergleichsmodellen (-)</li> <li>• Risikoschwellen basieren auf Medianwerten (-)</li> </ul>
	Modellentwicklung und -Validierung	Modellentwicklung anhand von Daten aus TrialNet Training Dataset (n=1208)						

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Cherubini et al (2021)</b>  <i>Diabetes Res Clin Pract 2021; 175: 108838.</i> <i>doi: 10.1016/j.diabres.2021.108838.</i>  Systematischer Review und Meta-Analyse	14 Studienberichte (12 Artikel, 2 Abstracts) bis Oktober 2020 <u>Teilnehmer:</u> Allgemeinbevölkerung, Schullehrer, Hausärzte, Mitarbeiter des Gesundheitswesens <u>Endpunkt-Population:</u> Kinder und Jugendliche <18 J.		Keine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufklärung im Prä-Post-Design (n=4931)</li> <li>• Aufklärung in unabhängiger Regionalpopulation (n=187)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor Aufklärung im Prä-Post-Design (n=6548)</li> <li>• Keine Aufklärung in unabhängiger Regionalpopulation (n=338)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz diabetischer Ketoazidose im Alter &lt;18 J</li> </ul>	Aufklärung über die Gefahr von Ketoazidose führt zu deutlicher Senkung der Inzidenz <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,2% im Prä-Post-Design</li> <li>• 35,7% in unabhängigen Populationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienqualität nach CASP bewertet (+)</li> <li>• Bias-Risiko gering bis moderat</li> <li>• große Unterschiede im Studiendesign, Population, Dauer, Intervention (-)</li> <li>• hohe Ergebnisvariabilität, daher Analyse gepoolter Daten fraglich (-)</li> <li>• keine Randomisierung (-)</li> <li>• vorwiegend Prä-Post-Intervention-Design (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b> (wegen mehrerer Schwächen)</p>
	Pro Arm							

**PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Holder &amp; Eehalt (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes</i> <i>21(7):1227-1231.</i> <i>doi:</i> <i>10.1111/pedi.13064</i>	Eltern von Vorschulkindern, Kindertagesstätten, niedergelassene Pädiater  N=ca. 44000 innerhalb von 3 Jahren		Keine Angabe	Verteilung von Informationsmaterial	Zustand vor Informationskampagne	Inzidenz von Ketoazidose bei neu diagnostizierten DM1 Fällen	Aufklärung über Früherkennung von DM1 reduziert signifikant die Inzidenz von Ketoazidose bei neu diagnostizierten Kindern in allen Altersgruppen	• Keine Angaben über die Prävalenz neuer DM1 Fälle innerhalb der Beobachtungsperioden (-)  2++  III
	Pro Arm							
Beobachtungsstudie	Fallerhebung nach 3-jähriger Informationskampagne zur Früherkennung von DM1 Symptomen bei Kindern	Fallerhebung über 3 Jahre vor der Informationskampagne						

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Larsson et al (2011)  <i>Diabetes Care</i> 34:2347–2352 DOI: 10.2337/dc11-1026  Vergleichsstudie	Erstdiagnose DM1 Alter <5 J. Daten aus 4 nationalen Registern (Finnland, Schweden, USA, Deutschland) N=845			TEDDY Studie (n=40)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweden (n=129)</li> <li>• USA (n=58)</li> <li>• Finnland (n=183)</li> <li>• Deutschland (n=435)</li> </ul>	Prävalenz von diabetischer Ketoazidose bei DM1 Erstdiagnose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die in der TEDDY Studie verwendeten Parameter und diagnostischen Kriterien resultieren in sign. niedrigerer Prävalenz von Ketoazidose, besonders bei Alter &lt;2 Jahre</li> <li>• Das Ergebnis kann auf die Anwendung von Auto Antikörper-Monitoring, häufige klinische und Labor-Kontrolluntersuchungen zurückgeführt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedliche Ketoazidose Kriterien (-)</li> <li>• Relativ kleine Fallzahl (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	TEDDY Studie 2005-2009	Nationale Register in USA, Schweden, Finnland, Deutschland 2005-2009						

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Steck et al (2022)  <i>Diabetes Care</i> 45:365–371 doi 10.2337/dc21-0602  Beobachtungsstudie	Positiver Test für Ins Autoantikörper Alter 1-17 J N=94		3 (3 %)	DM Progression zu Phase 3 (n=16)	Keine DM Progression innerhalb von 6 Monaten (n=75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität und Spezifität von CGM Daten für die Voraussage von DM1 Progression</li> </ul>	Progression ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• sign. längerer Dauer von Glykämie &gt;140 mg/dl</li> <li>• sign. größerer Amplitude der BZ Schwankungen</li> </ul> Die prädiktive Sensitivität und Spezifität des Messwertes „Zeit mit Glykämie >140“ beträgt 87,5 bzw. 90,7 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• relativ kleine Fallzahl (-)</li> <li>• kein direkter Vergleich der Aussagekraft von CGM und OGTT möglich (-)</li> <li>• Kurze Follow-up-Periode (-)</li> <li>• GCM Daten aus Messgeräten mit verschiedenen Charakteristika (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	CGM für 7-10 Tage							
	OGTT							2+  II b

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Vehik et al (2022)</b>  <i>Diabetes Care 45: 2342–2349</i> <i>doi 10.2337/dc22-0828</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	Positiver Test für Ins Autoantikörper <u>Explorative Kohorte (TEDDY)</u> Alter bei Studienbeginn 2,6-6,8 J. Follow-up 2,7-7,6 J. N=707 <u>Validierungskohorte (TrialNet)</u> Alter bei Studienbeginn 6,6-13,3 J. Follow-up 1,2-4,0 J. N=1190			DM Progression zu Phase 3 n=428 (TEDDY 235 TrialNet 193)	Keine DM Progression n=1469 (TEDDY 472 TrialNet 997)	Aussagekraft der relativen HbA1c Veränderung bez. DM1 Progression zu Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg von HbA1c um 10% vs. Baseline deutet auf erhöhtes Progressionsrisiko hin (Sensitivität 74%, Spezifität 88%)</li> </ul> Risikofaktoren für HbA1c Anstieg sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• HbA1c Basalwert</li> <li>• Geschlecht (m&gt;f)</li> <li>• Veränderungsrate über die Zeit</li> </ul> Vergleichbare prädiktive Leistung zeigen Veränderungen im 2h OGTT Wert	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten aus Populationen mit erhöhtem genetischem Risiko (selection bias) (-)</li> <li>• Unterschiedliche Inklusionsalter bei explorativer und Validierungskohorte (-)</li> <li>• Vorwiegend kaukasische Ethnie (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							
	Explorative Kohorte <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c alle 3 Mo.</li> <li>• OGTT 2h Wert alle 6 Mo.</li> </ul>	Validierungskohorte <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c alle 6-12 Monate</li> </ul>						

PICO 3: Risikofaktoren, Prävention, Früherkennung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Ziegler et al (2020)  JAMA. 323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565  Prospektive Beobachtungsstudie	Generalpopulation Alter 2-6 J. Screening für Ins Antikörper Follow-up für 1-3,2 Jahre N=90205		13 (0,01 %)			Prävalenz von präsymptomatischem DM1  Risiko für klinisch manifesten DM1  Psychologischer Stress der Eltern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes relatives Risiko für präsymptomatischen DM1 bei -Verwandten 1. Grades mit DM1 -Übergewicht</li> <li>-Alter &gt;4 J.</li> <li>-Mehr als 2 Antikörper</li> <li>• Das kumulative Risiko für Entwicklung von DM1 Phase 3 über 3 Jahre beträgt 24,9%</li> <li>• Die Prävalenz von Befunden mit mehr als 2 Ins Antikörpern beträgt 0,31%</li> <li>• Mütter von Kindern mit positivem Antikörper-Befund zeigen sign. mehr Depressionssymptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Freiwillige Teilnahme erlaubt keine Übertragung der Resultate auf die Gesamtpopulation (-)</li> <li>• Kurze Follow-up Periode (-)</li> <li>• Mehr als 40% Dropouts bei Elternbefragung (-)</li> <li>• Psychologische Erhebung nach Bekanntgabe des Befunds (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika) insgesamt	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p><b>Arslanian et al (2018)</b></p> <p><i>Diabetes Care 41: 2648–2668</i> <i>doi: 10.2337/dci18-0052</i></p> <p>Konsensempfehlung</p> 	<p>DM2</p> <hr/> <p>Pro Arm</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risikoscreening:</b> nach Pubertät oder &gt;10 J. bei <b>a)</b> Übergewicht/Fettsucht <b>b)</b> maternale GDM Anamnese <b>c)</b> DM2 Familienanamnese <b>d)</b> bestimmten Ethnien <b>e)</b> Symptomen von Insulinresistenz</li> <li>• <b>Screeningtests:</b> <b>a)</b> FPG <b>b)</b> HbA1c <b>c)</b> 2h-Wert nach 75g OGTT. Bei negativem Ergebnis Retest in 3 Jahren. Bei bestätigter DM2 Diagnose DM1 bzw. monogenen Diabetes ausschließen <b>d)</b> Bei HyperG &gt;600 mg/dL hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom ausschließen</li> <li>• <b>Diagnostische Kriterien:</b> <b>a)</b> HbA1c &gt;6,5 <b>b)</b> FPG &gt;126 mg/dL <b>c)</b> 2h Wert nach OGTT &gt;200 mg/dL</li> <li>• <b>Glykämiekontrolle:</b> <b>a)</b> HbA1c alle 3 Mo. <b>b)</b> HbA1c Target &lt;6,5-7,0 <b>c)</b> Ins Behandlung individualisieren (geringe HypoG Gefahr bei DM2) <b>d)</b> SMBG Frequenz individualisieren</li> <li>• <b>Lifestyle:</b> <b>a)</b> DM2-spezialisierte Schulung <b>b)</b> Monitoring von Stress und psychosozialen Faktoren <b>c)</b> Schulung in Kontrazeption nach Pubertät <b>d)</b> Diät-Schulung <b>e)</b> Förderung körperlicher Aktivität <b>f)</b> Nutzen medikamentöser Gewichtskontrolle nicht gesichert</li> <li>• <b>Therapie:</b> <b>a)</b> Pharmakotherapie gleich nach Diagnose initiieren <b>b)</b> Metformin ist das Mittel der Wahl <b>c)</b> Insulin-Zusatz während Metformin-Titrierung bei HyperG &gt;250 mg/dL <b>d)</b> Insulin nach Erreichung von BZ Target ausschleichen <b>e)</b> bei Metformin Unwirksamkeit/Unverträglichkeit basale Insulin Therapie einleiten <b>f)</b> bei unwirksamer Insulin/Metformin Kombination intensivere Formen der Ins-Therapie anwenden <b>g)</b> nicht zugelassene Antidiabetika dürfen bei Jugendlichen nicht routinemäßig eingesetzt werden</li> <li>• <b>Bariatrie</b> kommt in Frage bei <b>a)</b> BMI &gt;35 und <b>b)</b> unkontrollierter HyperG trotz medikamentöser Therapie und Lifestyle Intervention oder <b>c)</b> ernsthaften Komorbiditäten</li> <li>• <b>Prävention von Komplikationen:</b> <b>a)</b> Blutdruck kontrollieren und optimieren/behandeln <b>b)</b> tägliche Proteinaufnahme auf 0,8 g/kg einschränken <b>c)</b> jährliche Prüfung der glomerulären Filtrationsrate und Albumin/Kreatinin Ratio <b>d)</b> jährliche Untersuchung nach peripherer Neuropathie <b>e)</b> jährliche Fundus-Untersuchung, bei optimaler Glykämiekontrolle alle 2 Jahre <b>f)</b> jährliche Untersuchung nach NAFLD, OSA und (postpubertär) Symptomen von PCOS <b>g)</b> jährliche Untersuchung nach Dyslipidämie <b>h)</b> Routineuntersuchung nach CV Morbiditäten ist nicht empfohlen bei asymptomatischen Jugendlichen mit DM2</li> <li>•</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Krischer et al (2015)</b>  <i>Diabetologia</i> 58(5): 980-987. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y  Prospektive Beobachtungsstudie	Kleinkinder mit HLA-DR-DQ Genotyp Alter ab 3 Mo. Follow-up in 3-Mo-Intervalle bis 4 J. N=8503			Identifizierung von Inselzell-Anti- körpern		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz</li> <li>• Alter beim positiven Ergebnis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz 6,5%</li> <li>• 44% mit Antikörper gegen Insulin, 38% gegen Glutamatdekarboxylase, 14% mit beiden Typen</li> <li>• Inzidenz bis zum 6. Monat ist niedrig</li> <li>• Höchste Inzidenz im 1. Jahr mit Abnahme über 5 J.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikörper im 1. Lebensjahr auch maternalen Herkunft (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Nathan et al (1993)</b> <b>DCCT</b>  <i>N Engl J Med 329: 977-986</i> <i>doi: 10.1056/NEJM199309303291401</i>  RCT  	DM1 mit und ohne Retinopathie Alter 13-40 J. N=1441 (davon 54 Jugendliche <17 J.) Follow-up über 3-9 Jahre		43 (3 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intensive Therapie (-) Retinopathie n=348</li> <li>(+) Retinopathie n=363</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konventionelle Therapie (-) Retinopath n=378</li> <li>(+) Retinopath n=352</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopathie-Inzidenz bzw. Progressionsrisiko</li> <li>Nephropathie Inzidenz</li> <li>Neuropathie Inzidenz</li> </ul>	Intensive Therapie reduziert <ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopathie-Inzidenzrisiko um 76%</li> <li>Retinopathie-Progressionsrisiko um 54%</li> <li>Mikroalbuminurie-Inzidenz um 39%</li> <li>Albuminurie-Inzidenz um 54%</li> <li>Neuropathie-Inzidenz im 60%</li> </ul> Intensive Therapie ist mit 3-fach höherem HypoG Risiko assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obwohl Fälle mit Retinopathie sign. höhere Neuropathie-Prävalenz bei Baseline aufweisen, wurde der Effekt des Therapiemodus bei gepoolten Populationen bewertet (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Intensive Insulin-Therapie (Pumpe oder >3x MDI)	Konventionelle Insulin Therapie (1-2x täglich)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Nathan et al (2005)</b>  <i>N Engl J Med 353: 2643-2653</i> <i>doi: 10.1056/NEJMoa052187</i>  RCT Follow-up nach 11 Jahren	DM1 Alter bei Randomisierung 13-40 J. <u>Exklusion:</u> Hypertonie, Dyslipidämie, CV Erkrankungen in der Anamnese N=1397			Intensive Insulin Therapie (n=593)	Konventionelle Insulin Therapie (n=589)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CV Erkrankungsrisiko von klinischer Relevanz oder Notwendigkeit einer Revaskularisierung</li> </ul>	Intensive Insulin Therapie reduziert <ul style="list-style-type: none"> <li>• CV Risiko gesamt um 42%</li> <li>• Risiko für nicht-tödlichen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder CV Mortalität um 57%</li> </ul> HbA1c Rückgang während der aktiven Phase der Studie ist sign. assoziiert mit der positiven CV Auswirkung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ kleine Zahl pathologischer Ereignisse (-)</li> <li>• Keine Verblindung zum Follow-up-Zeitpunkt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Intensive Insulin-Therapie (Pumpe oder >3x MDI)	Konventionelle Insulin Therapie (1- 2x täglich)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Regnell &amp; Lernmark (2017)</b>  <i>Diabetologia</i> 60: 1370–1381 <i>doi</i> 10.1007/s00125-017-4308-1  Übersichtsartikel			Prädiktive Marker für DM1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• HLA Genotyp</li> <li>• Non-HLA Genvarianten</li> <li>• Beta-Zellproteine und -Nukleinsäuren</li> <li>• Serum-Proteom-Veränderungen</li> <li>• Serum-Transkriptom-Veränderungen</li> <li>• Serum-Metabolom-Veränderungen</li> <li>• Darm-Mikrobiom-Veränderungen</li> <li>• Autoimmunität/Autoantikörper</li> <li>• HbA1c Anstieg</li> <li>• OGTT</li> <li>• Radiologischer Nachweis von Insulitis (Nanopartikel-Aufnahme)</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm			

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Zhang &amp; Eisenbarth (2011)</b>  <i>Journal of Diabetes</i> 3: 48–57 doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00102.x  Übersichtsartikel			Antikörper-Prädiktionsmarker und ihre Sensitivität <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inselzell-Antikörper 70%</li> <li>• Antikörper gegen Glutamatdekarboxylase 65-75%</li> <li>• Mikroinsulin-Antikörper 49-92%</li> <li>• Insulinoma-Antigen 74%</li> <li>• Antikörper gegen Inselzell-Zinktransporter ZnT8 65-75%</li> </ul>	4  IV
	Pro Arm		Präventionsstrategien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antigen-spezifische Therapie (präorbide Exposition von Risikopopulationen zu kleinen Insulindosen, „Impfung“ mit Glutamatdekarboxylase-Komplex)</li> <li>• Anti-CD3-Therapie</li> <li>• Anti-CD20-Therapie (selektive Depletion von CD20-exprimierenden B-Lymphozyten)</li> </ul>	

5.1. Kurz- und ultrakurzwirksame Insulin Analoga

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Bode et al (2019)</b>  <i>Diabetes Care 42(7): 1255-1262.</i> <i>doi: 10.2337/dc19-0009</i>  RCT Phase III (target to treat)	DM1 N=777 randomisiert  <u>Inklusion:</u> Alter 1 ≤ 18 J.; basal bolus Insulin für > 90 Tage vor Beginn, HbA1c < 9,5; Verzicht auf real-time CGM während der Studie (durchgeführt in 3 Untergruppen zu 43-44-48 TN) <u>Exklusion:</u> Unverträglichkeit gegenüber Testprodukt; Einführung von Glykämiebeeinflussenden Agenten, Anamnese von Ketoazidose-Episoden		Total 21 (2,7%) -Prandial Faster Aspart (6) -Postprandial Faster Aspart (9) -Prandial Insulin Aspart (6)	Prandial Faster Aspart +Ins degludec (n=254)  Postprandial Faster Aspart +Ins degludec (n=250)	Prandial Insulin Aspart +Ins degludec (n=252)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Veränderung in HbA1c vs. Baseline 26 Wo. nach Randomisierung</li> <li>• PPG, FPG</li> <li>• AE (Hypoglykämie-Episoden)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faster Aspart ist dem Insulin Aspart nicht unterlegen</li> <li>• Bei prandialer Anwendung ist der Effekt von Faster Aspart deutlicher</li> <li>• Prandiale Anwendung von Faster Aspart resultiert in niedrigeren PPG Werten 1 h nach jeder Mahlzeit</li> <li>• Keine sign. Differenzen in HypoG-Inzidenz und Ins-Dosis</li> </ul> <p><i>Faster Aspart +Ins degludec gewährleistet effiziente Glykämie-Kontrolle ohne Anstieg des AE Risikos</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Fehlende individuelle Messwerte durch Daten aus der Behandlungsgruppe ersetzt (-)</li> <li>• Schwierigkeiten mit FPG-Bestimmungen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Prandial Faster Aspart (n=260)  Prandial Insulin Aspart (n=258)  über 26 Wochen	Postprandial Faster Aspart (n=259) open label  über 26 Wochen						

5.1. Kurz- und ultrakurzwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Danne et al (2007)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> <i>8(5):278-85.</i> <i>doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00261.x.</i>  RCT, open label, cross-over	DM1 N=26 randomisiert Vorschulalter 2,4-6,9 J.  <u>Inklusion:</u> Ins-Behandlung für > 6 Mo.; HbA1c ≤ 12,0; laufende Anwendung von kurz-, intermediär- oder langwirksame Ins-Analoga für mind. 1 Mo. <u>Exklusion:</u> Testprodukt-Unverträglich- keit; gestörte HypoG-Wahrnehmung		Total 2 (8%)	Prandial Ins Aspart + NPH Ins (n=24)	Präprandial Humaninsulin + NPH (n=25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPG Anstieg</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Fruktosamin</li> <li>• BZ Oszillation im Tagesverlauf</li> <li>• HypoG Risiko</li> <li>• Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Diferenzen in allen Endpunkten</li> <li>• Relativ hohe Häufigkeit von HypoG Episoden ändert das HypoG Risiko nicht</li> <li>• Zufriedenheit ist etwas höher mit Ins Aspartat</li> </ul> <p><i>(Post)prandial Ins Aspart zeigt vergleichbare Effizienz und Sicherheit</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cross-over design (+)</li> <li>• Große Subgruppe (20) mit postprandialer Ins Aspart Anwendung (-)</li> <li>• Keine Washout Phase (-)</li> <li>• Zufriedenheit durch zeitliches Carry-over-Effekt verzerrt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b> (cave Bias!)</p>
	Pro Arm							
	Prandial Ins Aspart + NPH Ins über 12 Wo. (n=26)	Präprandial Humaninsulin + NPH über 12 Wo. (n=26)						

5.1. Kurz- und ultrakurzwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Danne et al (2003)</b>  <i>Diabetes Care.</i> 26(8): 2359-64. doi: 10.2337/diacare.26. 8.2359  RCT, open label, cross-over	DM1 76 randomisiert (42/6-12 J.;34/13-17 J.)  <u>Inklusion:</u> Basal/Bolus Ins Behandlung für mind. 1 Mo; HbA1c <12,5% <u>Exklusion:</u> Ins Tagesdosis > 1,80 IU/kg, OAD Therapie, Testprodukt-Unverträglichkeit, gestörte HypoG-Wahrnehmung		5 (6%)	Präprandial Ins Aspart 3x täglich + Basal-Ins über 6 Wo. (n=73 ITT/ 71 PP)	Postprandial (30 Min) Ins Aspart 3x täglich + Basal-Ins über 6 Wo. (n=73 ITT/71 PP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Fruktosamin</li> <li>• PPG Profil</li> <li>• HypoG Episoden</li> <li>• Zufriedenheit der Eltern mit der Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichbare Auswirkung auf HbA1c</li> <li>• Präprandiale Anwendung führt zu niedrigeren PPG Werten 120 Min. nach Frühstück (sign.) und Abendessen (non-sign.)</li> <li>• Vergleichbare HypoG Inzidenz</li> <li>• Höhere Zufriedenheit mit präprandialer Anwendung</li> </ul> <p><i>Obwohl präprandiale Anwendung bevorzugt wird, ist die postprandiale Ins Aspart Gabe vergleichbar effizient und sicher</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse durch PP Analyse nicht verzerrt (+)</li> <li>• Präferenz für präprandiale Anwendung wahrscheinlich durch Angst „Injektion zu vergessen“ bedingt</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							

5.1. Kurz- und ultrakurzwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse					
	insgesamt												
<b>Wadwa et al (2023)</b>  <i>Diabetes Obes Metab. 25(1):89-97 doi 10.1111/dom.14849</i>  RCT, partiell double-blind und open label	DM1 Alter 1-18 J N=716 randomisiert <u>Inklusion:</u> Vorbehandlung mit schnell-wirksamen Ins Analoga für mind. 6 Mo ± Glargine/Detemir/Degludec; hbA1c <9,9 %; totale Ins Tagesdosis <1,9 IU/kg; Körpergewicht >7,3 kg <u>Exklusion:</u> gestörte HypoG Wahrnehmung, Hospitalisierung wegen HypoG oder Ketoazidose während der letzten 6 Monate		27 (3,8 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UltraRapid Lispro prandial (n=266)</li> <li>• UltraRapid Lispro postprandial open label (n=135)</li> </ul>	Lispro prandial (n=288)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung vs. baseline</li> <li>• Postprandiales 1 h BZ Niveau</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• Tägliche totale Ins Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UltraRapid Lispro ist nicht unterlegen bez. HbA1c, unabhängig vom Zeitpunkt der Anwendung</li> <li>• Prandiale UltraRapid Lispro Applikation senkt sign. den durchschnittlichen BZ Spiegel 1h postprandial und reduziert die prä-/postprandiale BZ Schwankung</li> <li>• Inzidenz von allen HypoG-Formen vergleichbar</li> <li>• Keine Differenz bei totaler Insulin Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> <li>• Daten aus Teiluntersuchung mit CGM wegen kleiner Fallzahl nicht interpretierbar (-)</li> </ul>					
	Pro Arm												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UltraRapid Lispro prandial (n=280)</li> <li>• UltraRapid Lispro postprandial open label (n=138)</li> </ul> über 26 Wochen	Lispro prandial (n=298) über 26 Wochen											

5.2. Langwirksame Insulin Analoga

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Chase et al (2008)</b>  <i>J Pediatr. 153(4): 547-53.</i> <i>doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.063</i>  RCT, open label, geschlechtliche Unterteilung	DM1 N=175 randomisiert  <u>Inklusion:</u> 9-17 J., Tanner $\geq 2$ , >2 tägliche Ins Injektionen bzw. Ins-Pumpe, nüchtern C-Peptidspiegel < 0,5 mol/l, HbA1c 7,0 – 9,5 <u>Exklusion:</u> begleitende Erkrankungen, >2 HypoG-Episoden über 12 Mo., Ketoazidose Episode über 3 Mo., Testprodukt-Unverträglichkeit		7 (4 %)	Ins Glargine 1x (84 ITT, 76 PP)	Ins NPH o. Lente 2x (84 ITT, 81 PP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung</li> <li>• Nüchtern BZ</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Reduktion vergleichbar, jedoch nach Ko-Variablenjustierung stärker bei Ins Glargine</li> <li>• Inzidenz von BZ Werten &lt;70 höher bei Ins Glargine</li> <li>• HypoG Inzidenz vergleichbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlechtliche Stratifizierung (+)</li> <li>• Statistik mit Ko-Variablen-Justierung (+)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Ins Glargine 1x tägl. vor Frühstück + Ins Lispro für Prandialkontrolle über 24 Wo. (n=85)	Ins NPH o. Lente 2x tägl. morgens und abends + Ins Lispro für Prandialkontrolle über 24 Wo. (n=90)						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Danne et al (2013)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 14: 593–601. doi: 10.1111/pedi.12051  RCT, open label, Stratifizierung der Studiengruppen	DM1 N=125 randomisiert <u>Inklusion:</u> Alter 1-6 J., multiple Ins Injektionen täglich, HbA1c 6-12%, CGM über 6 Tage während run-in-Phase <u>Exklusion:</u> andere als Ins Antidiabetika		14 (11 %)	Ins Glargine 1x tägl. + Ins Lispro (n=57)	Ins NPH 1x o. 2x tägl. + Ins Lispro (n=54)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• HbA1c Veränderung vs. baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Unterschiede in allen Aspekten der HypoG Inzidenz</li> <li>• Nicht-unterlegungskriterien für Ins Glargine nicht erfüllt</li> <li>• Keine sign. Veränderung von HbA1c</li> </ul> <p><i>Trotz fehlender Nichtunterlegenheit, kann Ins Glargine multiple Ins Injektionen bei bestimmten Patienten ersetzen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Protokollabweichung bei CGM bei &gt;20% (-)</li> <li>• Endpunkt HypoG aus mehreren Komponenten zusammengesetzt (-)</li> <li>• Mögliche Ergebnisbeeinflussung durch unverblindete CGM (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Ins Glargine 1x tägl. + Ins Lispro (n=61)  über 24 Wochen	Ins NPH 1x o. 2x tägl. + Ins Lispro (n=64)  über 24 Wochen						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<p><b>Danne et al. (2020)</b></p> <p><i>Diabetes Care.</i> 43(7): 1512-1519. doi: 10.2337/dc19-1926</p> <p>RCT, open label, Nichtunterlegen- heitsstudie Ph. 3</p>	<p>DM1 N=463 randomisiert</p> <p><u>Inklusion:</u> Alter 6-17 J., laufenden Behandlung mit Basal- plus schnell- wirksamem Ins, HbA1c 7,5-11,0 <u>Exklusion:</u> Behandlung mit oder geplante Anwendung von vorgemisch- tem Ins, prandiale Ins Gaben bzw. Ins Pumpe innerhalb von 3 bzw. 6 Mo. vor oder nach der Studie; Glukokortikoid- Therapie für &gt;1 Wo., Anamnese mit Ketoazidose o. Hospitalisierung wegen schwerer HypoG.</p>		26 (5,6 %)	Ins Glargine 300 U/ml (n=225)	Ins Glargine 100 U/ml (n=216)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Verän- derung vs. baseline</li> <li>• FPG Verände- rung vs. baseline</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Dif- ferenzen bez. Parameter der Glykämiekontrolle</li> <li>• Vergleichbare HypoG Inzidenz</li> <li>• Inzidenz von HypoG mit Ketose höher bei Glargine 100</li> </ul> <p><i>Nichtunterlegen- heit von Glargine 300 bestätigt</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Testsubstanz- Hersteller ist Stu- diensponsor (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	<p>Ins Glargine 300 U/ml 1x tägl. + schnell wirksames Ins prandial über 26 Wo (n=233)</p>	<p>Ins Glargine 100 U/ml 1x tägl. + schnell wirksames Ins prandial über 26 Wo (n=230)</p>						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hemmingsen et al (2021)</b>  <i>Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013498. doi: 10.1002/14651858. CD013498.pub2</i>  Systematischer Review	8 RCT mit DM1 im Alter <18 J. N=1886 Studiendauer >24 Wo		Durchschnitt 7 % (0 – 15,6)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• HypoG Risiko</li> <li>• Glykämie-Kontrolle (HbA1c Veränderung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine eindeutige Differenzen zwischen Gargine, Degludec und Detemir im Vergleich gegeneinander</li> <li>• Keine sign. Unterschiede bez. durchschnittlicher Inzidenz schwerer HypoG (Detemir 10,4%, Gargine 10,7%, Degludec 17,8%/Einzelwert, NPH 10,8%)</li> <li>• Keine auffällige Differenzen bez. Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRADE Bewertung aller RCTs zeigt niedriges Bias-Risiko (+)</li> <li>• Nur eine Studie mit unzureichendem Statistik-Power (+)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Gargine 5 RCT Degludec 2 RCT Detemir 2 RCT	NPH 6 RCT Degludec 1 RCT Detemir 1 RCT						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Liu et al (2016)  <i>BMC Endocrine Disorders</i> 16:67 doi 10.1186/s12902-016-0146-2  RCT, open label	DM1 Alter 6-18 J. N=162 randomisiert 2:1 <u>Exklusion:</u> HbA1c <7 - >12%, Medikation andere als Ins, Testprodukt-Unverträglichkeit		6 (3,7 %)	Ins Glargine (n=106)	NPH Ins (n=50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung vs. baseline</li> <li>• Inzidenz von HbA1c &lt;7,5%</li> <li>• Inzidenz symptomatischer HypoG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichbare Beeinflussung der Glykämiekontrolle (HbA1c Senkung)</li> <li>• Glargine Behandlung führt zu Reduzierung der Ins-Gesamtdosis</li> <li>• Glargine Behandlung ist mit Tendenz zu seltener symptomatischer HypoG assoziiert</li> </ul> <p><i>Glargine gewährleistet zuverlässige Glykämie-Kontrolle in chinesischen Kindern</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoethnisch (China) (-)</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul> <p><b>1+</b></p> <p><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Ins Glargine 1x abends. ± Ins Aspart über 24 Wo. (n=107)	NPH Ins 1-2x tägl. ± Ins Aspart über 24 Wo. (n=55)						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Robertson et al (2007)</b>  <i>Diabet Med. 24(1): 27-34.</i> <i>doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02024.x</i>  RCT, open label, Randomisierung 2:1	DM1 Alter 6-17 J N=347 randomisiert <u>Inklusion:</u> tägliche Ins Dosis <2 U/kg; HbA1c <12,0 % <u>Exklusion:</u> keine Angaben		12 (3,4 %)	Ins Detemir (n=226)	NPH (n=109)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung zu baseline</li> <li>• FPG Variation</li> <li>• Risiko nächtlicher HypoG</li> <li>• HypoG Risiko über 24 h</li> <li>• BMI Veränderung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichbare HbA1c Senkung</li> <li>• Ins Detemir Behandlung führt zu sign. -geringeren interindividuellen FPG Variationen -niedrigeren FPG Werten</li> <li>BMI Reduzierung -niedrigerem Risiko für nächtliche HypoG</li> <li>• Allgemeines HypoG Risiko ist vergleichbar</li> </ul> <p><i>Detemir-Behandlung ist mit deutlichen Vorteilen assoziiert</i></p>	Industrie-Sponsor (-) ITT Analyse (+)  <b>1+</b>  <b>I b</b>
	Pro Arm Ins Detemir 1x oder 2x tgl. + prandial Aspart über 26 Wo (n=232)							

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Schober et al (2001)</b>  <i>Diabetes Care. 2001 Nov;24(11):2005-6. doi: 10.2337/diacare.24.11.2005</i>  RCT, open label	DM1 Alter 5-16 N=349 randomisiert <u>Inklusion:</u> mindestens 3x tägl. Normal-Ins präprandial; HbA1c <12 % <u>Exklusion:</u> keine Angaben		Keine Angaben	Ins-Glargine (keine Angabe)	NPH (keine Angabe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung zu baseline</li> <li>• FPG Veränderung zu baseline</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Differenz bei HbA1c</li> <li>• FPG sign. niedriger nach Glargine</li> <li>• Keine sign. Differenz bei HypoG Inzidenz allgemein</li> <li>• Glargine ist mit weniger Fällen schwerer HypoG assoziiert (n.s.)</li> </ul>	<b>Unvollständige Kurzversion</b>  <b>Bitte durch die Vollversion Schober et al (2002) ersetzen (s. unten)</b>
	Pro Arm							
	Ins Glargine 1x tägl. abends + Normal-Ins präprandial über 6 Mo (n=174)	NPH total n=175 1x tägl. (n=114) 2x tägl. (n=61) + Normal-Insulin präprandial über 6 Monate						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Schober et al (2002)</b>  <i>J Pediatr Endocrinol Metab 15: 369-376</i> doi: 10.1515/jpem.2002.15.4.369  RCT, open label	DM1 Alter 5-16 N=349 randomisiert <u>Inklusion:</u> mindestens 3x tägl. Normal-Ins präprandial; HbA1c <12 % <u>Exklusion:</u> Antidiabetika andere als Ins, Leber- o. Niereninsuffizienz, Post-Menarche mit sexueller Aktivität		38 HbA1c Proben (je 19 pro Arm) vedorben und nicht bewertet	Ins-Glargine (n=174) HbA1c Werte von 155 Fällen	NPH (n=175) HbA1c Werte von 156 Fällen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung zu baseline</li> <li>• FPG Veränderung zu baseline</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Differenz bei HbA1c</li> <li>• FPG sign. niedriger nach Glargine</li> <li>• Keine sign. Differenz bei HypoG Inzidenz allgemein</li> <li>• Glargine ist mit weniger Fällen schwerer HypoG assoziiert (n.s.)</li> <li>• Glargine Therapie ist mit sign. weniger SAE assoziiert</li> </ul> <p><i>Glargine 1x tägl. gewährleistet zuverlässige Glykämiekontrolle</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c baseline in dem Glargine Arm sign. niedriger als bei den Kontrollen (-)</li> <li>• PP Analyse der HbA1c Werte bei ITT Analyse der restlichen Endpunkte (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b> (cave Bias!)</p>
	Pro Arm							
	Ins Glargine 1x tägl. abends + Normal-Ins präprandial über 28 Wo. (n=174)	NPH total n=175 1x tägl. (n=114) 2x tägl. (n=61) + Normal-Insulin präprandial über 28 Wo.						

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Thalange et al (2013)</b> <i>Diabet Med. 30(2): 216-25.</i> <i>doi: 10.1111/dme.12041</i>  RCT, open label, Nicht-unterlegensstudie	DM1 Alter 2-16 J. N=347 randomisiert <u>Inklusion:</u> totale Ins Dosis <2,0 IU/kg; HbA1c <11,0 %; keine Detemir-Behandlung; BMI <27 <u>Exklusion:</u> Begleiterkrankungen		21 (6 %)	Detemir (n=167)	NPH (n=159)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung vs. baseline</li> <li>• FPG Veränderung</li> <li>• Plasma BZ-Profil</li> <li>• Körpergewicht-Varianz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detemir ist bez. HbA1c Kontrolle nicht unterlegen</li> <li>• Detemir senkt FPG deutlicher als NPH, besonders in der Altersgruppe 6-12 J.; die Differenz ist nicht signifikant</li> <li>• HypoG Episoden und nächtliche HypoG sind sign. seltener mit Detemir</li> <li>• Körpergewicht-Varianz ist sign. niedriger bei Detemir-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT und PP Analyse (+)</li> <li>• Post-hoc Analyse mit mehreren Alters-Untergruppen (-)</li> <li>• Ko-Variablenjustierung (+)</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

5.2. Langwirksame Insulin Analoga (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Urakami et al (2017)</b>  <i>Endocr J. 64(2):133-140.</i> doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0294  RCT, cross-over	DM1 Alter 7-14 J N=18 randomisiert Inklusion: BMI <25,0; keine mikrovaskuläre oder psychosoziale Komplikationen; keine Wachstumsstörung;		Keine	Ins Degludec (n=18)	Ins Glargine (n=18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung</li> <li>• FPG Veränderung</li> <li>• Basale Ins Dosis</li> <li>• Inzidenz von HypoG</li> </ul> Veränderung vs. base-line nach 4, 12 und 24 Wochen der Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Differenzen bez. Glykämie-Parameter</li> <li>• Degludec senkt sign. die Inzidenz nächtlicher HypoG</li> </ul> <i>Degludec und Glargine gewährleisten vergleichbare Glykämiekontrolle</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoethnisch (Japan) (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Behandlung während „Stabilisierungsphase“ nicht beschrieben (-)</li> <li>• Ergebnisse als Medianwerte dargestellt und nicht-parametrisch analysiert (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

5.3. Metformin

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Libman et al (2015)</b>  <i>JAMA. 314(21): 2241-2250.</i> <i>doi:10.1001/jama.2015.16174</i>  RCT, doppelblind	DM1 Alter 12-<20 J Übergewicht (BMI >85. Perzentil) N=140 randomisiert Inklusion: Ins-Therapie mit Pumpe oder mind. 3 Injektionen tägl. bei Totaltagesdosis >0,8 IU/kg; HbA1c 7,5-9,9; BZ Messung mind. 3x tägl		10 (7%); jedoch in ITT Analyse aufgenommen	Metformin (n=70)	Placebo (n=69)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Veränderung vs. baseline nach 13 und 26 Wochen</li> <li>• Ins Tagesdosis</li> <li>• BMI Z-Wert</li> <li>• AE Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin senkt sign. HbA1c zu Beginn der Behandlung, der Effekt ist aber transient</li> <li>• Metformin reduziert Ins Tagesdosis bei sign. mehr Patienten</li> <li>• Metformin reduziert BMI Z-Wert bei sign. mehr Patienten</li> <li>• Metformin ist mit sign. häufigeren AE assoziiert</li> </ul> <p><i>Metformin verbessert nicht die Glykämiekontrolle bei Übergewichtigen und wird nicht als Zusatz zu Insulin empfohlen</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Änderungen der Ins Dosierung im Verlauf der Studie durch die Prüffärzte können Metformin-Effekte verschleiern (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Metformin in wöchentlich eskalierender Dosis von 500 bis 2000 mg/Tag über 26 Wochen + Insulin (n=71)	Placebo + Insulin (n=69)						

5.3. Metformin (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Liu et al (2020)</b>  <i>Diabetes Metab Res Rev. 36(6):e3334</i> doi: 10.1002/dmrr.3334  Systematischer Review und Meta-Analyse	DM1 9 RCT bei Kindern/Jugendlichen N=504		43 (8,5 %)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glykämie-Kontrolle</li> <li>• Insulin-Sensitivität</li> <li>• Ins-Tagesdosis</li> <li>• CV Endpunkte</li> <li>• BMI</li> <li>• AE</li> </ul>	Metformin Therapie <b>im Jugendalter</b> führt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• transienter Verbesserung der Glykämie-Kontrolle</li> <li>• nichteindeutiger Veränderung der Ins-Sensitivität</li> <li>• Reduzierung der Ins-Tagesdosis</li> <li>• keinem sign. Effekt auf den systolischen Blutdruck</li> <li>• Reduzierung des BMI</li> <li>• höherer, jedoch nicht sign. HypoG Inzidenz</li> <li>• höherer Inzidenz von GI AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedriges Bias-Risiko (+)</li> <li>• Mehrere Studien mit kleinen Stichproben (-)</li> <li>• Moderate bis niedrige Ergebnissicherheit nach GRADE (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p>
	Pro Arm							
	Metformin 500-2000 mg/d + Ins	Placebo + Ins						

5.4. Varia

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<p><b>White et al (2010)</b> <i>Diabetes 59:</i> 1244–1253, 2010 <i>doi:</i> 10.2337/db09-1216.</p> <p><u>Zusätzliche Daten</u> extrahiert aus <b>DCCT Research Group (1993)</b> <i>N Engl J Med.</i> 329(14):977-86. <i>doi:</i> 10.1056/NEJM199309303291401.</p> <p><b>DCCT Research Group (1994)</b> <i>J Pediatr</i> 125(2): 177-88. <i>doi:</i> 10.1016/s0022-3476(94)70190-3</p> <p><b>DCCT/EDIC Study Research Group (2016)</b> <i>Diabetes Care</i> 39(5):686-93. <i>doi:</i> 10.2337/dc15-1990</p> <p>Follow-up Beobachtungen von RCT</p>	<p>DM1 Alter 13-18 J (adoleszente Subgruppe) 195 randomisiert <u>Inklusion:</u> DM1 Dauer mind. 1 Jahr, keine Hypertonie, Hypercholesterolämie o. schwere DM Komplikation;</p> <p><i>Primäre Prävention:</i> fehlende Retinopathie, Albuminexkretion &lt;40 mg/24h (n=125) <i>Sekundäre Intervention:</i> milde Retinopathie, Albuminexkretion &lt;400 mg/24h (n=70)</p>		<p>4 von 195 (2 %) nach 1. Jahr</p> <p>39 von 195 (20%) nach 10 Jahren</p>	<p>Intensive Therapie (n=92)</p>	<p>Konventionelle Therapie (n=103)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie</li> <li>• Nephropathie</li> <li>• Sensorische und motorische Nervenfunktion</li> <li>• HbA1c</li> <li>• BZ (Tages-Medianwert)</li> </ul>	<p><i>Intensive Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduziert sign. Retinopathierisiko um 53%</li> <li>• reduziert sign. Retinopathieprogression um 70%</li> <li>• reduziert sign. Auftreten von Mikroalbuminurie um 55%</li> <li>• verbessert sensorische und motorische Signalübertragung</li> <li>• reduziert sign. HbA1c und BZ Spiegel</li> <li>• ist mit sign. häufigerem Auftreten schwerer HypoG assoziiert</li> </ul> <p><i>Die positive Auswirkung der intensiven Therapie auf die Retinopathie ist bei Adoleszenten nach 10 Jahren nicht mehr feststellbar</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Drop-out Rate kann für den fehlenden Therapie-Effekt nach 10 Jahren zuständig sein (-)</li> </ul> <p><b>1+</b></p> <p><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Intensive Therapie mit >3 Ins Injektionen/Tag o. Pumpe, tägliche Anpassung der Ins Dosis, Kontrolle jeden Monat	Konventionelle Therapie mit 1-2 Ins Injektionen, tägliche BZ- und Glykosurie-Messung; Kontrolle alle 3 Monate						

5.4. Varia (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>DCCT/ Nathan et al (1993)</b>  <i>N Engl J Med 329: 977-986</i> <i>doi: 10.1056/NEJM1993 09303291401</i>  RCT	DM1 mit und ohne Retinopathie Alter 13-40 J. N=1441 (davon 54 Jugendliche <17 J.) Follow-up über 3-9 Jahre		43 (3 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intensive Therapie (-) Retinopathie n=348</li> <li>(+) Retinopathie n=363</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Konventionelle Therapie (-) Retinopath n=378</li> <li>(+) Retinopath n=352</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopathie-Inzidenz bzw. Progressionsrisiko</li> <li>Nephropathie Inzidenz</li> <li>Neuropathie Inzidenz</li> </ul>	Intensive Therapie reduziert <ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopathie-Inzidenzrisiko um 76%</li> <li>Retinopathie-Progressionsrisiko um 54%</li> <li>Mikroalbuminurie-Inzidenz um 39%</li> <li>Albuminurie-Inzidenz um 54%</li> <li>Neuropathie-Inzidenz im 60%</li> </ul> Intensive Therapie ist mit 3-fach höherem HypoG Risiko assoziiert	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obwohl Fälle mit Retinopathie sign. höhere Neuropathie-Prävalenz bei Baseline aufweisen, wurde der Effekt des Therapiemodus bei gepoolten Populationen bewertet (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Intensive Therapie mit >3 Ins Injektionen/Tag o. Pumpe, tägliche Anpassung der Ins Dosis, Kontrolle jeden Monat	Konventionelle Therapie mit 1-2 Ins Injektionen, tägliche BZ- und Glykosurie-Messung; Kontrolle alle 3 Monate						

5.4. Varia (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>DCCT (1994)</b>  <i>J Pediatr 125: 177-188</i>  RCT (Follow-up über 4-9 Jahre)	DM1 Teilnehmer einer RCT Alter 13-18 J (adoleszente Subgruppe) 195 randomisiert <u>Inklusion:</u> DM1 Dauer mind. 1 Jahr, keine Hypertonie, Hypercholesterolämie o. schwere DM Komplikation;  <i>Primäre Prävention:</i> fehlende Retinopathie, Albuminexkretion <40 mg/24h (n=125) <i>Sekundäre Intervention:</i> milde Retinopathie, Albuminexkretion <400 mg/24h (n=70)		4 (2 %)	Intensive Therapie (n=123)	Konventionelle Therapie (68)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz bzw. Progression von Retinopathie</li> <li>• Inzidenz von Mikroalbuminurie</li> <li>• Motorische und sensorische Nervenleitgeschwindigkeit</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Intensive Insulintherapie verringert <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie-Inzidenz um 53%</li> <li>• Retinopathie-Progression um 70%</li> <li>• Inzidenz von Mikroalbuminurie um 55%</li> </ul> Konventionelle Therapie ist assoziiert mit verminderter Nervenleitgeschwindigkeit  Intensive Therapie ist assoziiert mit 3-fach häufigerer Inzidenz schwerer HypoG und sign. BMI Anstieg	<b>2++</b>  <b>I b</b>
	Pro Arm							
	Intensive Therapie mit >3 Ins Injektionen/Tag o. Pumpe, tägliche Anpassung der Ins Dosis, Kontrolle jeden Monat	Konventionelle Therapie mit 1-2 Ins Injektionen, tägliche BZ- und Glykosurie-Messung; Kontrolle alle 3 Monate						

5.4. Varia (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>DCCT (2003)</b>  <i>JAMA 290: 2159-2167</i>  Prospektive Beobachtung 7-8 Jahre nach RCT Abschluss	DM1 Teilnehmer einer RCT Intensive bzw. Konventionelle Insulin Therapie Alter zu Beginn der Beobachtung 34 ± 7 Jahre N=1375		26 (2%)	Intensive Therapie (n=676)	Konventionelle Therapie (n=673)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glykämiekontrolle</li> <li>• Mikroalbuminurie-Inzidenz</li> <li>• Albuminurie-Inzidenz (klinisch bedeutsam)</li> <li>• Hypertonie</li> </ul>	Intensive Insulin Therapie reduziert sign. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikroalbuminurie-Inzidenzrisiko um 59%</li> <li>• Klinische Albuminurie-Inzidenzrisiko um 84%</li> <li>• Hypertonie-Prävalenz um 10%</li> <li>• HbA1c Spiegel</li> </ul> Protektive Nachwirkung von intensiver Therapie besteht mehrere Jahre nach RCT-Ende	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Keine Angaben zu Insulin-Behandlungsschema und/oder Diabetes-Komedikation nach RCT-Ende (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Intensive Therapie mit >3 Ins Injektionen/Tag o. Pumpe, tägliche Anpassung der Ins Dosis, Kontrolle jeden Monat	Konventionelle Therapie mit 1-2 Ins Injektionen, tägliche BZ- und Glykosurie-Messung; Kontrolle alle 3 Monate						

5.4. Varia (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
<b>DCCT (2016)</b>  <i>Diabetes Care</i> <i>39(5): 686-693.</i> <i>doi: 10.2337/dc15-1990</i>	DM1 Intensive bzw. konventionelle Insulin Therapie über 6,5 J. Alter bei Randomisierung 13-39 J. <u>Exklusion:</u> Existierende Hypertonie und Dyslipidämie Alter bei Auswertung 56 J (Durchschnitt N=1394 zu Beginn der Follow-up)		157 (11 %)	Intensive Therapie (n=630)	Konventionelle Therapie (n=607)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von CV Erkrankungen</li> </ul>	Intensive Therapie reduziert sign. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Inzidenz von CV Erkrankungen insgesamt um 30%</li> <li>• Die Inzidenz ernsthafter CV Erkrankungen um 32%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Keine Angaben zu Insulin-Behandlungsschema und/oder Diabetes-Komedikation nach RCT-Ende (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Intensive Therapie mit >3 Ins Injektionen/Tag o. Pumpe, tägliche Anpassung der Ins Dosis, Kontrolle jeden Monat	Konventionelle Therapie mit 1-2 Ins Injektionen, tägliche BZ- und Glykosurie-Messung; Kontrolle alle 3 Monate						
Prospektive Beobachtung 7-8 Jahre nach RCT Abschluss								2++  I b

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Adolfsson et al (2020)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 22(10):709-718.</i> <i>doi: 10.1089/dia.2019.0411</i>	DM1 CGM Ins Behandlung mit NovoPen und Ergebnisaufzeichnung Alter >18 J. Beobachtungsdauer 14-487 Tage bzw. 5 14 Tage nach 5 Arztbesuchen (durchschnittlicher Intervall 71 Tage) N=224 aufgenommen		130 (52 %)	Messungen während Beobachtungsperiode (n=94)	Messungen an Baseline	Veränderungen vs. Baseline in • TIR • TIHyper • TIHypo • Mittlerer BZ	Nutzung von Novo Pen resultiert in • Sign. TIR Anstieg • Sign. Reduktion von TIHyper und TIHypo • Sign. Reduktion von BZ Werten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt;18 J.(-)</li> <li>• Dropout 52% (-)</li> <li>• Unterschiedliche Ins Medikation (-)</li> <li>• Selection bias</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
Prospektive Beobachtungsstudie								<b>2-</b>  <b>II b</b> (adulte Population)

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Adolfsson et al (2022)</b>  <i>Diabetes Ther</i> 13:43–56 doi: 10.1007/s13300-021-01177-w  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 CGM Ins Behandlung mit NovoPen und Ergebnisaufzeichnung über +12 Monate Alter <18 J. N=52 aufgenommen		13 (25 %)	Messungen während Beobachtungsperiode (n=39)	Messungen an Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIR</li> <li>• TAR</li> <li>• TBR</li> <li>• Mahlzeiten mit vermisster Bolusdosis</li> </ul>	Nutzung von Novo Pen resultiert in <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Reduktion der täglichen und nächtlichen HypoG-Episoden</li> <li>• Sign. Reduktion der HypoG Werte &lt;54 mg/dl</li> <li>• Keine sign. Veränderungen von TIR, TAR, HypoG 70-54 mg/dl und Mahlzeiten ohne Bolus-Dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Fallzahl</li> <li>• Unterschiedliche CGM Geräte</li> <li>• Unterschiedliche Ins Medikation (-)</li> <li>• Hohe Drop-out-Rate (-)</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Champakanath et al (2022)</b>  <i>Diabetes Care</i> 45(3):750-753. doi: 10.2337/dc21-2004.  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter <18 J. (n=372) und >18 J. (n=24) Datenanalyse über 7 Jahre ab Diagnose		Zunehmend; bis 77% am Ende der Studie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CGM ab 1. Jahr (n=81 --- 7))</li> <li>• CGM ab 3. Jahr (n=55 --- 47)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein CGM (n=315--- 37)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c in jährlichen Abständen</li> </ul>	Nutzung von CGM ab Diagnose bzw. Einführung zu späterem Zeitpunkt führt zu sign. Reduzierung der HbA1c Werte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übertritt von TN zwischen den Gruppen mit wechselnden TN Zahlen (-)</li> <li>• Hohe Drop-out-Raten (-)</li> <li>• Mögliche Selection Bias (-)</li> <li>• Monozentrisch</li> <li>• Keine Angaben zu Ins Pumpennutzung (-)</li> <li>• Retrospektives Design (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

2-

III

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>De Ridder et al (2019)</b>  <i>Ther Adv Endocrinol Metab 10: 1–17</i> <i>doi: 10.1177/2042018819871903</i>  Systematischer Review	DM1 19 RCT, davon 5 mit Beteiligung von Kindern (n=611)					<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• TIR/Time in target</li> <li>• TIHypo</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	Die Anwendung von CGM und moderner Verabreichungssystemen bei Kindern <ul style="list-style-type: none"> <li>• hat keine auffällige Auswirkung auf HbA1c</li> <li>• erhöht sign. TIR</li> <li>• reduziert sign. TIHypo</li> <li>• führt zu reduzierter Angst und Stress der Eltern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Moderate bis hohe Studien-Qualität (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p>
	Pro Arm							

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Dos Santos et al (2021)</b>  <i>Diabetes Res Clin Pract 172:108643.</i> <i>doi: 10.1016/j.diabres.2020.108643</i>  Meta-Analyse	DM1 Alter <20 J. 86 Studien (davon 16 RCT) N total =126 195			CSII	MDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Schwere HypoG-Inzidenz</li> <li>• DKA Inzidenz</li> <li>• TIR/TBR/TAR</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	CSII ohne integriertes CGM im Vergleich zu MDI ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• geringfügiger HbA1c Senkung</li> <li>• keiner sign. Veränderung von HypoG und DKA Inzidenz</li> <li>• verbesserter Lebensqualität</li> <li>• Veränderungen von TIR, TAR und TBR zeigen positive, jedoch nicht signifikante Trends</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISMA Statement (+)</li> <li>• Risk of Bias Bewertung nach Cochrane (+)</li> <li>• Qualitätsbewertung n. GRADE (+)</li> <li>• RCT von moderater Qualität (+)</li> <li>• Alle non-RCT Studien von niedriger Qualität (-)</li> <li>• Viele TN ohne CGM (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	CSII (n=53 522)	MDI (n=72 673)						
							<b>1+</b>	<b>I a</b>

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Evans et al (2020)</b>  <i>Diabetes Ther</i> <i>11:83–95</i> <i>doi:</i> <i>10.1007/s13300-019-00720-0</i>  Meta-Analyse	DM1 29 Studien davon 10 in Kindern (n=725)		1 Studie mit 278 Fällen aus Meta-Analyse ausgeschlossen	FGM über 2-3 Monate (n=447)		• HbA1c vs. Baseline	Nutzung von FGM bei Kindern resultiert in sign. Senkung von HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Keine RCT bzw. kontrollierte Studie (-)</li> <li>• Mehrere Publication bias (-)</li> <li>• Recruitment bias (-)</li> <li>• Keine Qualitätsbewertung (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a (?)</b> (cave zahlreiche Bias und Schwächen)</p>
	Pro Arm							

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Isganaitis et al (2021)  <i>Diabetes Technol Ther</i> 23(5):342-349. doi:10.1089/dia.2020.0572.  Sekundäranalyse von RCT	DM1 Alter 14-25 J. <u>Inklusion:</u> Ins Behandlung für >1 Jahr; Ins Tagesdosis >10 IU <u>Exklusion:</u> Antidiabetika, andere als Ins und Metformin N=63		keine	CLC (n=40)	SAP (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIR</li> <li>• TIHyper &gt;180</li> <li>• TIHypo &lt;70</li> <li>• HbA1c</li> </ul>	CLC Nutzung im Vergleich mit SAP <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöht sign. TIR</li> <li>• reduziert sign. TIHyper &gt;180</li> <li>• reduziert sign. TIHypo &lt;70</li> <li>• führt zu keiner sign. Veränderung von HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stichprobensammensetzung entspricht nicht der Generalpopulation (Sozialstatus, Pumpennutzung vor Beginn)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	CLC über 26 Wo. (n=40)	SAP über 26 Wo. (n=23)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Kamrath et al (2021)</b>  <i>Lancet Child Adolesc Health. 5(1):17-25. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30339-4.</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter 0,5-15 J. <u>Inklusion:</u> Ins Pumpenbehandlung für mind. 1 Jahr <u>Exklusion:</u> Ins Pumpenanwendung zwischen 6. und 12. Monat nach Diagnose N=8332		keine	Früher Pumpeneinsatz Beobachtung über 5-9 Jahre (n=4004)	Verzögerter Pumpeneinsatz Beobachtung über 5-9 J. (n=4328)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Inzidenz von HypoG-Koma</li> <li>• CV Endpunkte</li> </ul>	Früher Pumpeneinsatz resultiert in <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. niedrigeres HbA1c</li> <li>• Sign. niedrigeres Koma- und Hospitalisierungsrisiko</li> <li>• niedriger syst. Blutdruck und höhere HDL Werte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Daten zum Sozialstatus</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							
	Pumpentherapie beginnt innerhalb der ersten 6 Mo. nach Diagnose (n=4004)	Pumpentherapie beginnt im 2. oder 3. Jahr nach Diagnose (n=4328)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Kanapka et al (2021)</b>  <i>Diabetes Care</i> 44:473–478 doi: 10.2337/dc20-17  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter 6-13 Jahre Ins Behandlung mit CLC (primär bzw. nach Übergang von SAP) über 12 Wo. N=101		1 (1 %)	CLC nach vorheriger SAP (n=22)	CLC (n=78)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIR</li> <li>• TIHyper</li> <li>• TIHypo</li> </ul>	Wechsel von SAP zu CLC resultiert in <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. TIR Anstieg</li> <li>• Sign. Reduzierung von TIHypo</li> <li>• Anstieg des Anteils von HbA1c Werten &lt;7,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnliche positive Effekte in der Kontrollgruppe werden nicht diskutiert (-)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							
	Übergang von SAP zu CLC (n=23)	CLC (n=78)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Laffel et al (2020)</b>  <i>JAMA. 323(23): 2388-2396.</i> <i>doi:10.1001/jama.2020.6940</i>	DM1 Alter 14-24 J. <u>Inklusion:</u> HbA1c 7,5-10,9 Ins Pumpe oder min. 3 MDA täglich Verblindetes CGM für >200 Stunden <u>Exklusion:</u> mehr als 1 DKA Episode während der letzten 6 Monate N=153		11 (7 %)	CGM (n=71 für primären Endpunkt)	SMBG (n=71 für primären Endpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline</li> <li>• TIR</li> <li>• TIHyper</li> <li>• TIHypo</li> <li>• BZ Mittelwert</li> </ul>	CGM Nutzung führt zu sign. <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Reduktion</li> <li>• TIR Anstieg</li> <li>• TIHyper Verringerung</li> <li>• TIHypo Verringerung</li> <li>• BZ Mittelwert-Reduktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias bei HbA1c Inklusionswert</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	CGM über 26 Wo. (n=74)	SMBG über 26 Wo. (n=79)						
RCT, einfach verblindet								

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Qin et al (2018)</b>  <i>J Clin Res Pediatr Endocrinol 10(4): 316-323</i> doi: 10.4274/jcrpe.0053  Meta-Analyse	8 RCT mit 310 TN <18 J.			CSII	MDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• DKA Inzidenz</li> <li>• Totale Ins Tagesdosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Vergleich zu MDI führt CSII zu sign. niedrigeren HbA1c Werten</li> <li>• CSII hat keinen Einfluß auf die Inzidenz von DKA und HypoG bzw. Insulintages dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Qualitätsbewertung nach Cochrane (+)</li> <li>• Heterogenität bei Alter, Design, Messmethode, Dauer der Erkrankung (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p>
	Pro Arm							
	CSII	MDI						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Rosner &amp; Roman-Urrestarazu (2019)</b>  <i>PLoS ONE 14(6): e0217655.</i> <i>doi: 10.1371/journal.pone.0217655</i>  Meta-Analyse	15 Studien (davon 6 RCT) Alter 0,5-19 J. N=2522			CSII	MDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• HbA1c</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• DKA Inzidenz</li> </ul>	CSII ist in allen Aspekten besser (wenn auch n.s.) und in keinem Fall unterlegen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Qualitätsbewertung durch EPHP (+)</li> <li>• Heterogenität bei Alter, Behandlungsdauer, Fallzahl, Design, Methoden der Bewertung von Lebensqualität, Justierung von Ko-Variablen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p>
	Pro Arm							

**PICO 6 Insulinpen und Technik**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Ware et al (2022)</b>  <i>N Engl J Med</i> 386(3): 209-219. doi: 10.1056/NEJMoa2111673  RCT, Crossover design	DM1 Alter 1-7 J. <u>Inklusion:</u> mind. 6 Mo. nach Diagnose, mind. 3 Mo. Nutzung von Pumpentherapie, HbA1c <11,0 <u>Exklusion:</u> Nutzung von CLC bei Rekrutierung, Begleiterkrankungen N=81		1 (1 %)	CLC (n=73)	SAP (n=74)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIR</li> <li>• TIHyper &gt;180</li> <li>• TIHypo &lt;70</li> <li>• HbA1c</li> <li>• BZ Mittelwert</li> </ul>	Ins Behandlung mit CLC führt zu signifikanter <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängerung von TIR</li> <li>• Reduzierung von TIHyper</li> <li>• Senkung von HbA1c</li> <li>• Senkung des BZ Mittelwerts</li> </ul> CLC zeigt keinen Einfluss auf TIHypo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wash-out für 1-4 Wochen (+)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>-Erfahrung mit Ins Pumpe</li> <li>-HbA1c &lt;11,0</li> <li>-hohe Motivation</li> </ul>
	Pro Arm							
	CLC über 16 Wo. (n=74)	SAP über 16 Wo. (n=74)						

Referenz Studientyp	Zusammenfassung				Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse												
<p><b>American Diabetes Association (2022)</b></p> <p><i>Diabetes Care 45 (Suppl. 1):S17–S38</i> doi: 10.2337/dc22-S002</p> <p>Empfehlungen für die Praxis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einstufungskriterien für DM1</li> </ul> <table border="1" data-bbox="517 339 1724 678"> <thead> <tr> <th></th> <th>Phase I</th> <th>Phase II</th> <th>Phase III</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Charakteristika</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Normoglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Dysglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• manifeste Hyperglykämie</li> <li>• symptomatisch</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Diagn. Kriterien</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Normale FPG und GT</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Abnorme FPG u./o. GT</li> <li>• FPG 100-125 (5,6-6,9)</li> <li>• 2h OGTT 140-199</li> <li>• HbA1c 5,7-6,4 oder Anstieg &gt;10%</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DM Diagnose nach Standard-Kriterien</li> <li>• Autoantikörper können nicht mehr nachweisbar sein</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikokriterien für Screening für Prädiabetes oder DM2 in Kindern und Jugendlichen</li> <li>-Übergewicht oder Adipositas</li> <li>-Maternale Anamnese für GDM</li> <li>-Familienanamnese für DM2 in Verwandten 1. Oder 2. Grades</li> <li>-Ethnische Zugehörigkeit (Afroamerikaner, Uramerikaner, Latinos, asiatische Herkunft, Pazifikinsulaner)</li> <li>-Zeichen von Insulinresistenz per se oder Erkrankungen mit begleitender Insulinresistenz (PCOS, Dyslipidämie, Acanthosis nigricans, Hypertonie, SGA)</li> </ul>					Phase I	Phase II	Phase III	Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Normoglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Dysglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• manifeste Hyperglykämie</li> <li>• symptomatisch</li> </ul>	Diagn. Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Normale FPG und GT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Abnorme FPG u./o. GT</li> <li>• FPG 100-125 (5,6-6,9)</li> <li>• 2h OGTT 140-199</li> <li>• HbA1c 5,7-6,4 oder Anstieg &gt;10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM Diagnose nach Standard-Kriterien</li> <li>• Autoantikörper können nicht mehr nachweisbar sein</li> </ul>	<p><b>4</b></p> <p><b>IV</b> <b>(oder n.a.)</b></p>
	Phase I	Phase II	Phase III														
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Normoglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• Dysglykämie</li> <li>• präsymptomatisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmunität</li> <li>• manifeste Hyperglykämie</li> <li>• symptomatisch</li> </ul>														
Diagn. Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Normale FPG und GT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple Ins Antikörper</li> <li>• Abnorme FPG u./o. GT</li> <li>• FPG 100-125 (5,6-6,9)</li> <li>• 2h OGTT 140-199</li> <li>• HbA1c 5,7-6,4 oder Anstieg &gt;10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM Diagnose nach Standard-Kriterien</li> <li>• Autoantikörper können nicht mehr nachweisbar sein</li> </ul>														

Referenz Studientyp	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p><b>Battelino et al (2019)</b></p> <p><i>Diabetes Care</i> 42:1593–1603 <a href="https://doi.org/10.2337/dci19-0028">doi: 10.2337/dci19-0028</a></p> <p>Konsensempfehlung</p>	<p><b>Standardisierte CGM Parameter bei klinischer Versorgung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tage der CGM Nutzung (empfohlen 14 Tage)</li> <li>• Anteil der Zeit mit aktivem CGM (empfohlen 70% während der 14-Tage-Periode)</li> <li>• BZ Mittelwert</li> <li>• Glukose Management Indikator (geschätztes HbA1c)</li> <li>• Glykämie-Variabilität/Variationskoeffizient (empfohlen &lt;36% vom Zielwert)</li> <li>• Zeit über dem Zielbereich (% der Messwerte und Zeit mit Werten &gt;250 mg/dl bzw. &gt;13,9)</li> <li>• Zeit über dem Zielbereich (% der Messwerte und Zeit mit Werten 181-250 mg/dl bzw. 10,1-13,9)</li> <li>• Zeit im Zielbereich (% der Messwerte und Zeit mit Werten 70-180 mg/dl bzw. 3,9-10,0)</li> <li>• Zeit unter dem Zielbereich (% der Messwerte und Zeit mit Werten 54-69 mg/dl bzw. 3,0-3,8)</li> <li>• Zeit unter dem Zielbereich (% der Messwerte und Zeit mit Werten &lt;54 mg/dl bzw. &lt;3,0)</li> </ul> <p><b>Das Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen</b> &lt;25 J. wird definiert als der niedrigste mögliche HbA1c Spiegel, bei dem keine Gefahr schwerer HypoG bzw. eine Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfohlener HbA1c Zielwert bei Kindern und Jugendlichen ist &lt;7,0 bei umfassender Versorgung</li> <li>• Ein „aufgeweichter“ Zielwert von &lt;7,5 würde einer Zeit im Zielbereich von ca. 60% entsprechen und darf in den folgenden Situationen angewendet werden:             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Unfähigkeit HypoG Symptome wahrzunehmen bzw. zu melden</li> <li>-Anamnese mit schwerer HypoG</li> <li>-Kein Zugang zu Insulinanaloga bzw. modernen Ins Verabreichungssystemen</li> <li>-Keine Möglichkeit BZ Spiegel zu messen</li> </ul> </li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Beck et al (2019)</b>  <i>J Diabetes Sci Technol</i> 13(4):614-626. doi: 10.1177/1932296818822496  Post-hoc-Querschnitt-Analyse von 4 randomisierten Studien	DM1 Erwachsene; Alter 18-78 J. Zentralisierte HbA1c Messung CGM 545 TN analysiert		Nur 83% der TN mit Baseline-Daten	CGM über mind. 14 Tage/Monat über 6 Monate	HbA1c an Baseline und nach 6 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Time in range 70-180 mg/dl</li> <li>• Time above range 180 mg/dl</li> <li>• Time above range 250 mg/dl</li> <li>• Mittelwert BZ</li> <li>• Korrelation zwischen CGM Daten und HbA1c nach 6 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuelle CGM Meßparameter korrelieren untereinander zu &gt;90%</li> <li>• CGM Meßdaten korrelieren mit HbA1c Werten zu 66-71%</li> <li>• Breite Streuung der Korrelation zwischen Veränderungen von HbA1c und CGM Daten</li> </ul> <p>Durch CGM verifizierte Zeichen von Hyperglykämie korrelieren gut miteinander, aber nicht mit HbA1c</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Missing data bei Baseline (-)</li> <li>• CGM mit z.T. unterschiedlichen Sensoren (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Lind et al (2019)  BMJ 366:14894 doi: 10.1136/bmj.14894  Beobachtungsstudie	DM1 Krankheitsdauer 1,3-11,9 Jahre Alter <18 bei Beginn der Beobachtung N=10398 Daten aus Nationalregister			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie</li> <li>• Nephropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Messung in regelmäßigen Intervallen</li> </ul>	Relatives Risiko für Retinopathie und Nephropathie im Zusammenhang mit HbA1c Spiegeln	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Spiegel unter 6,5 führen zu keinem sign. Anstieg der Retinopathie und Nephropathie, aber zu sign. höherer HypoG Inzidenz</li> <li>• HbA1c 7,0-7,4 ist mit sign. erhöhtem Retinopathie (OR 1,31) und Mikroalbuminurie (OR 1,55) assoziiert</li> <li>• Retinopathie (OR 5,98) und Makroalbuminurie-Risiko (OR 3,43) steigen sign. an bei HbA1c über 8,6</li> </ul> <p>HbA1c Spiegel &lt;7,0 kann als Therapieziel bei DM1 angesehen werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektives Design (-)</li> <li>• Abnehmende TN Zahlen über die Zeit (-)</li> <li>• Keine Justierung für Ko-Morbiditäten (-)</li> <li>• Unterschiedliche Therapie über die Zeit (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Rewers et al (2021)</b>  <i>Diabetes Care</i> 44:2061–2068 doi: 10.2337/dc20-3113  Post-hoc Analyse von RCT nach Drop-out-Ausschluss	DM1 mit moderater oder schwerer Ketoazidose Rehydrierungstherapie Alter <18 J. N=667 mit 714 DKA Episoden			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,45% NaCl langsame Infusion (n=182)</li> <li>• 0,9% NaCl langsame Infusion (n=176)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,45% NaCl schnelle Infusion (n=170)</li> <li>• 0,9% NaCl schnelle Infusion (n=186)</li> </ul>	Normalisierung von Anionenlücke und pCO <sub>2</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Differenz in der Rate der pH Veränderungen</li> <li>• Schnelle Infusion führt zu schnellerem Anstieg von pCO<sub>2</sub> und Schliessung der Anionenlücke innerhalb von 4 bzw. 8 Stunden</li> <li>• Schnelle Infusion ist assoziiert mit häufigerer Inzidenz hyperchlorämischer Azidose</li> </ul> <p>Zur Behandlung von DKA wird schnelle Rehydrierung empfohlen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fälle mit milder DKA und Glasgow Coma Scale &lt;11 ausgeschlossen/Selection bias (-)</li> <li>• Retrospektives Design (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,45% NaCl Infusion zur Kompensation von ½ des Flüssigkeitsdefizits innerhalb von 12 h</li> <li>• 0,9% NaCl Infusion zur Kompensation von ½ des Flüssigkeitsdefizits innerhalb von 12 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,45% NaCl Infusion zur sofortigen Kompensation von 100% des Flüssigkeitsdefizits</li> <li>• 0,9% NaCl Infusion zur sofortigen Kompensation von 100% des Flüssigkeitsdefizits</li> </ul>					

8.1. DKA

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Banks & Furyk (2008)  Emerg Med Australas 20(4):294-305. doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01086.x  Literaturübersicht	52 Publikationen 1996-2007			Hypertonische Kochsalzlösung i.v. Infusion		• Behandlung von Hirnödem bei DKA	• Hypertonische Kochsalzlösung kann als Alternative/Zusatzoption zu Mannitol betrachtet werden • Die unterstützende Evidenz ist ungenügend	• Teilergebnis aus Übersicht zu mehreren Notindikationen (-) • narrative Darstellung (-)  <b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Dabelea et al (2014)</b>  <i>Pediatrics</i> 133(4):e938-45. doi: 10.1542/peds.2013-2795  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 und DM2 Alter 0-19 J. Zeitraum 2002-2010 Daten aus internationalem Register N=7040 (total); 5615 (DM1); 1425 (DM2)					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von DKA in 2002-2003, 2004-2005 und 2008-2010</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In DM1 DKA Prävalenz beträgt ca. 30% und bleibt stabil über Zeit</li> <li>• Höhere DKA Prävalenz ist sign. assoziiert mit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Jüngerem Alter bei Erstdiagnose</li> <li>-Ethnischer Minderheit</li> <li>-Fehlender Privatversicherung</li> <li>-Niedrigem Einkommen</li> </ul> </li> <li>• In DM2 nimmt DKA Prävalenz über die Zeit sign. ab (12% auf 6%)</li> <li>• Höhere DKA Prävalenz bei DM2 ist sign. assoziiert mit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Jüngerem Alter bei Erstdiagnose</li> <li>-Ethnischer Minderheit</li> <li>-Männlichem Geschlecht</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (Fälle mit unvollständigen Daten ausgeschlossen) (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Edge et al (2006)</b>  <i>Diabetologia</i> 49: 2002–2009 DOI 10.1007/s00125-006-0363-8  Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	DM1 mit DKA (über 3 Jahre) Alter <16 J. N=212			DKA mit Hirnödem (n=43)	DKA ohne Hirnödem (angepasst nach Alter, Geschlecht und DM1 Dauer) (n=169)	Einfluss von <ul style="list-style-type: none"> <li>• biochemischen Faktoren</li> <li>• Therapiemodalität auf Hirnödementstehung</li> </ul>	Hirnödem-Risiko ist assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• höherer Azidose</li> <li>• höheren Kalium- und Urea-Spiegeln</li> <li>• niedrigem Na<sup>+</sup></li> <li>• höherem paCO<sub>2</sub></li> <li>• Infusionsvolumen &gt;890 ml während der ersten 4 Stunden</li> <li>• Insulingabe während der ersten 2 Stunden</li> </ul>	• Retrospektiv (-)  2++  II a
	Pro Arm							
	DKA mit Hirnödem (n=43)	DKA ohne Hirnödem (n=169)						

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Fiordalisi et al (2007)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 8: 142–149 doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00253.x.  Prospektive Beobachtungsstudie (Therapieprotokoll-Validierung)	DM1 mit DKA Alter 0,7-20 J. N=635 Episoden			<u>1. Stunde</u> • NaCl 0,9% Infusion 10 ml/kg ± 5% Albumin bis Stabilisierung • 5 ml/kg für 1h • Doppelte Infusionsmenge bei Hyperventilation • Insulin 0,1U/kg <u>2.-36. Stunde</u> • Kompensation von Na+ Defizit (50% über 12h) • Dextrose bei HyperG >200 mg <u>Monitoring</u> • Stündlich BZ, Blutgase, Urea, Elektrolyte <u>Mannitol</u> wird bei Symptomen erhöhten intrakranialen Drucks verabreicht und soll einen Effekt innerhalb von <60 Min zeigen		• Vermeidung von Hirnödemen  • Behandlungskoll in allen Fällen effizient (vollständige Erholung) • Isonatriämie soll angestrebt werden • Rehydrierung soll Lösungen mit Na+ >125 mmol/L vermeiden • Erholung (Rehydrierung und Korrektur der DKA) erfolgt innerhalb von 12-18 h	• Deskriptiv (-) • Keine Vergleichs population (-)  2+  III	
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Franklin et al (1982)  <i>Pediatrics</i> 69(1):87-90  <b>Fallbericht</b>	DM1 mit DKA, drohendem Hirnödem und Ophthalmoplegie Alter 13 J. N=1			<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrierung mit hypertonischer NaCl-Lösung</li> <li>Mannitol-Bolus 1 g/kg</li> </ul>		•	• Mannitol machte neurologische Symptome innerhalb von 30 Min rückgängig	• Fallbericht (-)  <b>3</b>  <b>V bzw. n.a.</b>
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Glaser et al (2006)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 2006; 7: 75–80 doi: 10.1111/j.1399-543X.2006.00156.x.  Prospektive Beobachtungsstudie Prä-post-Design	DM1 mit gesicherter DKA Alter <18 J. N=41			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehydrierung nach Standardprotokoll</li> <li>• MRI während DKA Behandlung (2-12 h) und nach Remission der Episode (72h)</li> </ul>		Klinische Prädiktoren der <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompression der lateralen Hirnventrikel</li> <li>• Glasgow Coma Scale-Werte</li> </ul>	Ventrikelverengung <ul style="list-style-type: none"> <li>• ist sign. ausgeprägter zu Beginn der DKA Therapie</li> <li>• ist mit höherer Prävalenz pathologischer Werte in der Glasgow Coma Scale verbunden</li> <li>• ist sign. assoziiert mit niedrigen PCO<sub>2</sub> Werten bei der Notaufnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variabler Zeitpunkt der ersten MRI Aufnahme (-)</li> <li>• Glasgow Coma Scale kann subtile Defizite nicht aufdecken (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hanas et al (2007)</b>  <i>Diabet Med 24 (10): 1080–1085</i> DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02200.x  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Erstdiagnose ± DKA und Hirnödem Alter <18 J. Registerdaten 2000-2004 N=3707 (292 DKA Episoden in 265 Kindern)					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von DKA</li> <li>• Inzidenz von Hirnödem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DKA Inzidenz unter neu diagnostiziertem DM1 beträgt 16% (1,6 pro 100 Patient-jahre)</li> <li>• Klinisch manifestes Hirnödem in 0,68% d. Episoden</li> <li>• Subklinisches Hirnödem in 5,4% der Episoden</li> <li>• In DKA Fällen Hypokaliämie ist sign. häufiger bei neu diagnostiziertem DM1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse nicht generalisierbar (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

8.1. DKA (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Roberts et al (2001)</b>  <i>Pediatr Diabetes</i> 2(3):109-14. doi: 10.1034/j.1399-5448.2001.002003109.x.  Fallserie	Schwere DKA mit zerebralen Komplikationen Alter <17 J. N=11					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptkennzeichen</li> <li>• Praxisempfehlungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Führendes Merkmal bei allen Fällen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Fallserie (-)</li> <li>• Schlussfolgerungen nicht generalisierbar (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
								<b>3</b>  <b>V</b>

8.1. DKA (cont.)

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Wolfsdorf et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes 19 (Suppl. 27): 155–177</i> DOI: 10.1111/pedi.12701  Konsensempfehlung für die Praxis  			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Biochemische Kriterien</u> für DKA Diagnose: HyperG &gt;11 mmol/L; Venenblut-pH &lt;7,3 oder Bikarbonate &lt;15 mmol/L; Ketonämie (β-OH-Butyrat &gt;3 mmol/L) oder moderate bis starke Ketonurie</li> <li>• <u>Klinische DKA Zeichen</u>: Dehydrierung, Tachykardie, Tachypnoe, Azetongeruch, Erbrechen, Verwirrung, Schläfrigkeit, Bewußtseinsstörung</li> <li>• <u>Risikofaktoren</u> für DKA: junges Alter, verspätete Diagnose, niedriger Sozialstatus, Leben im Land mit niedrigerer DM1 Prävalenz, unregelmäßige Insulinbehandlung, unerkanntes Aussetzen einer Insulinpumpe</li> <li>• <u>Diagnostische Maßnahmen</u>: BZ, Ketone, Elektrolyte, Blutgase, Blutbild, Bewertung der Dehydrierung, Anlegen von 2 peripheren Venenkathetern, häufiges Monitoring des neurologischen Status</li> <li>• <u>Therapieziele</u>: Rehydrierung, Korrektur der Azidose und Ketonämie, graduelle Korrektur der Hyperosmolarität, Normalisierung der Glykämiekontrolle</li> <li>• Rehydrierung soll vor Insulinbehandlung stattfinden; Flüssigkeitsdefizit soll innerhalb von 24-48 h ausgeglichen werden</li> <li>• Insulinanwendung von 0,05-0,1 U/kg/h darf nicht früher als 1 Stunde nach Start der Rehydrierung beginnen</li> <li>• Bei Hyperkaliämie soll K+ Supplementierung erst nach funktionierender Diurese beginnen; ansonsten soll 40 mmol/L K+ verabreicht werden (20 mmol/L wenn Rehydrierungsrate &gt;10 ml/kg/h beträgt)</li> <li>• Bikarbonate werden nicht empfohlen, außer in Fällen lebensbedrohlicher Hyperkaliämie, schwerster Azidose (pH &lt;6,9) und gestörter Herzfunktion</li> <li>• Hirnödem-Warnzeichen sind: Kopfschmerzen nach Therapiebeginn, Bradykardie, Bewußtseinsstörung</li> <li>• Bei multiplen Hirnödem-Risiken (hohe Bluturea, Hyperkapnie, Azidose) Mannitol oder hypertotonische Kochsalzlösung bereitstellen und bei akuten neurologischen Symptomen sofort applizieren</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm			

8.2. Hyperglykämisch-hyperosmolares Syndrom

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Wolfsdorf et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 19 (Suppl. 27): 155–177 DOI: 10.1111/pedi.12701  Konsensempfehlung für die Praxis  			<u>Diagnostische Kriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Polyurie und Polydipsie</li> <li>• BZ &gt;33 mmol/L (600 mg/dl)</li> <li>• pH venös &gt;7,25, arteriell &gt;7,30</li> <li>• Serum-Bikarbonate &gt;15 mmol/L</li> <li>• Minimale Ketonurie, fehlende Ketonämie</li> <li>• Effektive Serum-Osmolalität &gt;320 mOsm/kg</li> <li>• Bewußtseinsstörung ± Krämpfe</li> </ul> <u>Therapieziele</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rehydrierung zur Erhöhung des intra- und extravasalen Volumens</li> <li>• Wiederherstellung der renalen Perfusion</li> <li>• Graduelle Senkung der Serum- Na<sup>+</sup> Konzentrationen und -Osmolalität</li> <li>• Wenn stündlichen BZ Senkung während Rehydrierung weniger als 3 mmol/L (50 mg/dl) beträgt, soll Insulin in der Dosierung von 0,025-0,05 U/kg/h verabreicht werden</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm			

8.3. Hypoglykämie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<p><b>Clarke et al (2008)</b></p> <p><i>Pediatric Diabetes 9: 165–174</i> doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00405.x</p> <p>Konsensempfehlung für die Praxis</p>		Pro Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HypoG Symptome:</b> <i>vegetative</i> (Tremor, Herzrasen, kalter Schweiß); <i>neuroglykopenie</i> (Konzentrations-schwierigkeiten, Seh- und Hörstörung, unsicherer Gang, Verwirrung, Bewußtseinsstörung); <i>Verhalten</i> (Reizbarkeit, Verhaltensstörung, Alpträume); <i>unspezifische</i> (Heißhunger, Müdigkeit)</li> <li>• <b>Definition:</b> BZ &lt;3,9 mmol/L (70 mg/dl). Die Schwelle für die Aktivierung vegetativer Symptomatik ist höher bei Kindern; entsprechend ist BZ Monitoring entscheidend für die Früherkennung. Vermeidung bzw. Normalisierung gestörter HypoG-Wahrnehmung ist von enormer Bedeutung.</li> <li>• <b>Therapieziele:</b> Wiederherstellung von Normoglykämie (100 mg/dl)</li> <li>- Bei leichter/moderater HypoG durch Verabreichung von Kohlenhydraten (0,3 g/kg) mit BZ Messung nach 20-30 Min (evtl. Zuckergabe wiederholen)</li> <li>- Bei schwerer HypoG durch Glukagon-Injektion (0,5-1,0 mg oder 10-30 µg/kg) oder langsame Injektion von Glukose oder Dextrose (200-500 mg/kg)</li> <li>• Ursachen für HypoG-Episoden müssen untersucht werden</li> <li>• Kinder mit DM1 sollen in irgendeiner Form erkennbar gemacht werden und immer über schnell verdauliche Glukose oder Saccharose verfügen</li> <li>• Eltern und Erzieher sollen Glukagon-Injektionen für Notfälle bereit halten</li> </ul>	<p><b>4</b></p> <p><b>IV</b></p>

8.3. Hypoglykämie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Cranston et al (1994)</b>  <i>Lancet 344(8918): 283-287.</i> <i>doi: 10.1016/s0140-6736(94)91336-6.</i>  Fall-Kontroll-Studie	DM1 mit längerer Erkrankungsdauer und gestörter HypoG-Wahrnehmung in der Anamnese Alter 22-58 J. N=12			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2x Hypoglykämischer Clamp in Abstand von 3 Wochen</li> <li>• Strikte Vermeidung von HypoG</li> <li>• 2x Fragebogen zur Bewertung der Wahrnehmung von HypoG-Symptomen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonelle Reaktion auf HypoG</li> <li>• HypoG-Wahrnehmung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Störung der kognitiven Funktion wird bei BZ Wert von 2,8 mmol/L bemerkbar</li> <li>• Profile der hormonellen Reaktion sind vergleichbar</li> <li>• Nach der 2. Clampexposition werden die hormonellen und kognitiven Reaktionen bei BZ Werten aktiviert, die sign. höher liegen als diejenigen, die kognitive Dysfunktion auslösen</li> <li>• HypoG Wahrnehmung kann durch Vermeidung von HypoG wiederhergestellt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betrifft Erwachsenenpopulation (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Wiederholte Befragung mit möglichem Lerneffekt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b oder n.a.</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Baechle et al (2018)</b>  <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 126(5): 277-286. doi: 10.1055/s-0043-115010  Retrospektive Vergleichsstudie	DM1 und gesunde Kontrollen Ernährungsaufzeichnungen aus Register Alter 11-19 J. N=1008			DM1 (712 Aufzeichnungen)	Gesunde Kontrollen (949 Aufzeichnungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essfrequenz</li> <li>• Tägliche Kohlenhydrat-Aufnahme</li> <li>• Assoziation zw. HbA1c und Essfrequenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1 Pat. hatten sign. höhere Essfrequenz</li> <li>• DM1 Pat. hatten niedrigere Kohlenhydrat-Aufnahme</li> <li>• Totale Kohlenhydrat-Aufnahme u. Kohlenhydrat-Aufnahme zum Frühstück sind assoziiert mit höheren HbA1c Werten</li> <li>• Höhere Frühstücks-Frequenz ist assoz. mit niedrigeren HbA1c Werten</li> <li>• Einnahme von Frühstück + Mittag ist assoz. mit besserer Glykämie-Kontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiedl. Prozeduren zur Erfassung des Essverhaltens (-)</li> <li>• Selbstberichte – ungenaue Daten möglich (-)</li> <li>• Selektionsbias möglich, trotz Adjustierung (-)</li> <li>• Unterschiede in dem sozioökonomischen Status (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	DM1 (n=712)	Gesunde Kontrolle (n=296)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Cadario et al (2012)</b>  <i>J. Endocrinol. Invest.</i> 35: 160-168 doi: 10.3275/7755  Prospektive Beobachtungsstudie mit 6 Mo. Follow-up	DM1 Alter <19 J)		keine	Strukturiertes Ernährungs-training (Mediterrane Diät) zu Beginn u. nach 3 u. 6 Mo		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essensaufnahme</li> <li>• Lipidwerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 6 Mo: Nahrungslipide sign. weniger, Ballaststoffe signif. mehr</li> <li>• Sign. Reduktion von LDL-, Nicht-HDL- und Total-Cholesterol/HDL-Ratio</li> <li>• Sign. weniger Fälle. mit mindestens 1 patholog. Lipidwert, unabhängig von Gewicht und Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monozentrische Studie, wenig repräsentativ (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Keine Placebo Kontrolle (-)</li> <li>• Relevante Parameter nicht erfasst (Körperaktivität, Lebensstil, Körperzusammensetzung) (-)</li> <li>• Validiertes System zur Erfassung der Nährstoffe (+)</li> </ul>
	Exklusion: Ketoazidose in den letzten 6 Mo, DM1-Dauer <12 Mo, monogene Dyslipidämie, Hypo-/ Hyperthyroidismus, renale Dysfunktion, Essstörungen  N=96							
	Pro Arm							

2-

III

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Kersting et al (2017)</b>  <i>Aktuel Ernährungs-med 42: 304–315</i> <i>doi:10.1055/s-0043-116499</i>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Konzepts Optimierte Mischkost</li> <li>• Überarbeitung des Richtwerts für Energiezufuhr an die Bedürfnisse verschiedener Altersgruppen (1-3, 4-6, 7-9, 10-12 13-14 und 15-18 J.)</li> <li>• Adaptation von Referenzwerten zu Lebensmittelverzehrsmengen</li> <li>• Geringe körperliche Aktivität erfordert Änderungen der Referenzwerte für Energiezufuhr</li> <li>• Empfohlene Mahlzeitfrequenz 5x täglich</li> <li>• Berücksichtigung des Glykämie-Index von Lebensmitteln ermöglicht präventive Vorteile</li> <li>• Glykämie-Index von max. 55 für die einzelnen Mahlzeiten empfohlen; weitere Reduzierung auf Richtwert 45 denkbar</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm			
Übersichtsartikel				

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Zhong et al (2016)</b>  <i>Eur J Clin Nutr 70(7): 802-807</i> <i>doi:10.1038/ejcn.2016.8</i>  Prospektive Querschnitt-Beobachtung mit Follow-up nach 1 und 5 J.	Neu diagnostizierte Jugendliche <20 J mit DM1 N=793 zu Beginn, N=512 nach 1 J u. N=501 nach 5 J.  Exklusion: Fehlende FFQ Daten, DM1 Dauer <3 Mo, Nahrungskarenz <8 Std		292 (37%)	Fragebogen zu Essenshäufigkeit (Food Frequency Questionnaire, FFQ)  Modifizierter KIDMED Wert (Mediterraner Diätwert)		Zusammenhang zwischen mediterraner Diät und • Glykämiekontrolle • CV Risikofaktoren (BMI, Blutdruck, Serumlipide) • Nahrungsaufnahme	Höherer Diät-Wert ist sign. assoziiert mit • niedrigerem HbA1c • verbesserten Lipidprofilen  HbA1c Werte sind für ca. 20% der Effekte auf Lipidprofile zuständig  Mediterrane Diät zeigt keine Korrelation mit BMI	• Grose Stichprobe über lange Zeit (+) • Validierter Fragebogen (+) • Selbstbericht (-) • Fragebogen-Modifikation nicht validiert (-) • Hohe Drop-out Rate (-) • Multiple Vergleiche (Typ 1 Fehler) (-)  2+  II a
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Braune et al (2021)</b>  <i>JMIR Mhealth Uhealth</i> <i>9(4):e24374.</i> <i>doi: 10.2196/24374</i>  Prospektive longitudinale Machbarkeitsstudie	DM1 Kinder (8 ± 2,6 J.) und ihre Eltern Ins Pumpen (SAP bzw. CLC) N=28 Kinder / 27 Familien		keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monatliche Tele-Konsultationen</li> <li>• Auswertung von Endpunkten nach 3 und 6 Monaten</li> </ul> (n=28)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIR</li> <li>• TIHyper</li> <li>• TIHypo</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• DKA Inzidenz</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	Telemedizinische Kontrolle ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• sign. Verbesserung von TIR</li> <li>• sign. Verbesserung von TIHyper</li> <li>• Beibehaltung der positiven Effekte über 6 Monate</li> <li>• Verbesserung psychosozialer Aspekte der Lebensqualität</li> <li>• keiner Beeinflussung von HbA1c, HypoG- und DKA-Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ kleine Fallzahl</li> <li>• Keine Kontrollgruppe (-)</li> <li>• Selection bias (Sozialstatus, IT Zugang, Krankenversicherung) (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Crossen et al (2020)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 22(1):34-41.</i> <i>doi: 10.1089/dia.2019.0214</i>  Prospektive Beobachtungsstudie Prä-post-Design	DM1 <u>Inklusion:</u> Diagnose seit > 3 Mo. Alter 1-17 J., HbA1c >8,0 Audio/Video Internet-Verbindung, CGM/Pumpe Online Datenübertragung <u>Exklusion:</u> fehlende Englischkenntnisse N=57 eingeschlossen		27 (47 %)	Ärztliche Videoberatung alle 4, 6 oder 8 Wochen über 12 Monate (n=30)	Daten aus direkter persönlicher Beratung vor Intervention (n=57)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Zahl ärztlicher Beratungen in 12 Monaten</li> <li>• CGM Nutzung</li> <li>• Pumpennutzung</li> </ul>	Internet-Beratung ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Senkung von HbA1c</li> <li>• Sign. mehr Beratungen in 12 Mo.</li> <li>• Sign. häufigere Nutzung von CGM und Ins Pumpe</li> <li>• Keiner Auswirkung auf DKA und Notaufnahmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ kleine Fallzahl (-)</li> <li>• Keine unabhängige Kontrolle (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Ergebnisverzerrung durch ange-stiegene CGM und Pumpennut-zung (-)</li> <li>• Vergleichbare Ergebnisse in ITT- und PP-Analyse (+)</li> </ul>
	Pro Arm							

2-

II b

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Reid et al (2018)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 20(5):370-379. doi: 10.1089/dia.2017.0450</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter 18-25 J. <u>Exklusion:</u> keine ärztliche Betreuung über 1 Jahr vor Beginn; kein Zugang zu Internet; nicht englischsprachig; Verhaltensstörungen N=81		11 Kontrollen (29%) hatten keine einzige Beratung, wurden jedoch analysiert	Online-Beratung (n=42)	Beratung in der Klinik (n=39)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahl der Beratungen in der Klinik</li> <li>• Kompliance mit Behandlungsvorschriften</li> <li>• Zufriedenheit</li> </ul>	Internet-Beratung erhöht sign. <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Häufigkeit der Klinikbesuche</li> <li>• die Einhaltung der Therapieempfehlungen</li> <li>• die Zufriedenheit mit dem Betreuungsmodus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motivation für Internet (keine Gebühren) (-)</li> <li>• Armwahl durch TN (-)</li> <li>• Elektronische Erinnerungs-SMS (-)</li> <li>• Alter &gt;18 (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>von Sengbusch et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes</i> 21:1502–1515 doi: 10.1111/pedi.13133  RCT (quasi-randomisiert)	DM1 Alter 1-16 J. Quasi-Randomisierung nach Wohnsitz N=240		41 (17 %)	Früh ansetzende Videoberatung + Standardversorgung (n=103)	Standardversorgung + spät ansetzende Videoberatung (n=96)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c nach 6 und 12 Monaten</li> <li>• TIR</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c ist sign. niedriger nach 12, jedoch noch nicht nach 6 Monaten</li> <li>• frühe ansetzender Videoberatung</li> <li>• Keine sign. Differenz in TIR</li> <li>• Zufriedenheit mit Behandlung ist sign. höher bei Eltern nach früh einsetzender Videoberatung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Imputation fehlender Messdaten (-)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• TN mit guter Glykämie-Kontrolle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Monatliche Video-Beratung 1x monatlich, zusätzlich zu Standardversorgung über 6 Mo. (+Verlängerung um 6 Mo.)  (n=120)	Standardversorgung für 6 Mo (+Videoberatung als Zusatzoption für 12 Monate)  (n=120)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>von Sengbusch et al (2021)</b>  <i>Diabetic Medicine</i> 38:e14410. doi: 10.1111/dme.14410  Retrospektive Beobachtungsstudie Prä-post-Design	Eltern von DM1 Kindern vor und 1 Jahr nach Erfahrung mit ärztlicher Videoberatung N=34		10 (29 %)	Interview zu Erfahrungen (n=24)	Interview zu Erwartungen (n=30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteile</li> <li>• Änderung des eigenen Verhaltens</li> <li>• Barrieren</li> <li>• Verbesserungsvorschläge</li> <li>• Bevorzugte Häufigkeit der Kontakte</li> </ul>	Telemedizin ermöglicht <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigere Kontakte zum Arzt</li> <li>• Erhöhtes Vertrauen in Ins Dosierung</li> <li>• Zeitsparen</li> </ul> -Bevorzugtes Intervall ist 4-6 Wochen -Kontakt zum gleichen Arzt ist gewünscht -Schwieriger Internet-Zugang ist die Hauptbarriere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualitative Auswertung (-)</li> <li>• Telefon-Interview (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	Erfahrungen nach 12 Monaten Videoberatung (n=24)	Erwartungen von regulärer Videoberatung (n=30)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>von Sengbusch et al (2022)</b>  <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 193: 110135 doi: 10.1016/j.diabres.2022.110135  Beobachtungsstudie	DM1 Kinder und ihre Eltern CGM mit MDI oder Pumpe Reguläre klinische Betreuung Regelmäßige Videoberatungen N=100		1 (1 %)	Videoberatungen in regulären Abständen bzw. bei Bedarf über 7-12 Monate		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline</li> <li>• TIR</li> <li>• GMI</li> <li>• TBR</li> <li>• Zufriedenheit der Eltern</li> <li>• Stressbelastung</li> </ul>	Nach Videoberatung über 7-12 Mo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bleibt HbA1c unverändert</li> <li>• Mittlerer BZ Wert und GMI Wert nehmen ab</li> <li>• Zufriedenheit der Eltern steigt sign. an</li> <li>• Stressbelastung nimmt sign. ab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (TN mit Telemedizin-Erfahrung) (-)</li> <li>• Selection bias (gehobener Sozialstatus) (-)</li> <li>• Prä-post-Erhebungsmodus psychologischer Parameter (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Bloomgarden et al (1987)</b>  <i>Diabetes Care 10(3): 263-272.</i> <i>doi: 10.2337/diacare.10.3.263</i>  RCT	DM1 unter Insulintherapie Alter >50 J. N=345		79 (23 %)	Schulung (n=127)	Keine Schulung (n=139)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissensniveau</li> <li>• HbA1c</li> <li>• FPG</li> <li>• BMI</li> <li>• Serumlipide</li> <li>• DM Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwohl das Wissensniveau und das Verhalten sign. verbessert werden, hat die Schulung keinen Effekt auf metabolische Endpunkte und chronische Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine TN im Alter &lt;18 J. (-)</li> <li>• Schulungsprogramm nicht validiert (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b oder n.a.</b></p>
	Pro Arm							
	9x Schulung zu DM1 Symptomen, Ernährung, Therapie, Komplikationen (n=165)	Keine Schulung (n=180)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Fleming et al (2020)</b>  <i>Diabetes Care</i> 43:250–260 doi: 10.2337/dci19-0062			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die regulatorischen Behörden sollen</li> <li>-Standards für die Inhalte und Anwendung von Patienteninformationstechnologien (PIT) erstellen</li> <li>-Regulatorische Vorschriften für Effizienz und Sicherheit und ihre Bewertung erarbeiten</li> <li>-Jährliche Zusammenfassungen regulatorischer Aktivitäten veröffentlichen</li> <li>• Hersteller von Apps sollen</li> <li>-Ausreichende Dokumentation, Trainingsmodule für alle Alters- und Bildungsklassen und Updates zur Verfügung stellen</li> <li>-Datenanonymisierung und Sicherheit gewährleisten</li> <li>-Sicherheitsbezogene Daten und Ereignisse zeitnah berichten</li> <li>• Medizinische Fachgesellschaften sollen</li> <li>-Forschung an Effizienz, Outcomes und Sicherheit medizinischer Apps unterstützen</li> <li>-Evidenzbasierte Leitlinien zur Effizienz digitaler Interventionen erarbeiten</li> <li>-Formen strukturierter Schulung für medizinische Leistungsanbieter anbieten</li> <li>-Die Durchführung gezielter Studien zum Thema „Digitale Technologien“ finanziell unterstützen</li> <li>• Akademische Forscher sollen</li> <li>-Ihre Ergebnisse mit Patienten kommunizieren</li> <li>-Geeignete Outcomes identifizieren und validieren</li> <li>• Medizinische Leistungsanbieter sollen</li> <li>-Sich über digitale Informationstechnologien aus- und fortbilden</li> <li>-DM-Patienten bei der Nutzung digitaler Tehnologien unterstützen</li> <li>-Die digitalen Patientendaten zur Verbesserung der Versorgung einsetzen</li> <li>• Die Nutzer digitaler Gesundheitsapps sollen</li> <li>-Diese als nützlicher Zusatz zu Behandlungs- und Präventionsmaßnahmen akzeptieren</li> <li>-Die Hersteller über Stärken und Schwächen der Produkte proaktiv informieren</li> </ul>	Betrifft nicht Schulung-Software  <b>4</b>  <b>IV oder n.a.</b>
	Konsensempfehlung	Pro Arm		

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung/Empfehlungen für Schulungsreferenzzentren	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Lange et al (2012)  Pediatric Diabetes 13(Suppl. 16): 49–61 doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00913.x  Expertenmeinung	insgesamt		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Schulungsmaterial für Kinder und Jugendliche</u> soll altersentsprechend konzipiert und nach Erstdiagnose bzw. als Follow-up-Training bereitgestellt werden</li> <li>• <u>Schulungsmaterial für Eltern</u> soll auf die elterlichen Aufgaben fokussieren und die altersspezifischen Besonderheiten der Kinder berücksichtigen. Andere Familienmitglieder (Geschwister, Großeltern) sollen in die Ausbildung einbezogen werden</li> </ul>	<p><b>4</b></p> <p><b>IV</b></p>
		Pro Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lehrer/Erzieher/Betreuer</u> sollen Schulung über die Betreuung diabetischer Kinder erhalten, besonders wenn die Eltern nicht imstande sind, die Information komplett und verständlich zu übermitteln. Information für Erzieher soll besonders die Vermeidung von Stigmatisierung und die Gewährleistung der Integration betonen</li> <li>• Strukturierte <u>Schulung von medizinischen Fachkräften</u> (akkreditierte Fortbildungsprogramme für multidisziplinäre DM Behandlungsteams) ist in mehreren EU Ländern unzureichend entwickelt. Solche Programme sollen einer Qualitätssicherung und Akkreditierung unterzogen werden</li> <li>• <u>Sozialarbeiter und Psychologen</u> (als Mitglieder eines DM Teams) sollen entsprechende Schulung erhalten</li> <li>• Die Schulung soll alle Aspekte der Insulintherapie, insbesondere MDI und CSII, erklären</li> <li>• Die Ausbildung von Fähigkeiten zur Krisenbewältigung durch altersangepasste Schulungsinstrumente verdient besondere Beachtung</li> <li>• Schulungsprogramme für Kinder sollen mit diesen für Eltern/Betreuer in Einklang gebracht werden</li> <li>• Alle Mitglieder des DM-Behandlungsteams sollen die Nutzung der Instrumente beherrschen</li> <li>• Über längere Zeitspannen sollen Studien bez. Machbarkeit, Akzeptanz und Nutzerzufriedenheit, mit Erfassung metabolischer und psychosozialer Outcomes durchgeführt werden</li> </ul> <p>Empfohlene Inhalte von Schulungsmaterial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernährungsanweisungen und Bestimmung des Kohlenhydratbedarfs</li> <li>• Insulintherapie und BZ Messung</li> <li>• Vorbeugung und Behandlung akuter Komplikationen</li> <li>• Psychosoziale Integration (Arbeit, Sport, Verkehr, Reisen, Sozialhilfe etc.)</li> </ul>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
Lindholm Olinder et al (2022)  <i>Pediatr Diabetes</i> 23(8): 1229-1242. doi: 10.1111/pedi.13418  Konsensempfehlung			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulung ist eine wichtige Komponente erfolgreicher DM Behandlung</li> <li>• Strukturierte und zertifizierte Schulung zu DM Management (insbesondere neue Technologien) soll allen Jugendlichen und deren Eltern/Betreuer zugänglich gemacht werden</li> <li>• Die Inhalte des Schulungsmaterials sollen regelmäßig den Veränderungen in der lokalen Gesundheitsversorgung, dem Alter der Patienten und der Technologieentwicklung angepasst werden</li> <li>• Bewertung der Programme soll durch Ermittlung der Glykämiekontrolle, der psychosozialen Adaptation, der Lebensqualität und der Selbständigkeit beim Management erfolgen</li> <li>• Schulungsinterventionen haben positive Effekte auf metabolische und psychosoziale Outcomes</li> <li>• Medizinische Fachkräfte sollen spezialisiertes Training in Schulungspraktiken erfahren</li> <li>• Das multidisziplinäre DM Team soll die gleichen Ansichten und Therapieziele vertreten</li> <li>• Telemedizin ist eine wichtige Alternative zum Personalkontakt mit dem Betreuer</li> <li>• Mobile und Web-basierte Applikationen sind wertvolle Instrumente für Schulung und Selbstmanagement-Training</li> <li>• Interaktive digitale Schulungsinstrumente sollen breite Verwendung finden</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm			

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Delamater et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 19 (Suppl. 27): 237–249 DOI: 10.1111/pedi.12736  Konsensempfehlung für die Praxis			<i>Psychologische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit DM1</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachkräfte mit Erfahrung in psychischer Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (Psychologen, Psychiater, Sozialarbeiter) sollen Mitglieder des multidisziplinären Diabetesteam werden</li> <li>• Das Team soll ständige regelmäßige Kontakte zu den Patienten pflegen</li> <li>• Die psychisch-emotionale und intellektuelle Entwicklung sowie die Lebensqualität von DM1 Kindern soll regelmäßig bewertet werden</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
		Pro Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Schulleistung von Kindern mit DM1 Erstdiagnose vor dem 5. Jahr und rezidivierenden HypoG Episoden verdient besondere Beachtung. Bei Feststellung von Schwierigkeiten soll eine fachliche Bewertung erfolgen. Spezifische Lernpläne für solche Kinder sollen erstellt und den Lehrern unterbreitet werden</li> <li>• Selbstmanagement-Fähigkeit soll regelmäßig (besonders bei heranwachsenden Jugendlichen) ermittelt werden</li> <li>• Psychischer Gesundheitszustand soll auf regulärer Basis untersucht werden</li> <li>• Familiäre Faktoren (Zusammenhalt, Kooperation bei Problemlösung, Anpassung, Konflikte) sollen regelmäßig, besonders in Übergangssituationen) eingeschätzt werden</li> <li>• Das Team soll präventive Strategien für kritische Situationen erarbeiten</li> <li>• Evidenzbasierte Behandlungsoptionen sollen DM1 Familien verfügbar gemacht werden</li> <li>• Bei Jugendlichen soll die Selbständigkeit gefördert werden und eine Vorbereitung auf die Erwachsenenversorgung erfolgen</li> </ul>	

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Grabert et al (2002)</b>  <i>Comput Methods Programs Biomed</i> <i>69(2):115-21.</i> <i>doi: 10.1016/s0169-2607(02)00035-4</i>  Erfahrungsbericht			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das System für Dokumentation und Qualitätsmanagement in Diabetes besteht aus 3 Modulen</li> <li>-Dokumentation-Software (DPV)</li> <li>-Halbjährlicher Leistungsvergleich (Benchmarking) von Diabetes-Einrichtungen (QC-DPV)</li> <li>-Datenbasis für Forschungszwecke (DPV-SCIENT)</li> <li>• Die Software ist sowohl für Kliniken als auch Privatpraxen verfügbar</li> <li>• Das System erfasst alle wichtigen Daten zu Qualitätsinitiativen und ermöglicht longitudinale Analysen von Qualitätsindikatoren</li> <li>• Leistungsvergleiche pädiatrischer Einrichtungen auf Nationalebene werden zweimal jährlich bez. therapeutischer Outcomes durchgeführt</li> <li>• Die wissenschaftliche Datenbank enthält Daten von 251 000 Einzeluntersuchungen bei 21 000 Fällen und umfasst mehr als 53% aller DM1 Patienten unter 20 Jahren in Deutschland</li> <li>• Entwicklungsaktivität fokussiert auf</li> <li>-Software-Anwendbarkeit auch bei Einrichtungen mit beschränkten Hardwareressourcen</li> <li>-Anpassung an den aktuellen Kundenbedarf</li> <li>-Adaptation und Disseminierung der wissenschaftlichen Daten an einen breiten Interessentenkreis</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm			

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hackl et al (2022)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 23:64–72. DOI: 10.1111/pedi.13283  Retrospektive Beobachtungsstudie	Zentren zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit DM1 (Alter <21 J.) Datenquelle: DPV Datenbank (Deutschland und Österreich)					<ul style="list-style-type: none"> <li>Einfluss der Zentrumgröße/ Patientenzahl auf die therapeutische Qualität</li> <li>-XS &lt;20 Pat</li> <li>-S 20-50 Pat</li> <li>-M 50-100 Pat</li> <li>-L 100-200 Pat</li> <li>-XL &gt;200 Pat</li> </ul> beurteilt nach -Target HbA1c -HypoG Inzidenz -DKA Inzidenz -Zöliakie-Screening -Zahl der Beratungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beste Glykämiekontrolle in M-Zentren</li> <li>XS-Zentren zeigen schlechteste Ergebnisse bei Glykämiekontrolle, DKA Inzidenz und niedrigste Beratungszahlen</li> <li>Über 10 Jahre verbessert sich sign. die Versorgung in M, L und XL Zentren</li> <li>Nutzung von CSII und SAP steigt mit Zentrumgröße</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Daten zu</li> <li>Team-Zusammensetzung (-)</li> <li>Sozial- und Bildungsstatus (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Jahr 2009 217 Zentren mit 19400 Fällen	Jahr 2018 238 Zentren mit 26689 Fällen						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hecker et al (1999)</b>  <i>J Pediatr Endocrinol Metab 12(1):31-8.</i> doi: 10.1515/jpem.1999.12.1.31  Retrospektive Beobachtungsstudie	23 Zentren zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit DM1 Datenquelle: DPV Register Jan-Jun 1996 N=2407					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahmezeit</li> <li>• Dauer der Hospitalisierung</li> <li>• HbA1c</li> <li>• HypoG Rate</li> <li>• DKA Rate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahmezeit 23,8/100 Pat-Jahre</li> <li>• durchschnittliche Hospitalisierungsdauer 2,74 Tage/J.</li> <li>• HbA1c 7,8</li> <li>• Schwere HypoG 6/100 Pat-Jahre</li> <li>• DKA 1/100 Pat-Jahre</li> <li>• Retinopathie-Inzidenz 44%</li> <li>• Nephropathie-Inzidenz 33%</li> <li>• Seltene Erfassung von Retino- und Nephropathie</li> </ul> QM hilft Defizite in der Versorgung zu identifizieren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• narrativ (-)</li> <li>• deskriptive Statistik (-)</li> <li>• Daten beschreiben Zustand vor mehr als 20 Jahren (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Heikkilä et al (2021)</b>  <i>Acta Paediatr</i> <i>110(3): 993-994.</i> <i>doi:</i> <i>10.1111/apa.15569</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	Multidisziplinäre Teams aus 12 Kinderkliniken in Finnland Auswertungskohorte: 1797 DM1 Kinder			Training in Qualitätsverbesserung und -management 6 Sitzungen	Status vor Training	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissensniveau</li> <li>• Verbesserung von Motivation und Selbstmanagement</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Durchschnittswert gesunken</li> <li>• Zahl der Patienten mit HbA1c Target steigt um 15%</li> <li>• Nutzung von BZ Sensoren steigt um 35%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistik (-)</li> <li>• Kurzbericht (-)</li> <li>• Keine Daten zu Teamzusammensetzung und Qualifikation (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Holl &amp; Prinz (2020)</b>  <i>Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020</i> S. 142-152  Retrospektive Beobachtungsstudie	Datenquelle: DPV Register 2018 440 Zentren in Deutschland N=86434 Patienten					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungsbeginn</li> <li>• DKA Inzidenz bei Erstdiagnose</li> <li>• Ins Therapie-modus</li> <li>• Nutzung automatisierter Deliv-ersysteme</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> <li>• Psychische Komorbidität</li> <li>• Zöliakierisiko</li> <li>• Prävalenz anderer Diabetes-formen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tendenz zur Vorverlagerung des Erstdiagnose</li> <li>• DKA Rate 21,9</li> <li>• Pumpe bei 92% unter 5 J.; 47% bei 15-20-jährigen</li> <li>• Sehr starker Anstieg von SAP (&gt;7000 Kinder)</li> <li>• Starke Tendenz zur Abnahme von HbA1c &gt;9, HypoG</li> <li>• Regionale Differenzen in DM1 Versorgung</li> <li>• Starke Zentrum-differenzen in Glykämiekontrolle</li> <li>• Ansteigende psychische Komorbidität</li> <li>• Erhöhtes Zöliakierisiko</li> <li>• MODY2/3 und DM2 Anstieg</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Jefferson et al (2003)</b>  <i>Arch Dis Child 88: 53–56</i> <i>doi:10.1136/adc.88.1.53</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Fachärzte (Pädiater, UK) N=244 (91% in Diabetes-Kliniken) ca. 17000 Patienten)			Befragung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM Team Personalausstattung</li> <li>• Routine-Untersuchungen</li> <li>• Datenbank-Zugriff</li> </ul> <u>Empfehlungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit DM1 sollen von Diabetologen versorgt werden</li> <li>• In Regionen mit &lt;70 Patienten soll ein speziell nommierter Facharzt zuständig sein</li> <li>• Pro spezialisierte Krankenschwester max. 70-100 Fälle</li> <li>• Diätologen und Psychologen/Psychiater sollen verfügbar sein</li> <li>• HbA1c soll bei jedem Besuch erfasst werden</li> <li>• Mikrovaskuläre Komplikationen sollen jährlich erfasst werden</li> <li>• In jedem adm. Kreis soll DM Register und Outcome-Audit geführt werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten nicht objektiviert (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse	
	insgesamt								
<b>Kordonouri et al (2020)</b>  <i>Diabet Med 37(5): 797-804.</i> <i>doi: 10.1111/dme.14130</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie (monozentrisch)	Kinder und Jugendliche mit DM1 Alter 1,5-21 J. N=700			Behandlungsmodalitäten und -kontrolle nach internen Leitregeln des multidisziplinären Diabetes-Teams		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilität von Glykämiekontrolle</li> <li>• Einflußfaktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Target HbA1c wird sign. häufiger von Kindern &lt;12 J. erreicht</li> <li>• Alter, Krankheitsdauer, psychische Komorbidität, Vater's Ethnie haben sign. Einfluß</li> <li>• Insulinart, Art des BZ Monitoring und autoimmune Komorbidität haben keinen Einfluß</li> </ul> Glykämiekontrolle wird suboptimal durch alters- und psychosoziale Einflüsse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentrumeffekt wahrscheinlich (-)</li> <li>• Kurze Beobachtungszeit (-)</li> </ul>	
	Pro Arm								

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lange et al (2007)</b>  <i>Dtsch Arztebl</i> <i>104(30): A 2121-2126</i>  Retrospektive Vergleichsstudie	Kinderkliniken und Diabetesschwerpunktpraxen in Deutschland		1998: 157 (43 %) 2003: 151 (40 %)	Umfragen zu Qualität der Versorgung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahl der Teammitglieder</li> <li>• DM-spezifische Qualifikation</li> <li>• Anteil der stationären Fälle</li> <li>• Zahl ambulanter Patienten und Besuchsfrequenz</li> <li>• 24h Telefonbereitschaft</li> <li>• Qualitätssicherung</li> <li>• Finanzierung der Schulungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg der Diabetologen &amp; DM Berater, geringer Rückgang bei Psychologen, Diätassistenten und Sozialarbeitern</li> <li>• Hospitalisierung wegen Therapieoptimierung und Schulung; akute Komplikationen in 5-10% der Fälle</li> <li>• Zunehmende Zentralisierung der ambulanten Betreuung</li> <li>• LL-konforme Schulung hat 20x zugenommen</li> <li>• Diagnosebasierte Pauschalvergütung erschwert die Finanzierung nicht-ärztlicher Leistung (Psychologen)</li> </ul>	2++  III
	Pro Arm							
	1998 N=367	2003 N=372						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Mönkemöller et al (2019)</b>  <i>Pediatric Diabetes.</i> 2019;20:637–644. DOI: 10.1111/pedi.12847  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter <18 J. Daten aus Nationalregister 2013-2014 N=1829		keine	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelation zw. Sozialstatus und DM1 Outcomes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedriger Sozialstatus ist assoziiert mit</li> <li>• Höherem HbA1c</li> <li>• Weniger Pumpen</li> <li>• Seltenerer BZ Messung</li> <li>• Mehr Hospitalisierungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sozialstatus mit zusammengesetzten Index angegeben (-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Willkürliche Stichprobe (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<b>Phelan et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 19(Suppl. 27):75–83 doi: 10.1111/pedi.12762  Konsensempfehlung für die Praxis	insgesamt		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strukturierte Schulung gesicherter Qualität soll allen Jugendlichen mit DM1 und Ihren Eltern/ Betreuern zugänglich sein</li> <li>• Die Inhalte sollen periodisch revidiert und den neuesten Erkenntnissen angepasst werden</li> <li>• Bewertung der Schulungsprogramme erfolgt durch Einschätzung von Glykämiekontrolle, Selbstmanagement, psychologischer Problembewältigung</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulung von jugendlichen Patienten verbessert metabolische und psychologische Outcomes</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsinterventionen sollen in der klinischen Routineversorgung integriert und Instrumente zur Erlangung von Selbständigkeit und psychosozialer Unterstützung betrachtet werden</li> <li>• Gesundheitsdienstleister sollen spezialisiertes Training zur Durchführung von Schulungen bekommen</li> <li>• Vorgegebene HbA1c und BZ Targets sollen den Vorschriften von ISPAD entsprechen</li> <li>• Mobile und Internet-Applikationen sind geeignete Schulungsinstrumente für Selbstmanagement</li> <li>• Telemedizin ist geeignete Alternative zu Direktkontakten mit dem behandelnden Arzt</li> </ul>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<b>Pihoker et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 19 (Suppl. 27): 84-104 DOI: 10.1111/pedi.12757  Konsensempfehlung für die Praxis	insgesamt		Das spezialisierte Diabetesversorgungsteam ist verantwortlich für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualifizierte stationäre Behandlung</li> <li>• Umfassende ambulante Versorgung von Diabetes und zusammenhängenden Erkrankungen</li> <li>• Schulung der Patienten und ihrer Eltern/Betreuer zu Aspekten des täglichen Managements, Diät und psychischer Unterstützung</li> <li>• Unterweisung der Patienten/Familien zu Umgang mit HypoG, interkurrenten Erkrankungen, sportlichen Aktivitäten, Reisen, Fasten etc.</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
		Pro Arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Information zu neuen Behandlungsmethoden</li> <li>• Beratung von Schulen und Kindereinrichtungen</li> <li>• Screening für Komorbiditäten</li> <li>• Notfall-Telefonbereitschaft über 24 Stunden</li> <li>• Psychosoziale Unterstützung von Patienten/Familien</li> <li>• Besondere Überwachung von Patienten mit instabiler Glykämiekontrolle, häufiger Hospitalisierung, psychischen Erkrankungen und psychosozialen Schwierigkeiten</li> <li>• Beratung von niedergelassenen Diabetesversorgern</li> <li>• Durchführung von Routineimpfungen</li> </ul> <p>Der Prozess der Routineversorgung umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (alle 3 Mo.) mit Bewertung von Glykämiekontrolle, Therapie-Kompliance, adäquater Ins Dosierung, allgemeinem Gesundheits- und Entwicklungszustand</li> <li>• Jährliche Bewertung von körperlicher Entwicklung (Pubertät), Selbstmanagement, Diäteinhaltung und psychosozialen Problemen</li> <li>• Screening für Komorbiditäten</li> <li>• Identifizierung von Schwierigkeiten und Versorgungsbarrieren</li> <li>• Planung der Überführung zur Erwachsenenversorgung</li> <li>• Unterstützung bei der Suche von zusätzlicher Versorgung</li> <li>• Elektronische Dokumentation von Untersuchungsergebnissen und Maßnahmen</li> <li>• Periodischer Leistungsvergleich (Benchmarking)</li> </ul>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<b>Prahalad et al (2020)</b>  <i>Front Endocrinol</i> 11:360. doi: 10.3389/fendo.2020.00360  Studienprotokollbeschreibung	insgesamt		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das 4T-Programm (Teamwork-Targets-Technology-Tight control) sieht vor</li> <li>• 4-6 Patientenschulungen mit dem Diabetesteam (Diabetologe, zertifizierter Ausbilder, Diätspezialist)</li> <li>• Tägliche Telefonkontakte bis zur Festlegung der Ins Dosis</li> <li>• Follow-up Visite 1 Monat nach der Erstdiagnose</li> <li>• Kontrolluntersuchungen in Abstand von 3 Monaten</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlegen von CGM innerhalb des 1. Monats nach Diagnose für 1 Jahr</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tägliche Telefonate und Besuch eines Ausbilders innerhalb von 1 Woche nach CGM Start</li> <li>• Follow-up Kontrolluntersuchungen nach 2 Wochen, 1 Monat und dann alle 3 Monate</li> <li>• Teilnahme an Remote Monitoring (nach Wunsch) mit wöchentlichen Datenanalysen durch das Team</li> <li>• Teilnahme an Intervention mit körperlicher Belastung (nach Wunsch)</li> <li>• Team für Kontakte zu Familien/Betreuern über Telefon und Internet verfügbar</li> </ul>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Tong et al (2021)</b>  <i>World J Clin Cases</i> 9(4): 774-783 DOI: 10.12998/wjcc.v9.i4.774  Prospektive Fall-Kontroll-Studie	Eltern von hospitalisierten Kindern mit DM1 <u>Inklusion:</u> Alter <14 J., Eltern sind die einzigen Betreuer <u>Exklusion:</u> Komorbidität des Kindes, Versorgung durch mehr als ein Team, Sprachschwierigkeiten der Eltern N=102		keine	Formulierung eines Entlassungsplans (n=52)	Kein Entlassungsplan (n=50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Handlungsbereitschaft der Eltern</li> <li>• Schulungsqualität</li> <li>• Glykämiekontrolle der Kinder vs. Baseline</li> </ul>	Intervention führt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• sign. verbesserten Wissen, Handlungsbereitschaft und Selbstvertrauen</li> <li>• sign. besserer Informiertheit</li> <li>• sign. niedrigere Werte von HbA1c, FPG und postprandialem BZ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fälle und Kontrollen zu unterschiedlicher Zeit rekrutiert (-)</li> <li>• Keine Randomisierung (-)</li> <li>• TN mit hohem Bildungsgrad (-)</li> <li>• Kovariablen Justierung (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Wigert &amp; Wikström (2014)</b>  <i>BMC Res Notes 7:72</i> <i>doi: 10.1186/1756-0500-7-72</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt, mono- zentrisch)	Mitglieder eines multidisziplinären pädiatrischen Diabetesteam (Schweden) N=17			Befragung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organisation personalisierter Patientenbetreuung bei Jugendlichen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förderung langfristiger Beziehung zu Patienten und Familien</li> <li>• Integration der multidisziplinären Wissen und Erfahrung</li> <li>• Sicherung ausreichender Dokumentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monozentrisch (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Deskriptive qualitative Auswertung (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3</b></p> <p style="text-align: center;"><b>V</b></p>
	Pro Arm							

13.1. Psychosoziale Risiken

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Fegan-Bohm et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:1362–1369 DOI: 10.1111/pedi.13108  Sekundäranalyse von Beobachtungsstudie	DM1 Alter 9-13 J <u>Inklusion:</u> mind. 6 Mo. nach Erstdiagnose; fließendes Englisch <u>Exklusion:</u> Komorbidität; kognitive Störung N=187		keine	Online-Befragung mit adaptierter Version von <i>Problem Areas in Diabetes</i> Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinflussung von DM-Distress-Niveau durch den Sozialstatus</li> <li>• Beeinflussung von HbA1c durch Distress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distress-Niveau ist sign. erhöht bei niedrigem Sozialstatus und Zugehörigkeit zu ethnischer Minderheit</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Erhöhtes Distress niveau ist stärkster Prädiktor von erhöhtem HbA1c (nach Kovariablen-Justierung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Momentaufnahme“ (-)</li> <li>• Sozialstatus durch Surrogat-Marker definiert</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.1. Psychosoziale Risiken (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hood et al (2014)</b>  <i>J Adolesc Health. 55(4): 498–504. doi:10.1016/j.jadoheath.2014.03.011</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 und DM2 Jugendliche; Durchschnittsalter 14 J. N=1026 (DM1) und 281 (DM2)		Über 40% zu allen Follow-up Zeitpunkten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung der psychosozialen Belastung durch geeignete Tests</li> <li>• Korrelation zwischen Glykämiekontrolle und psychosozialer Belastung</li> </ul> über 6 Jahre	Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Depressive Symptomatik</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	Depressive Symptomatik ist <ul style="list-style-type: none"> <li>• unverändert bei DM1</li> <li>• zunehmend bei DM2</li> </ul> Lebensqualität bei DM2 als niedriger beurteilt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Große Kontrollintervalle (-)</li> <li>• Wenige Aspekte der Glykämiekontrolle untersucht (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

13.1. Psychosoziale Risiken (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Schwartz et al (2011)</b>  <i>Diabetes Care</i> 34:326–331 DOI: 10.2337/dc10-1553  Methodenvvalidierung (Fragebogen)	DM1 und Familienmitglieder Unmittelbar nach DM1 Diagnose Patientenalter 1-17 J N=125		4 (3 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befragung nach Inanspruchnahme medizinischer Leistungen</li> <li>-Notaufnahmen</li> <li>-Ärztliche Untersuchung</li> <li>-Psychologische Beratung</li> <li>• Abgleich mit Klinikaufzeichnungen (n=121)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risikofaktoren für Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen</li> <li>• Zufriedenheit mit ärztlicher Beratung</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder von Alleinerziehenden und Anamnese von Verhaltensstörungen suchen sign. häufiger die Notaufnahme auf</li> <li>• Die Risikofaktoren „Alleinerziehend“ und „Verhaltensstörung“ prognostizieren Notaufnahmehesrisiko mit 100% Sensitivität und 98,6% Spezifität</li> <li>• Ärztliche Termine werden von 65% der Afroamerikaner ignoriert</li> <li>• Psychologische Beratung wurde 20% der TN verordnet, aber nur von 12% in Anspruch genommen</li> <li>• Keine Assoziation bei Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testinstrument nicht validiert (-)</li> <li>• Testinstrument umfasst nur wenige Risikofaktoren (-)</li> <li>• Zufriedenheit in kleiner Stichprobe durch Telefoninterview ermittelt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b> <b>II b</b></p>
	Pro Arm							

13.1. Psychosoziale Risiken (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Stanek et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:673–680 DOI: 10.1111/pedi.13012  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 kurz nach Erstdiagnose Alter 5-9 J. N=128		24 (19 %)	Monitoring von • HbA1c • Familienein- kommen • Konflikte und Stress in der Fa- milie  alle 3 Monate über 1 Jahr		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression der Eltern</li> <li>• DM-bedingter Familienkonflikt</li> <li>• Stressbewältigung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Vermeidungsstrategie der Stressbewältigung, Depression und Familienkonflikte korrelieren sign. mit der Zahl von Stressereignissen</li> <li>• Anstieg von HbA1c ist sign. assoziiert mit Schul- o. Arbeitswechsel und Einkommensverlust</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Verifizierung von Selbstberichten (-)</li> <li>• Mehrheitlich kaukasische Ethnie (-)</li> <li>• Mehrheitlich weibliche Eltern-teile (-)</li> <li>• Explorativ-deskriptiver Charakter (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.1. Psychosoziale Risiken (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Zenlea et al (2014)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> <i>15(5): 384–388.</i> <i>doi:10.1111/pedi.12099</i>  Beobachtungsstudie Cross-section  	DM1 <1 Jahr nach Erstdiagnose Alter 4-11 J N=130		9 (7 %)	Verhaltenstestung als Teil der DM1 Versorgung (n=121)	Altersentsprechende Normwerte (USA Population)	• Verhaltensstörungen	• DM1 im Alter 4-7 und 8-10 J. ist assoziiert mit sign. höherer Prävalenz von Störungen im emotionalen Bereich	• „Momentaufnahme“ ohne prognostische Aussage (-) • Kleine TN Zahl in einigen Altersuntergruppen (-) • Mögliche Fehlinterpretation von HypogG-Symptomen als emotionale Abweichung (-)
	Pro Arm							
								<b>2+</b>  <b>II b</b>

13.2. Neurokognitive Funktionen und schulische Leistung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Begum et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:1353–1361 DOI: 10.1111/pedi.13107  Retrospektive Datenanalyse	Schüler in der 5. Klasse Nationalregister schulischer Leistungen (Australien) N=61445 (davon 162 mit DM1)		n.a.	Lese-, Schreib- und Rechenleistung bei DM1 (n=162)	Lese-,Schreib- und Rechenleistung bei Gesunden (n=61283)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leistungsdivergenz nach Kovariablen-Justierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Schulleistung von Kindern mit DM1 ist vergleichbar mit derjenigen der gleichaltrigen Generalpopulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Sehr wenig TN mit DM-Erstdiagnose &lt;2 J. (-)</li> <li>• Ca. 6% missing data (Demografie der Familie) (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.2. Neurokognitive Funktionen und schulische Leistung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>He et al (2018)</b>  <i>J Diabetes Investig</i> 2018; 9: 1342–1353 doi: 10.1111/jdi.12840  Meta-Analyse	19 Studien (mehrheitlich cross-section) bis 30.09.2016 DM1 und altersgleiche Kontrollen Alter 4-18 J		3 Studien wegen fehlender Daten ausgeschlossen			• Kognitive Leistungsaspekte	DM1 ist assoziiert mit sign. • niedrigerer kognitiver Leistung • spezifischen Defiziten in Gesamtintelligenz, Aufmerksamkeit und psychomotorischer Schnelligkeit  Extreme Abweichungen der Glykämiekontrolle sind mit niedrigerer Gesamt- und Gedächtnisleistung assoziiert	• PRISMA Statement (+) • STROBE Qualitätsbewertung (+) • Beträchtliche Heterogenität (-) • Hauptsächlich Querschnitt-Studiendesign (-)  <b>2++</b>  <b>I a</b>
	Pro Arm							
	DM1 (n=1355)	Kein DM1 (n=696)						

13.2. Neurokognitive Funktionen und schulische Leistung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lin et al (2015)</b>  <i>Diabetes Care</i> 38:236–242 DOI: 10.2337/dc14-1385  Prospektive Beobachtungsstudie Prä-post-Design	DM1 mit +12 J. Erkrankungsdauer und gesunde altersgleiche Kontrollen Alter: 9 J. bei Inklusion; 21 J. bei Follow-up N=181		19 (10 %)	DM1 (n=95)	Kontrollen (n=67)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intelligenz (verschiedene IQ Aspekte)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1 ist assoziiert mit Abfall des allgemeinen und verbalen IQ, aber nicht des Handlungs IQ</li> <li>• Jüngeres Alter der DM1 Erstdiagnose ist assoziiert mit niedrigerem allgemeinen und Handlungs-IQ</li> <li>• HypoG Krampfanfälle sind mit niedrigerem Verbal-IQ assoziiert</li> <li>• Langzeit-Glykämiekontrolle (HbA1c &gt;9,0) hat keinen Einfluß</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TN mit ADHD und Lernschwäche nicht ausgeschlossen (-)</li> <li>• Keine Erfassung schulischer Leistungen (-)</li> <li>• Keine Justierung für sozio-ökonomische Kovariablen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							
	DM1 (n=106)	Kontrollen (n=75)						

13.2. Neurokognitive Funktionen und schulische Leistung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Mitchell et al (2022)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 23:411–420 DOI: 10.1111/pedi.13317  Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	DM1-Hospitalisierung und altersgleiche Kontrollen Daten aus nationalem Bildungsregister (Australien) Alter <18 J. N=1666		n.a.	DM1 (n=833)	Kontrollen (n=833)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schulische Leistung (Erfüllung des nationalen Minimalstandards) in der 3., 5., 7. und 9. Klasse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM1 hat keinen sign. Einfluß auf die schulische Leistung</li> <li>Weibliche TN mit DM1 zeigen höheres Risiko die Sekundarstufe (11.-12. Klasse) nicht abzuschließen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Justierung für sozioökonomische Kovariablen (+)</li> <li>Keine Daten zu Komorbiditäten(-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

13.2. Neurokognitive Funktionen und schulische Leistung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Skipper et al (2019)</b>  <i>JAMA. 321(5):484-492.</i> <i>doi:10.1001/jama.2018.21819</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	Schulkinder (Dänemark) Alter 8-16 J. Daten aus Nationalregister N=631620 (davon 2031 mit DM1)			Testung der Lese- und Rechenleistung in der 2., 3., 4., 6. und 8. Klasse		• Differenzen in Lese- und Rechenleistung	• Keine sign. Unterschiede zwischen DM1 und Kontrollen	• Kovariablen-Justierung (+) • Höhere missing-data-Rate bei DM1 TN (-) • Relativ kurze Krankheitsdauer (-) • Nationale Einschränkung (-)
	Pro Arm							
	DM1 (n=2031)	Kein DM1 (n=629589)						

13.3. Psychische Komorbidität

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Broadley et al (2019)</b>  <i>Diabet Med</i> 37: 401–408 DOI: 10.1111/dme.14197  Übersichtsartikel	Esstörungen bei Diabetes		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von Esstörungen in DM1 beträgt von 7 bis 32%</li> <li>• Prävalenz ist höher beim weiblichen Geschlecht</li> <li>• Persistente Esstörungen existieren bei ca. 19% der Jugendlichen mit DM1</li> <li>• Existierende Screeninginstrumente für Esstörungen haben geringe prädiktive Aussagekraft und können Subtypen und Schweregrad der Störung ungenügend differenzieren</li> </ul>	4  IV
	Pro Arm			

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Butwicka et al (2015)</b>  <i>Diabetes Care</i> 38:453–459 DOI: 10.2337/dc14-0262  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 und gesunde Kontrollen (inklusive Geschwister) Alter <18 J. Daten aus Nationalregister (Schweden) N=17122 (DM1), 1696611 (Kontrollen)		keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM1 (n=17122)</li> <li>DM1 Geschwister (n=18874)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrollen (n=1696611)</li> <li>Kontrollen-Geschwister (n=1077951)</li> </ul>	Risiko psychischer Erkrankungen für Perioden <ul style="list-style-type: none"> <li>1973-2009</li> <li>1973-1986</li> <li>1987-1996</li> <li>1997-2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morbiditätsrisiko (HR) bei DM1 ist -3-fach höher in den ersten 6 Mo. nach Diagnose</li> <li>-2-fach höher über die gesamte Zeit</li> <li>Suizidrisiko ist 1,7-fach höher</li> <li>HR nimmt sign. ab bei den späteren Jahrgängen</li> <li>HR bei DM1 Geschwistern ist leicht, jedoch nicht sign. erhöht</li> <li>HR Anstieg für                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-Affektive Störung</li> <li>-Angst- und Stress bezogene Erkrankungen</li> <li>-Essstörungen</li> <li>-Substanzmissbrauch</li> <li>-Verhaltensstörungen</li> <li>-Autismus</li> <li>-Intelligenzminde- rung</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altersgleiche Kontrollen (+)</li> <li>Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>Keine Daten zu Glykämiekontrolle (-)</li> <li>Häufigere ärztliche Untersuchungen bei DM (-)</li> <li>Studie national begrenzt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Cooper et al (2017)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 18:599–606 DOI: 10.1111/pedi.12469	DM1 mit Erstdiagnose im Alter <18 J Gesunde Kontrollen Durchschnittsalter bei Follow-up 26 J. Daten aus Nationalregister (Australien) N=1302 (DM1); 6422 (Kontrollen)		keine	DM1 (n=1302)	Kontrollen (n=6422)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychische Komorbidität (HR)</li> <li>• Nutzung medizinischer Hilfe</li> <li>• Assoziation zwischen Glykämiekontrolle und Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HR für psychische Komorbidität bei DM1 ist 2,3-fach höher</li> <li>• Ko-präsente Psychopathologie (mehr als 1) ist 2-fach häufiger bei DM1*)</li> <li>• Nutzung medizinischer Hilfe ist häufiger bei DM1*)</li> <li>• Häufigste psychische Komorbiditäten sind affektive, Verhaltens-, Ess-, Angst- und Persönlichkeitsstörungen</li> <li>• Anamnese instabiler Glykämiekontrolle ist assoziiert mit höherer HR für affektive und Angststörungen und allgemeine Psychopathologie generell</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatrische Daten im Register auf Quellen der gesetzlichen Krankenversicherung beschränkt (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							
Retrospektive Beobachtungsstudie								

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lawrence et al (2006)</b>  <i>Pediatrics</i> 117(4): 1348-1358. doi: 10.1542/peds.2005-1398  Retrospektive Beobachtungsstudie (Querschnitt)	DM1/DM2 Alter 10-21 J N=2672 (total); 1128 (DM1); 133 (DM2)		keine	Erfassung selbstberichteter depressiver Symptome	Literaturdaten zu Gesunden aus der Generalpopulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz depressiver Verstimmung</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14% zeigen leichte/moderate und 8,6% schwere depressive Verstimmung</li> <li>• Depression-Prävalenz sign höher bei Frauen</li> <li>• Depression-Prävalenz sign höher bei Männern mit DM2 als mit DM1</li> <li>• Höhere HbA1c Werte und häufigere Notaufnahmen sind mit depressiven Symptomen assoziiert</li> <li>• Depression-Prävalenz in DM ist vergleichbar mit der Generalpopulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6% der TN unter Psychopharmaka (-)</li> <li>• Verwendeter Test kann klinische Depression nicht erfassen (-)</li> <li>• Rückgängige Inklusionrate mit zunehmendem Alter (-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Luyckx et al (2019)</b>  <i>Diabetes Care</i> 42:1637–1644 doi:10.2337/dc19-0445  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 Alter 16-28 J. Daten aus Nationalregister 2 Follow-up Untersuchungen in Abstand von 1 Jahr N=300		69 (23 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befragung nach Essstörung</li> <li>• Ermittlung von Konsequenzen (Depression, Distress) von gestörtem Essverhalten (n=231)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essstörung-Prävalenz</li> <li>• DM1-bezogener Distress</li> <li>• Depressive Symptome</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei fixierter Test-Cutoff-Grenze wird persistierende Essstörung bei 19% festgestellt</li> <li>• Bei 8% davon ist die Störung ernsthaft, bei 7% wird Rückgang innerhalb von einem Jahr registriert</li> <li>• Essstörung kann eine relative Zunahme von Depressionssymptomen über die Zeit voraussagen</li> <li>• Grad der Essstörung zeigt inverse Assoziation mit der Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ kurzer Abstand der Untersuchungen (-)</li> <li>• Keine Angaben über spezifische Interventionen während des Intervalls (-)</li> <li>• Selbstbericht (-)</li> <li>• Mögliche Selection bias durch Ausfälle (-)</li> <li>• Keine Kontrollgruppe (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b> <b>III</b></p>
	Pro Arm							

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Naughton et al (2008)</b>  <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 162(7): 649-657 doi: 10.1001/archpedi.162.7.649.  Komparative Studie (Querschnitt)	DM1/DM2 Alter 8-22 J. N=2445 (total)		keine	Selbsteinschätzung der Lebensqualität		<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität-Score</li> <li>HbA1c</li> <li>BMI Z-Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität von DM2 als niedriger eingeschätzt</li> <li>Niedrige Lebensqualität bei DM1 ist mit gesetzlicher Versicherung, MDI, HbA1c &gt;9,0 und Komorbidität/Komplikationen assoziiert</li> <li>Bei DM2 ist niedrige Einschätzung mit mehr als 2 Notaufnahmen in den letzten 6 Monaten und OAD/keine Therapie (vs MDI)</li> <li>Mit zunehmendem Alter gehen Lebensqualität-Scores bei Mädchen zurück und steigen bei Jungen an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Starke demografische Unterschiede (-)</li> <li>Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>Altersdynamik der Veränderungen wegen Querschnittsdesign nicht validierbar (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	DM1 (n=2188)	DM2 (257)						

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Pinhas-Hamiel et al (2015)</b>  <i>World J Diabetes</i> 6(3): 517-526 DOI: 10.4239/wjd.v6.i3.5 17  Übersichtsartikel			Essstörungen bei Jugendlichen mit DM1 • <u>Diagnose</u> ist schwierig, da die gängigen diagnostischen Instrumente 1) DM1-spezifische Essverhalten, wie nach ausgelassenen Ins Dosis nicht erkennen 2) Diät-bezogene DM1 Verhaltensprobleme überbewerten • <u>Prävalenz-Bestimmungen</u> (im Vergleich zu gesunden Populationen) variieren stark und sind nicht zuverlässig: Anorexie ist vergleichbar, Bulimie ist höher (in Frauen), Störungen „aller Art“ sind häufiger in DM1 • <u>Ins-Auslassung</u> zwecks Gewichtsverlust wird bei ca. 40% der jungen Frauen mit DM1 festgestellt und nimmt mit dem Alter zu • <u>Prä-morbide Faktoren</u> : 1) Übergewicht (auch vermeintlich); 2) niedrige Selbstwertschätzung; 3) Persönlichkeitsstörungen (Narzissmus); 4) Familiäre Einstellung zu Essen und Gewichtskontrolle • <u>Faktoren nach Erstdiagnose</u> : 1) Alter zwischen 7 und 17 J. in weiblichen Patientinnen; 2) Gewichtsanstieg nach Einführung von Ins Therapie • <u>Langzeitfaktoren</u> : 1) intensive Ins Therapie; 2) Diät; 3) HypoG Episoden; 4) psychische Komorbidität • <u>Klinische Zeichen</u> : instabile Glykämiekontrolle, rekurrente HypoG, rekurrente DKA, Obsession mit Gewichtskontrolle (Nutzung von Abführmitteln und Diuretika, selbstinduziertes Erbrechen) • <u>Diagnostisches Vorgehen</u> : 1) Diabetic Eating Problem Survey; 2) HbA1c Profile, die absichtliches Auslassen von Ins verraten • <u>Komplikationen</u> : DKA (Inzidenz korreliert mit Essstörungen), mikrovaskuläre Komplikationen • <u>Prävention</u> : Aufklärung über Mechanismen und Folgen, Psychotherapie, Diätanpassung	4  IV
	Pro Arm			

13.3. Psychische Komorbidität (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Sildorf et al (2018)</b>  <i>Diabetes Care</i> 41:2289–2296 doi: 10.2337/dc18-0609  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Daten aus 2 Nationalregistern (Dänemark) <u>Inklusion:</u> Alter bei Erstdiagnose <15 J; Geburtsjahr nach 1980; Erstdiagnose zwischen 1995 und 2014; psychiatrische Erstdiagnose zwischen 1996 und 2015 N=4725			Retrospektive Datenerhebung über 20 Jahre		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prädiktoren psychischer Komorbidität</li> <li>• Assoziation psychischer Komorbidität mit Glykämiekontrolle (HbA1c, HypoG, DKA) und BMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz psychischer Komorbidität beträgt 22%</li> <li>• Erhöhte HbA1c Werte in den ersten 2 Jahren nach Diagnose sind Prädiktoren eines höheren Risikos für Komorbidität und DKA</li> <li>• Keine Assoziation von psychischer Komorbidität mit BMI und HypoG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Daten und Justierung zu wichtigen Ko-Variablen (Sozialstatus, psychiatrische Behandlung, Outcomes, Lebensqualität)(-)</li> <li>• Keine Kontrollpopulation (-)</li> </ul>
	Pro Arm							<p style="text-align: center;"><b>2-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>

13.4. Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
<p><b>DeCosta et al (2020)</b></p> <p><i>Diabet. Med.</i> 37, 1640–1652 DOI: 10.1111/dme.14354</p> <p>Narrativer systematischer Review</p>	<p>32 Studien (7 qualitativ; 24 quantitativ; 1 gemischt) Davon 3 Interventionsstudien (2 RCT, 1 Beobachtung) Alter &lt;18 J. <u>Inklusion:</u> Zeit seit Erstdiagnose &lt;2 J.; direkte Berichterstattung durch Kinder <u>Exklusion:</u> Berichterstattung durch Eltern N=2123</p>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst und Besorgnis</li> <li>• Selbsteinschätzung als „anders“</li> <li>• Sorge über Beziehungsverluste</li> <li>• Depressive Symptomatik</li> <li>• Symptomatik posttraumatischer Belastungsstörung</li> <li>• Effizienz von psychosozialen Interventionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unmittelbar nach Erstdiagnose: kurzzeitiger Anstieg von Stress, Angst, depressive Symptomatik, suizidale Ideation und Reizbarkeit</li> <li>• Die Symptome gehen innerhalb des 1. Jahres zurück</li> <li>• Zweites Maximum der Symptome nach Erfahrung mit DM Therapie</li> <li>• Psychotherapeutische Unterstützung hat keinen sign. Effekt</li> </ul> <p>Stress nach Erstdiagnose soll als adaptive Reaktion betrachtet werden</p> <p>Kind-fokussierte Unterstützung soll Teil der frühen DM1 Therapie sein</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRIZMA Statement (+)</li> <li>• Keine Qualitätsbewertung der Studien (-)</li> <li>• Sehr heterogene Methoden, Outcomes und Vergleichskriterien (-)</li> <li>• Deskriptive Darstellung, da Daten für Meta-Analyse nicht geeignet (-)</li> </ul> <p><b>2++</b></p> <p><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

13.4. Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Dehn-Hindenberg et al (2021)</b>  <i>Diabetes Care 44: 2656–2663</i> <i>doi: 10.2337/dc21-0740</i>  Beobachtungsstudie Cross-section  	Elternteile von DM1 Kindern Erstdiagnose vor >12 Monaten Kindesalter <14 J. N=1192		48 (4 %)	Datenerhebung durch Fragenkatalog (n=1144)		Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• der beruflichen Situation</li> <li>• der beruflichen Entwicklungsperspektive</li> <li>• des Einkommens</li> </ul>	Im 1. Jahr nach DM1 Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>• verringert sich sign. die Arbeitszeit der Mütter, insbesondere bei Vorschulkindern</li> <li>• erfahren 46% der betroffenen Familien finanzielle Verluste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antworten und Angaben zu Einkommen nicht verifiziert (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

13.4. Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Stanek et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:673–680 DOI: 10.1111/pedi.13012  Prospektive Beobachtungsstudie  	DM1 kurz nach Erstdiagnose Alter 5-9 J. N=128		24 (19 %)	Monitoring von • HbA1c • Familienein- kommen • Konflikte und Stress in der Fa- milie  alle 3 Monate über 1 Jahr		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression der Eltern</li> <li>• DM-bedingter Familienkonflikt</li> <li>• Stressbewältigung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktive Vermeidungsstrategie der Stressbewältigung, Depression und Familienkonflikte korrelieren sign. mit der Zahl von Stressereignissen</li> <li>• Anstieg von HbA1c ist sign. assoziiert mit Schul- o. Arbeitswechsel und Einkommensverlust</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Verifizierung von Selbstberichten (-)</li> <li>• Mehrheitlich kaukasische Ethnie (-)</li> <li>• Mehrheitlich weibliche Elternteile (-)</li> <li>• Explorativ-deskriptiver Charakter (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.5. Psychosoziale Beratung während Langzeitbetreuung

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Fegan-Bohm et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:1362–1369 DOI: 10.1111/pedi.13108  Sekundäranalyse von Beobachtungsstudie  	DM1 Alter 9-13 J <u>Inklusion:</u> mind. 6 Mo. nach Erstdiagnose; fließendes Englisch <u>Exklusion:</u> Komorbidität; kognitive Störung N=187		keine	Online-Befragung mit adaptierter Version von <i>Problem Areas in Diabetes</i> Fragebogen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinflussung von DM-Distress-Niveau durch den Sozialstatus</li> <li>• Beeinflussung von HbA1c durch Distress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distress-Niveau ist sign. erhöht bei niedrigem Sozialstatus und Zugehörigkeit zu ethnischer Minderheit</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Erhöhtes Distress niveau ist stärkster Prädiktor von erhöhtem HbA1c (nach Kovariablen-Justierung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Momentaufnahme“ (-)</li> <li>• Sozialstatus durch Surrogat-Marker definiert</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

13.5. Psychosoziale Beratung während Langzeitbetreuung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Gruhn et al (2016)</b>  <i>Health Psychol 35 (7): 652-660</i> <i>doi: 10.1037/hea0000349</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 Jugendliche und ihre Mütter Erstdiagnose >6 Monate Alter 10-16 J N=93		12 (13 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Videointerview zur Einschätzung des parentalen Verhaltens</li> </ul> In Abstand von 12 Monaten zweifache <ul style="list-style-type: none"> <li>• Befragung über Angst- und depressive Symptomatik</li> <li>• HbA1c</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von depressiven Symptomen und HbA1c vs. Baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützendes Verhalten der Mutter führt zu sign. niedrigerem HbA1c nach 12 Mo</li> <li>• Überfürsorgliches Verhalten der Mutter ist assoziiert mit sign. stärkerer Präsenz depressiver Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (mehrheitlich kaukasische Ethnie mit hohem Bildungs- und Sozialstatus) (-)</li> <li>• Videointerview maskiert komplexe Verhaltensmuster (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

13.5. Psychosoziale Beratung während Langzeitbetreuung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hood et al (2014)</b>  <i>J Adolesc Health. 55(4): 498–504. doi:10.1016/j.jadoheath.2014.03.011</i>  Prospektive Beobachtungsstudie  	DM1 und DM2 Jugendliche; Durchschnittsalter 14 J. N=1026 (DM1) und 281 (DM2)		Über 40% zu allen Follow-up Zeitpunkten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung der psychosozialen Belastung durch geeignete Tests</li> <li>• Korrelation zwischen Glykämiekontrolle und psychosozialer Belastung</li> </ul> über 6 Jahre	Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Depressive Symptomatik</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> <li>•</li> </ul>	Depressive Symptomatik ist <ul style="list-style-type: none"> <li>• unverändert bei DM1</li> <li>• zunehmend bei DM2</li> </ul> Lebensqualität bei DM2 als niedriger beurteilt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Große Kontrollintervalle (-)</li> <li>• Wenige Aspekte der Glykämiekontrolle untersucht (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• II b</li> </ul>
	Pro Arm							

13.5. Psychosoziale Beratung während Langzeitbetreuung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Mayer-Davis et al (2018)</b>  <i>Lancet Child Adolesc Health</i> 2(9):635-646. Doi: 10.1016/S2352-4642(18)30208-6  RCT	DM1 und Eltern Alter 13-16 J Inklusion: Erkrankungsdauer >1 J. HbA1c 8,0-13,0 % N=258		17 (6 %)	FLEX Programm über 6 Monate (n=118 nach 18 Mo.)	Standardversorgung (n=123 nach 18 Mo.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline nach 6 und 18 Monaten</li> <li>• Psychosoziale Aspekte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLEX hat keine sign. Auswirkung auf HbA1c</li> <li>• FLEX verbessert sign. Motivation, Selbstversorgung, Problemlösung, Lebensqualität</li> <li>• Senkung von Cholesterolemie und diast. Blutdruck</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergütung für Teilnahme (-)</li> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Änderung von psychometrischem Einschätzungsmodus im Studienverlauf</li> </ul>
	Pro Arm							

13.5. Psychosoziale Beratung während Langzeitbetreuung (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Wit et al (ISPAD) (2022)</b>  <i>Pediatr Diabetes</i> 23:1373–1389 DOI: 10.1111/pedi.13428  Konsensempfehlung für die Praxis			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenfokussierte psychosoziale Betreuung soll allen Patienten und ihren Familien zugänglich gemacht werden</li> <li>• Fachkräfte mit Erfahrung in Kinder- und Jugendpsychiatrie sind unverzichtbare Mitglieder des DM Behandlungsteams und es ist wünschenswert, dass sie Erfahrung in DM Therapie sammeln</li> <li>• Altersentsprechende psychometrische Instrumente sollen in der Praxis zur Bewertung des psychosozialen Wohlbefindens und der Lebensqualität (auch der Angehörigen) routinemäßig verwendet werden</li> <li>• Screening für Depression, Stress und Essstörungen soll bei Kindern &gt;12 Jahre bei der Erstuntersuchung und in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden</li> <li>• Kognitive Fähigkeiten und Schuleignung sollen bei Kindern mit früher Erstdiagnose (&lt;7 J.) und solchen mit instabiler Glykämiekontrolle (DKA, HypoG) regelmäßig überwacht werden</li> <li>• Autonomie und Problemlösungskompetenz sollen regelmäßig kontrolliert und, falls Adaptation nötig, durch Beratung verbessert werden</li> <li>• DM Behandlungsteams sollen Aspekte der familiären Umgebung und Funktion, besonders in Übergangsphasen, prüfen und verbessern, wenn nötig mit der Hilfe von Psychiatern/Psychologen</li> <li>• Es ist wichtig, den Übergang der Verantwortung von den Eltern zu den Kindern zu fördern</li> <li>• Moderne Technologien der Ins Verabreichung und Glykämie-Monitoring sollen allen Kindern, je nach dem konkreten Bedarf, zugänglich gemacht werden</li> <li>• Evidenz-basierte Methoden der psychologischen Versorgung/Unterstützung sollen bei Kindern und Jugendlichen mit DM Verwendung finden</li> <li>• Psychologische/psychiatrische Interventionen sollen Patienten mit familiären Spannungen/Konflikten, hoher Stressbelastung, Kommunikationsschwierigkeiten zugänglich gemacht werden</li> <li>• Bei der Planung von psychologischen Interventionen soll dem Entwicklungsniveau der Kinder Rechnung getragen werden</li> </ul>	<b>4</b>  <b>IV</b>
	Pro Arm			



13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Doherty et al (2013)</b>  <i>J Pediatr Psychol</i> 38(8): 846–858 doi:10.1093/jpepsy/jst046  RCT	Eltern von DM1 Patienten 11-17 J. Exklusion: Leseschwierigkeiten; psychische Erkrankung, chronische Komorbidität des Kindes N=90		11 (12 %) bei ITT Analyse 36 (40%) mit unvollständigen Daten	Teen Triple P Anweisung (n=42/ITT)	Regelversorgung (n=37/ITT)	Selbsteinschätzung über <ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiäre Konflikte</li> <li>• Elternstress</li> <li>• Kindesverhalten</li> <li>• Erziehungsstil</li> <li>• Selbstvertrauen</li> </ul>	Verhaltensanweisungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• resultieren in sign. Reduzierung der familiären Konflikte</li> <li>• haben keinen Einfluß auf die restlichen Endpunkte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Hohe Drop-out-Rate (-)</li> <li>• Keine Datenobjektivierung (-)</li> <li>• Keine Glykämiekontrolle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p> <p style="text-align: center; color: red;">(sehr hohe Verzerrungsrisiken)</p>
	Pro Arm							
	Teen Triple P (strukturierte Verhaltensanweisung für Familienmitglieder von DM1 Kindern über 10 Wochen) (n=44)	Regelversorgung (n=46)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hanberger et al (2013)</b>  <i>J Med Internet Res</i> <i>15(8):e175</i> <i>doi: 10.2196/jmir.2425</i>  RCT	DM1 Kinder und ihre Familien Alter <18 J. Zugriff bei Alter <13 J. nur für Eltern N=474		15 (3 %) Kompensiert durch 36 Neuzugänge	Internet-Info für 2 Jahre (n=233; davon 142 Jugendliche)	Internet-Info im 2. Jahr (n=254; davon 147 Jugendliche, inklusive neu diagnostiziert)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstvertrauen</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Bewertung der Informationsqualität</li> <li>• Nutzungsrate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzungsrate 51% im 1. Jahr und 35% im 2. Jahr</li> <li>• Mütter nutzen die Plattform häufiger als Väter</li> <li>• Sign. häufigere jugendliche Nutzer (&gt;5 Mal/Jahr) sind weiblich, mit kürzerer DM1 Dauer, jünger und haben niedrigere HbA1c Werte im 1. Jahr</li> <li>• Kein sign. Effekt der Nutzung auf primäre Zielgrößen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effekt der Information nicht gemessen (-)</li> <li>• Nutzung durch technische Probleme erschwert</li> </ul>
	Pro Arm							
	Zugang zu interaktiver Internetseite über DM1 (Gesundheitsinfo, Selbstmanagement, soziale Kontakte) für 2 Jahre (n=244)	Zugang zu Internetseite erst im 2. Jahr (n=230)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hieftje et al (2013)</b>  <i>JAMA Pediatr.</i> 2013;167(6):574-580 doi:10.1001/jamapediatrics.2013.1095  Systematischer Review	19 Publikationen Davon 1 betrifft DM1 (Brown et al 1997; RCT mit 59 TN, Alter 8-16 J.)			Gesundheitsförderung durch elektronische Medien <i>In DM Studie: uneingeschränkter Zugang zu Videospiele mit Gesundheitsthematik</i>	Kein Zugang zu Videospiele	<ul style="list-style-type: none"> <li>DM Selbstmanagement</li> <li>HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein sign. Effekt auf Zielparameter in DM Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PRISM Statement (+)</li> <li>Qualitätsbewertung n. OXFORD (+)</li> <li>Nur eine DM Studie (-)</li> <li>74 % Studien mit niedriger Qualität (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
								<b>n.a.</b>

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Hilliard et al (2016)</b>  American Psychologist 71, (7): 590 – 601 doi.org/10.1037/a0040359  Literaturübersicht, Expertenmeinung			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchungen zum Effekt von Verhaltensinterventionen bei DM1 sind gekennzeichnet durch kleine Stichproben mit eingeschränkten Charakteristika; daher sind die Ergebnisse nicht generalisierbar</li> <li>• Die Anwendung unterschiedlicher Methoden und Outcomes erschwert direkte Vergleiche und die Formulierung von Empfehlungen</li> <li>• Viele Verhaltensinterventionen sind zeit- und kostenintensiv; entsprechend ist die Implementierung in der klinischen Praxis erschwert</li> <li>• Die Interventionen fokussieren auf das mittlere Alter, während die jüngsten und ältesten Altersgruppen unterrepräsentiert sind</li> <li>• Familien-zentrierte Unterstützungsprogramme für die Eltern von Kleinkindern verbessern das Wohlbefinden der Eltern. Untersuchungen der Auswirkung auf die Glykämiekontrolle laufen.</li> <li>• Auf Jugendliche beim Übergang zum Erwachsenenalter spezialisierte Programme zeigen Verbesserung der Kontakte mit dem medizinischen Leistungsanbieter, des Selbstmanagements und, wenn auch nicht über lange Perioden gesichert, der Glykämiekontrolle</li> <li>• Die Interventionsziele sind: 1) Problembewältigung 2) Selbstmanagement 3) Kommunikation und Zusammenwirken in der Familie 4) personalisierte Therapie 5) Monitoring der Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• narrativ (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm			

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Jaser et al (2018)</b>  <i>Clin Pract Pediatr Psychol. 6(1): 19–30.</i> <i>doi:10.1037/cpp0000220</i>  RCT zur Methodenvalidierung	DM1 Kinder und ihre Mütter Alter 10-16 J. Erkrankungsdauer >1 J., 64% mit CSII Exklusion: Psychopathologie N=30 Mutter-Kind-Diaden		10 (33 %)	Strukturiertes Training in Kommunikation und Problembewältigung (n=9)	Regelversorgung (n=11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maternaler Distress</li> <li>• Elterliches Verhalten</li> <li>• Familienkonflikte</li> <li>• Depressive Symptome bei den Kindern</li> <li>• Kompliance mit DM Therapie</li> <li>• HbA1c</li> </ul>	Intervention führt zu sign. Verbesserung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maternalem Distress</li> <li>• Familienkonflikt aus Sicht von Kindern und Eltern</li> <li>• Kindliche Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (von Stress berichtende Mütter bevorzugt) (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Justierung für demografische Kovariablen (+)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Coping & Communication Intervention (n=15)	Regelversorgung (n=15)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Katz et al (2014)  <i>Pediatr Diabetes.</i> <i>15(2): 142–150.</i> <i>doi:10.1111/pedi.12065</i>  RCT	DM1 Kinder und ihre Eltern <u>Inklusion:</u> DM1 Dauer >6 Mo., Alter der Kinder 8-16 J <u>Exklusion:</u> Psychopathologie, neurokognitive Störung, schwere begleitende Erkrankungen, instabile Lebensverhältnisse N=153		7 (4 %); aufgenommen in ITT Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Care-Botschafter (n=30)</li> <li>Care Botschafter plus psychologische Intervention (n=26)</li> </ul>	Regelversorgung (n=28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familienkonflikte</li> <li>Kindliche Lebensqualität</li> <li>Familiäre Verantwortung</li> <li>HbA1c vs. Baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervention insgesamt hat keinen sign. Effekt auf Endpunkte</li> <li>Intervention zeigt sign. positive Wirkung auf familiäre Verantwortung und HbA1c bei TN mit suboptimaler Glykämiekontrolle (HbA1c &gt; 8,0% an Baseline)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Analyse (+)</li> <li>Demografisches Ungleichgewicht (-)</li> <li>Sign. Effekte erst post hoc nach Datengruppierung manifest (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monatliche Kontakte zu einem „Care-Botschafter“ und ärztliche Beratung alle 3 Mo über 2 Jahre</li> <li>Monatliche „Botschafterbesuche“ plus ärztliche Beratung plus psychologische Intervention alle 3 Monate über 2 Jahre</li> </ul>	Regelversorgung					<p><b>1+</b></p> <p><b>I b</b></p>	

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lohan et al (2015)</b>  <i>Child Care Health Dev</i> 41(6):803-17 doi: 10.1111/cch.12278  Systematischer Review	7 Publikationen zu Interventionen durch Eltern bei Kinder mit DM1 Darunter 5 RCT und 1 Fallbericht Alter der Kinder 2-18 J. N=152 TN			Psychologische Intervention der Eltern nach <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausbildung durch qualifizierte Psychologen</li> <li>• Verhaltensanweisungen</li> <li>• Verhaltenstraining der ganzen Familie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstmanagement</li> <li>• Verantwortung</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Wohlbefinden der Eltern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Auswirkung auf HbA1c (kontroverse Befunde)</li> <li>• Reduzierung der Verhaltensprobleme der Kinder</li> <li>• Keine sign. Auswirkung auf Elternverhalten</li> <li>• Verbesserung der kindlichen Verantwortung und Kooperation</li> <li>• Sign. Distress-Reduzierung bei den Eltern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Bias-Risikobewertung durch Cochrane Tool (+)</li> <li>• Kleine Stichproben (-)</li> <li>• Bias-Risiko unklar bis hoch (-)</li> <li>• Heterogene Methoden und Outcomes (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Mayer-Davis et al (2018)</b>  <i>Lancet Child Adolesc Health</i> 2(9):635-646. Doi: 10.1016/S2352-4642(18)30208-6  RCT  	DM1 und Eltern Alter 13-16 J Inklusion: Erkrankungsdauer >1 J. HbA1c 8,0-13,0 % N=258		17 (6 %)	FLEX Programm über 6 Monate (n=118 nach 18 Mo.)	Standardversorgung (n=123 nach 18 Mo.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline nach 6 und 18 Monaten</li> <li>• Psychosoziale Aspekte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLEX hat keine sign. Auswirkung auf HbA1c</li> <li>• FLEX verbessert sign. Motivation, Selbstversorgung, Problemlösung, Lebensqualität</li> <li>• Senkung von Cholesterolemie und diast. Blutdruck</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergütung für Teilnahme (-)</li> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Änderung von psychometrischem Einschätzungsmodus im Studienverlauf</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Nansel et al (2012)</b>  <i>Pediatrics</i> 129: e866–e873 doi: 10.1542/peds.2011-2858  RCT	Kinder mit DM1 und ihre Familien <u>Inklusion:</u> Kindesalter 9-15 J; DM1 Dauer >3 Mo.; MDI minimum 2/die oder CSII; HbA1c >6,0 und <12,0; permanenter Wohnsitz <u>Exklusion:</u> chronische Komorbidität; Psychopathologie; kognitive Störung  N=390		30 (8 %) Aufgenommen in ITT Analyse	Verhaltensintervention (n=201)	Regelversorgung (n=189)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Therapie-Komplianz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Verbesserung der Glykämiekontrolle (gesamt)</li> <li>• Sign. HbA1c Senkung bei 10-12-jährigen</li> <li>• Kein sign. Effekt bei 9-11-jährigen</li> <li>• Kein sign. Effekt auf Komplianz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Kovariablen-Justierung (außer Alter) (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Verhaltensintervention zur Verbesserung des DM1-Managements in der Familie über 2 J. (n=201)	Regelversorgung (n=189)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Saßmann et al (2012)</b>  <i>BMC Pediatrics</i> 12:152 doi: 10.1186/1471-2431-12-152  RCT	Familien von Kindern mit DM1 Kindesalter 2-10 J. N=37 Familien (73 Elternteile)		12 Familien (32% 26 Eltern (36%))	Training (n=18/34 nach 3 Mo.; 15/24 nach 12 Monaten)	Kein Training (n=13/23 nach 3 Monaten)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewältigung von Konflikten</li> <li>• Erziehungsverhalten</li> <li>• Angst- und Depressionssymptome</li> <li>• Programmstärken und -schwächen</li> <li>• Zufriedenheit mit Programm</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	Intervention führt zu sign. Verbesserung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erziehungsverhalten</li> <li>• Konfliktbewältigung</li> <li>• Angst- und Depressionzeichen</li> </ul> Sign. Senkung der Angst-/Depressionszeichen auch in der Kontrollgruppe  HbA1c bleibt stabil nach Intervention und erhöht sich leicht, aber signifikant, in Kontrolle  Hohe Zufriedenheit mit Programm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belohnung für Teilnahme (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• TN greifen in Randomisierung ein (-)</li> <li>• Gegenseitige Beeinflussung von beiden Elternteilen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1- 1 b</b></p>
	Pro Arm							
	Strukturiertes Verhaltentraining DELFIN über 6 Wochen Follow-up nach 3 und 12 Monaten (n=19 Familien/37 Eltern)	Kein Training Follow-up nach 3 Monaten (n=18 Familien/36 Eltern)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Weissberg-Benchell et al (2020)</b>  <i>J Consult Clin Psychol. 88(11): 1019–1031. doi:10.1037/ccp0000608.</i>  RCT Follow-up 3 J. nach Intervention	Jugendliche mit DM1 Alter 14-18 J. Exklusion: psychische Komorbidität N=264		32 (12 %) Aufgenommen in ITT Analyse	Widerstandstraining (n=133)	Diabetes-Schulung (n=131)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distress</li> <li>• Depression</li> <li>• DM-Selbstmanagement</li> <li>• Glykämiekontrolle (HbA1c, TIR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerstandstraining resultiert in sign. Reduzierung von Distress- und Depression-Symptomen</li> <li>• Glykämiekontrolle bleibt unverändert stabil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• Imputation von missing data (-)</li> <li>• TN mit hohem Sozialstatus (-)</li> <li>• Fehlende Baseline-daten für TN mit höherem HbA1c (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Westrupp et al (2015)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 16: 554–563 doi: 10.1111/pedi.12205  RCT	Familien von Kindern mit DM1 mit/ohne Verhaltensprobleme Kindesalter 4-12 J N=76		19 (25 %) beim Follow-up nach 12 Monaten	Trainingprogramm PPP	Kein Training	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Internalisierungsverhalten (Regelakzeptanz)</li> <li>• Externalisierende Störung (Ablehnung von Normen und Regeln)</li> <li>• Elterliches Wohlbefinden</li> <li>• Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Verbesserung des elterlichen Wohlbefindens nach 3 Monaten</li> <li>• Kein Effekt auf Glykämiekontrolle und kindliches Verhalten nach 3 Mo.</li> <li>• Sign. Verhaltensverbesserung bei Kindern mit Verhaltensstörungen</li> <li>• Effekte persistieren für 12 Mo. bei verhaltensgestörten Kindern und deren Familien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate mit missing data (-)</li> <li>• Die Effizienz des Interventionsprogramms ist nicht universell und erfordert Anpassung an spezifische Populationen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1- I b</b></p>
	Pro Arm							
	Eltern-Trainingprogramm (Positive Parenting Program) über 3 Mo. (n=38)	Kein Programm-Training (n=38)						

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<p><b>Young-Hyman et al (2016)</b></p> <p><i>Diabetes Care</i> 39:2126–2140 DOI: 10.2337/dc16-2053</p> <p>Expertenmeinung</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychosoziale Versorgung soll in die medizinische Behandlung von DM1 integriert und allen Patienten zugänglich gemacht werden</li> <li>• Die ärztliche Betreuung soll Bewertung von Distress, Depression, Angst, Essstörungen und kognitiver Leistung in regelmäßigen Intervallen einschließen, insbesondere nach Veränderungen des Krankheitsverlaufs, der Therapie und der Lebensumstände der Patienten. Betreuer und Familienmitglieder sollen an diesen Maßnahmen beteiligt werden.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Leistungsfähigkeit der Patienten im Selbstmanagement soll periodisch bewertet werden</li> <li>• Sobald festgestellt, sollen psychosoziale Probleme therapeutisch adressiert werden</li> </ul>	
			<p>Situationen, die eine Überweisung zu psychiatrischen/psychologischen Fachbetreuung erfordern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Defizientes Selbstmanagement trotz adäquater zielgerichteter Schulung</li> <li>• Nachweis depressiver Symptome</li> <li>• Symptome von Essstörungen</li> <li>• Absichtliches Auslassen von Insulinbehandlung zwecks Gewichtskontrolle</li> <li>• Nachweis von Angststörung oder Angst vor HypoG</li> <li>• Verdacht auf ernsthafte psychische Erkrankung</li> <li>• Patienten und Familien mit Schwierigkeiten beim Selbstmanagement, ausgeprägtem Distress bzw. häufige Hospitalisierungen wegen DKA</li> <li>• Nachweis einer kognitiven Störung</li> <li>• Unfähigkeit zum Selbstmanagement</li> <li>• Vor der Durchführung von bariatrischen Eingriffen</li> </ul>	

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Zenlea et al (2014)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> <i>15(5): 384–388.</i> <i>doi:10.1111/pedi.12099</i>  Beobachtungsstudie Cross-section  	DM1 <1 Jahr nach Erstdiagnose Alter 4-11 J N=130		9 (7 %)	Verhaltenstestung als Teil der DM1 Versorgung (n=121)	Altersentsprechende Normwerte (USA Population)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhaltensstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1 im Alter 4-7 und 8-10 J. ist assoziiert mit sign. höherer Prävalenz von Störungen im emotionalen Bereich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Momentaufnahme“ ohne prognostische Aussage (-)</li> <li>• Kleine TN Zahl in einigen Altersuntergruppen (-)</li> <li>• Mögliche Fehlinterpretation von HypogG-Symptomen als emotionale Abweichung (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

2+

II b

•

13.6. Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Zhao et al (2019)</b>  <i>Worldviews Evid Based Nurs</i> 16(6):462-469. doi: 10.1111/wvn.12399  Meta-Analyse	17 RCT mit 962 TN Zeitfenster 1978-2018		n.a.	Trainingprogramm für Eltern	Regelversorgung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distress und Problemdruck</li> <li>• Elterliche Depression</li> <li>• Inanspruchnahme sozialer Unterstützung</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	Psychosoziale Trainingprogramme von Familien mit DM1 Kindern <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduzieren sign. Depression und Distress</li> <li>• verstärken sign. die Suche nach positiver sozialer Unterstützung</li> <li>• haben keine sign. Auswirkung auf Selbstvertrauen und familiäre Konflikte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Bias-Risikobewertung durch Cochrane tool (+)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Kleine Stichproben (-)</li> <li>• Hohe Heterogenität (-)</li> <li>• Subjektive Berichterstattung zu Outcomes (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Psychosoziale Trainingsprogramme für Eltern von Kindern mit DM1	Regelversorgung						

**PICO 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorge**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt						
<p><b>Martin de Bock et al (2022)</b> <i>Pediatr Diabetes</i>. 2022;23(8): 1270-1276.doi:10.1111/pedi.13455</p> <p>Expertenmeinung (internationale klinische Leitlinie)</p>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	<b>IV</b>
<p><b>The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group</b></p> <p>Diabetes 2016;65:1370–1379 DOI: 10.2337/db15-1517</p>	DM1; N=1.441 RCT		konventionelle vs intensivierete Therapie. Nachuntersuchung nach im Durchschnitt 27 Jahren	Nicht zutreffend	Zusammenhang zwischen Risikofaktoren mit schwerwiegenden atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen (SAKE, tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt [MI] oder Schlaganfall) und jeder kardiovaskulären Erkrankung (CVD) (SAKE, Angina pectoris, stiller MI, Revaskularisierung oder kongestiver Herzinsuffizienz).	Der mittlere HbA1c-Wert stand in starkem Zusammenhang mit jeglicher Herz-Kreislauf-Erkrankung und mit schwerwiegenden atherosklerotischen kardiovaskulären Ereignissen. Für jeden Prozentpunkt Anstieg des mittleren HbA1c-Wertes stieg das Risiko für jede CVD bzw. für ein SAKE um 31 bzw. 42 %.  Ein höherer systolische Blutdruck, Triglyceride, LDLc-Wert und die Diabetesdauer waren signifikant mit dem Risiko einer CVD oder SAKE verbunden, während die Verwendung eines ACE-Hemmers protektiv war.	<b>Ib</b>
<p><b>Vigersky RA and McMahon C</b></p> <p>DIABETES TECHNOLOGY &amp; THERAPEUTICS Volume 21, Number 1, 2019 a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2018.0310</p> <p>Zusammenfassung mehrerer Querschnittsstudien</p>	1137 Menschen mit Diabetes aus 18 publizierten Studien wurde zusammengefasst	Keine Interventionsstudie, kein Follow-up. In den meisten Studien wurde der Einschluss-Zeitpunkt verwendet, in einigen Publikationen auch das Studienende. Zeitgleiche Bestimmung von TIR (%) und HbA1c musste vorliegen.i	Keine Intervention, nur Vergleich der beiden Messmethoden der Stoffwechselkontrolle	Nicht zutreffend	Korrelation und Lineare Regression zwischen den beiden Messwerten	Die Studie zeigt eine gute Korrelation zwischen den beiden Messmethoden für die Stoffwechselkontrolle ( $r = -0.84$ , $r^2 = 0.7139$ ) und eine Regressionsgerade, anhand derer die Werte umgerechnet werden können: $TIR = 12.762 * HbA1c + 155.4$	<b>III</b>

**PICO 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorge**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt						
<b>Bjornstadt et al</b>  <i>Pediatr Diabetes. 2022;23:1432–1450</i>  ISPAD guideline	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	<b>IV</b>
<b>EISayed, NA et al</b>  Diabetes Care Volume 46, Supplement 1, January 2023  ADA guideline!!	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	<b>IV</b>
<b>Lin et al (2021)</b>  <i>Current Diabetes Reports (2021) 21:56</i>  Review	Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: 13 studies of patients with T1D and T2D  Es handelt sich um prospective und retrospective Kohortenstudie, eine randomisierter Trial der aber Patienten mit Typ-2-DM betrifft (TODAY-Trial)	Für die meisten Studien nicht zutreffend	Behandlung mit MDI oder Insulinpumpe	Keine Kontrollgruppe mit Ausnahme der Today-Studie (Typ-2-DM)	Auftreten einer Diabetischen retinopathie	Risikofaktoren für diabetische Retinopathie: Glykämische Kontrolle: Hauptrisikofaktor erhöhter HbA1c Diabetes Technologien: geringeres Risiko für Retinopathie bei Patienten, die Insulinpumpen und/oder Sensoren verwenden, da dies zu verbesserter glykämischer Kontrolle führt Diabetesdauer: je länger der Diabetes besteht, desto höher das Risiko für Retinopathie Pubertät als Risikofaktor; erhöhtes Risiko für Patienten, die Diabetes in der Pubertät entwickeln Geschlecht/ BMI: unterschiedliche Ergebnisse Blutdruck und Dyslipidämie als Risikofaktoren	<b>III</b>
<b>deMan et al (1991)</b>  Journal of Hypertension 1991, 9: 109-114	28043 Kinder aus 6 Nord-west-Europäischen Ländern und ,Regionen (Berlin/Bremen, Köln, Kopenhagen, Essen, Nancy, Zoetemeer)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Referenzwerte für den Ruhe-Blutdruck in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht oder Körperhöhe und Geschlecht	<b>III</b>

**PICO 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorge**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt						
<b>Neuhauser HK et al</b> Comparative Study  Pediatrics 2011 Apr;127(4):e978-88.  DOI: 10.1542/peds.2010-1290.	12119 Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren, alle normalgewichtig, mit oszillometrischer Blutdruckmessung. Die Daten stammen aus der KIGGS-Studie 2003-2006	Nicht zutreffend	Keine Intervention	Nicht zutreffend	Standardisiert gemessener Blutdruck	Percentilwerte nach Alter und Geschlecht für den systolischen und den Diastolischen Blutdruck	<b>III</b>
<b>Wühl E et al</b> Journal of Hypertension 2002, 20:1995-2007	949 gesunde Kinder mit ambulanter 24-h-Blutdruckmessung	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend, Querschnitts-Beobachtungsstudie gesunder Kinder	Nicht zutreffend	Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck, getrennt für Tag und Nacht. Außerdem wurde die Herzfrequenz ausgewertet	Grafiken und Tabellen (Lm, M, und S-Koeffizienten für die Berechnung der SDS-LMS-Werte) nach Alter (Halbjahres-Intervalle) und Körperhöhe (5 cm), jeweils getrennt für Jungen und Mädchen.	<b>III</b>
<b>Schwandt P</b> , Scholze JE, Bertsch T, Liepold E, Haas GM. Blood pressure percentiles in 22,051 German children and adolescents: The PEP Family Heart Study. <i>Am J Hypertens.</i> 2015;28(5):672-679.	Multizenterstudie mit 22.051 deutschen Jugendlichen (18.917 normalgewichtig, 1.938 übergewichtig und 1.196 adipös) im Alter von 3-18 Jahren.	Nicht zutreffend	Ambulante Blutdruckmessung	Nicht zutreffend		Altersabhängige Normwerte für den Belegenheitsblutdruck, Berechnung von Blutdruckperzentilen	<b>Ila</b>
<b>Soffer B</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. <i>Am J Hypertens.</i> 2003;16(10):795-800.	Doppelblinde, placebokontrollierte Dosis-Wirkungs-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lisinopril bei Kindern mit Bluthochdruck N=115 hypertensive Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren.	Nicht zutreffend	Effekt von Lisinopril auf Blutdrucksenkung	Nicht zutreffend	Änderung des Blutdruckes	Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der niedrigsten und jeder der höheren Lisinopril-Dosen. Der Blutdruck in der Placebogruppe stieg nach Absetzen von Lisinopril an. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung war über alle Untergruppen hinweg konsistent	<b>Ib</b>
<b>Wells T</b> , Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2002;42(8):870-880.	Doppelblinde, placebokontrollierte Dosis-Wirkungs-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von	Nicht zutreffend	Effekt von Enalapril auf Blutdrucksenkung	Nicht zutreffend	Änderung des Blutdruckes	Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Enalapril war über den gewählten Dosierungsbereich linear. Eine Anfangsdosis von 2,5 mg bei Kindern mit einem Gewicht von weniger als 50 kg und 5	<b>Ib</b>

**PICO 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorge**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzklasse
	insgesamt						
	Enalapril bei Kindern mit Bluthochdruck N=110 hypertensive Kinder im Alter von 6 bis 16 Jahren					mg bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 50 kg (Mittelwert = 0,08 mg/kg), die einmal täglich verabreicht wurde, führte bei den meisten Patienten innerhalb von 2 Wochen zu einer wirksamen Senkung des Blutdrucks.	
<b>Chin A</b> , Zonfrillo MR, Heinly A, Ford SR, Quintos JB, Topor LS. Screening and counseling for nicotine use in youth with diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2022;23(1):157-164.	anonyme, online-basierte Umfrage unter 64 Behandlern, die Jugendliche mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes betreuen.	Nicht zutreffend	keine	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Fast alle (98 %) gaben an, routinemäßig auf den Konsum von Tabak zu befragen. Mehr als 90 % der Befragten stimmten zu, dass pädiatrische Endokrinologen nach dem Nikotinkonsum fragen sollten, und mehr als die Hälfte stimmte zu, dass eine Beratung das Risiko des Einstiegs in den Konsum von Nikotinprodukten verringert.	<b>IV</b>

Referenz  Studientyp	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p><b>Adolfsson et al/ ISPAD (2018)</b></p> <p><i>Pediatric Diabetes 19 (Suppl. 27): 205–226</i></p> <p><i>doi: 10.1111/pedi.12755</i></p> <p>Konsensempfehlung</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder/Jugendliche/Eltern sollen über die neuesten Erkenntnisse zu Glykämiekontrolle in Sport informiert und mit verständlichen Instruktionen ausgestattet werden. Lehrer/Betreuer sollen ebenfalls informiert werden</li> <li>• Für jeden DM Patienten, der Sportaktivität beabsichtigt, soll ein individueller Plan zur Glykämie-Kontrolle erstellt werden. Besondere Beachtung gilt der Einnahme von Kohlenhydraten und der prozentuellen Verringerung von Insulin vor sportlicher Betätigung</li> <li>• Eltern soll nahegelegt werden, dass Ins Pumpe bzw. MDI für sportliche Aktivität besser geeignet sind. Nutzung moderner Technologien wird empfohlen</li> <li>• DM1 Patienten wird empfohlen, Aufzeichnungen über sportliche Aktivität, Ins Behandlung, Glykämie und Nahrung zu führen</li> <li>• Patienten mit Retino- und Nephropathie sollen anaerobes und Kraft-Training vermeiden</li> <li>• Erhöhte Ketonspiegel (Blut &gt; 1.5 mmol/L, Urin &gt; 4 mmol/L) stellen eine Gegenindikation für sportliche Aktivität dar</li> <li>• Hochintensiver Sport ist bei Glykämie über 14 mmol/L kontraindiziert</li> <li>• HypoG-Episoden vor sportlicher Aktivität erfordern besonders strikte Glykämiekontrolle</li> <li>• Kinder sollen angewiesen werden, ihr BZ vor, während und nach sportlicher Aktivität zu messen bzw. Sensoranzeigen abzulesen</li> <li>• Snacks mit hohem glykämischen Index sollen bei Sport und in der Schule leicht verfügbar sein</li> <li>• Aktivität für &gt;30 Min. erfordert Reduzierung der Ins Gabe bzw. Einnahme von Kohlenhydraten. Wenn Sport unmittelbar nach Mahlzeit mit präprandialem Ins bevorsteht, soll die Ins Dosis stark reduziert werden</li> <li>• Bei CSII soll ca. 90 Min. vor sportlicher Aktivität die Pumpe angehalten oder die Pumpenrate reduziert werden</li> <li>• Dem BZ Anstieg nach sportlicher Aktivität soll durch kleine zusätzliche Dosis schnell wirksamen Insulins entgegen gewirkt werden</li> <li>• Sport am Vormittag senkt den Insulinbedarf am Nachmittag. Sport erhöht das Risiko für nächtliche HypoG. Maßnahmen zur Risiko kontrolle sind: <b>a)</b> CSII – Reduzierung der Leistung zur Schlafzeit um 20% für 6h <b>b)</b> MDI – Reduzierung der Dosis eines Basalinsulins (Glargine, Detemir, NPH) um 20% plus Kohlenhydratsnack zur Schlafzeit. <b>c)</b> bei Degludec und hochdosiertem Glargine soll die Dosis vor Beginn der Aktivität reduziert werden <b>d)</b> bei Aktivität &lt;90 Min HypoG durch Kohlenhydrat-Einnahme kompensieren</li> <li>• Kohlenhydrate (1,5 g/kg/h) werden bei anstrengendem Sport und nicht vorher reduzierten Ins Spiegeln, jedoch nicht bei moderater Belastung unter 30 Min Dauer, empfohlen</li> <li>• Bei moderater Sportintensität &gt;30 Min sind 0,2-0,5 g/kg/h Kohlenhydrate erforderlich; für optimale Leistungsentfaltung kann die Menge bis zu 1,0 g/kg/h erhöht werden. Bei Hyperinsulinämie (Injektion kurz vor Beginn) werden 1-1,5 g/kg/h empfohlen</li> <li>• HypoG Risiko nach Sport erfordert Reduzierung der Ins Dosis um ca. 50%</li> <li>• BZ &lt;7,0 mmol/L zu Schlafzeit ist besorgniserregend. Kohlenhydrat-Einnahme kann das Risiko abmildern</li> <li>• Real-time CGM, HCL und PLGS können bei der Vermeidung von HypoG hilfreich sein, jedoch ist die Datenlage noch unklar</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Burckhardt et al (2019)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 21(1):51-55</i> <i>doi: 10.1089/dia.2018.0292.</i>  RCT, Cross-over Design	DM1; >1 Jahr nach Diagnose Alter 8-12 J keine gestörte HypoG Wahrnehmung 2 Sitzungen körperlicher Aktivität in Abstand von 2 Wochen (total 4 h) N=14		keine	Kohlenhydrat-Einnahme nach CGM Signal (n=7)	Kohlenhydrat-Einnahme nach Ergebnis von BZ Messung alle 30 Min (n=7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von Aktivitätsunterbrechungen</li> <li>• Häufigkeit und Menge der Kohlenhydrat-Einnahme</li> <li>• HypoG Inzidenz</li> <li>• TIR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine sign. Differenz in HypoG Inzidenz, TIR und TIHyper</li> <li>• Kontrolle mit CGM führt zu sign. seltenere Kohlenhydrat-Einnahme und Aktivitätsunterbrechung</li> </ul> CGM sichert Euglykämie und minimiert HypoG bei sportlicher Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partielle Verblindung (-)</li> <li>• Sehr kleine Fallzahl (-)</li> <li>• TN sind leicht hyperglykämisch vor Beginn der Aktivität (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Mobile CGM Kohlenhydrat-Einnahme nach CGM Anzeige (n=7)	Kohlenhydrat-Einnahme von 0,5 g/kg/h wenn BZ <8,0 mmol/L (n=7)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lhoret et al (2001)</b>  <i>Diabetes Care 24:</i> 625–630 doi: 10.2337/diacare.24. 4.625.  RCT, Cross-over Design	DM1 mit gut kontrollierter Glykämie (Basal/Bolus Ins Ultralente plus Lispro präprandial) Männliche TN Alter 33 ± 3 J. (Durchschnitt) N=8		keine	Körperliche Belastung (n=8)	Postprandialer Ruhezustand (n=8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HypoG Risiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei allen Intensitäten ist die 100% Dosis mit HypoG Risiko assoziiert</li> <li>• Reduktion der präprandialen Bolus-Dosis um 25 bzw 50% verringert sign. HypoG nach Belastung</li> <li>• Dosis-Reduktion soll je nach Intensität und Dauer der Belastung kalkuliert werden</li> </ul> <p>Ins Dosis soll vor jeder planmäßigen Belastung reduziert werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Alter &gt;18 J</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Riddel &amp; Milliken (2011)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 13(8): 819-25.</i> <i>doi: 10.1089/dia.2011.0052</i>  Beobachtungsstudie	DM1 Alter 8-17 J. Teilnahme an täglichen Sportaktivitäten (ca. 5 Stunden/Tag) N=25		7 (28 %)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• HypoG-Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplementierung mit 8, 16 oder 20 g Dextrose bei CGM BZ Werten &lt;7,0 mmol/L ist ausreichend, um HypoG 90 Min nach Belastung vorzubeugen</li> <li>• Kohlenhydrat-Einnahme darf die Reduzierung der Ins-Dosis vor der Belastung nicht ersetzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Subgruppen-Analyse mit sehr kleinen Fallzahlen</li> <li>• TN haben Ins-Dosis in unterschiedlichem Umfang reduziert (-)</li> <li>• Reduzierte Ins-Dosis nicht berücksichtigt (-)</li> <li>• Keine reine Kontrollgruppe (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

2-

II b

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Farrell &amp; Holmes-Walker (2011)</b>  <i>Diabet. Med. 28: 1001-1004</i> DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03302.x  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 Hospitalisierung mit/ohne DKA Alter 15-25 J. N=350			Anfrage für telefonische Unterstützung		•	• Telefonunterstützung ist mit verzögerter Progression von Azidose zu Ketoazidose und Hospitalisierung assoziiert • TN ohne Anfrage für Unterstützung haben sign. kürzere DM1 Dauer • TN mit DKA haben sign. höhere HbA1c Werte	• Inzidenz der Hospitalisierung nimmt ab mit zunehmender Studiendauer (-) • Wirkung von Schulung nicht untersucht (-)  <b>2+</b>  <b>II b</b>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DKA mit Anfrage für Telefonunterstützung (n=31)</li> <li>• DKA ohne Anfrage für Telefonunterstützung (n=15)</li> <li>• Direkte Hospitalisierung wegen DKA (n=19)</li> </ul>	Hospitalisierte ohne DKA (n=285)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Laffel et al (2006)</b>  <i>Diabet. Med. 23: 278–284</i> DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x  RCT	DM1 Patienten und Familien Alter 3-22 J <u>Inklusion:</u> DM1 Dauer >12 Mo., Ins Therapie, BZ Monitoring >3x täglich <u>Exklusion:</u> rezidivierende DKA, emotionale Instabilität N=123		15 (12 %) Auswertung nach Zahl der Aufzeichnungen (108 vs 101 pro TN)	3-OH-Butyrat-Messung	Ketonurie-Erfassung	Häufigkeit von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testung bei Unwohlsein</li> <li>• HyperG</li> <li>• Ketose</li> <li>• Hospitalisierung</li> </ul>	Erfassung von Ketonen im Blut ist assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. häufigerer Testung bei Unwohlsein</li> <li>• Sign. niedrigerer Inzidenz von Hospitalisierungen</li> </ul> Ketonurie kommt bei Unwohlsein sign. häufiger vor als Ketonämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul> 1+  I b
	Pro Arm							
	BZ Monitor mit 3-OH-Butyrat-Erfassung (n=62)  Follow-up für 6 Mo	BZ Monitoring plus Ketonurie-Teststreifen (n=61)  Follow-up für 6 Mo						

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
Laffel et al (2018)  <i>Pediatr Diabetes</i> 19 Suppl 27:193-204. doi: 10.1111/pedi.12741  Konsensempfehlung			Bei interkurrenter Erkrankung (sick day) soll <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigeres BZ Monitoring erfolgen</li> <li>• Ins Tagesdosis soll angepasst werden (10-20% Erhöhung je nach Glykämieanstieg; besondere Vorsicht bei GI-Störungen und Erbrechen/Malabsorption)</li> <li>• Insulin Behandlung darf nie unterbrochen werden</li> <li>• Ketonämie-Monitoring erfolgen (Ketonämie aussagefähiger als Ketonurie); 3-OH-Butyrat-Wert im Blut &gt;0,6 mmol/L bzw. nachweisbare Ketonurie sind abnorme Befunde</li> <li>• Adäquate Hydrierung gewährleistet werden</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ärztliche Konsultation gesucht werden bei: <b>a)</b> Erbrechen über &gt;2 Stunden; <b>b)</b> BZ nicht über 70 mg/dL stabilisiert werden kann; <b>c)</b> Ketonämie &gt;1,5 mmol bzw. Ketonurie trotz Insulin und Hydrierung; <b>d)</b> Bewusstseinsstörung; <b>e)</b> Kind &lt;5 J.</li> <li>• Patienten und Eltern/Betreuer sollen zeitnah an Erstdiagnose Schulung in Sick day Management erhalten</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>
	Pro Arm			

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Soni et al (2016)</b>  <i>Postgrad Med J</i> <i>92(1090):447-9.</i> <i>doi:</i> <i>10.1136/postgradmedj-2015-133786.</i>  Beobachtungsstudie (Befragung)	Pädiatrische Diabeteskliniken in England und Wales N=93			Befragung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein von Sick-day-Management Anleitungen</li> <li>• Qualifikation des beratenden Arztes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anleitungen bei 92% der Kliniken vorhanden und für Mitarbeiter auf Intranet erreichbar</li> <li>• Nur 75% versorgen ihre Patienten mit Papierkopien</li> <li>• Anweisungen zu Ketonmessungen variieren: 53% Blut test, 3% Urintest</li> <li>• Notfallberatung außerhalb der Arbeitszeit nur in 27% durch qualifizierte Diabetologen (in 47% Assistenzärzte)</li> <li>• Schulung bei 86% der Eltern (die Hälfte durch formlose Unterweisung nach Erstdiagnose)</li> <li>• Keine einheitliche nationale Leitlinie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• narrativ, deskriptiv (-)</li> <li>• nicht generalisierbar (-)</li> </ul>
	Eltern von DM1 Kindern N=680							
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Farahani et al (2021)</b>  <i>J Pediatr Orthop.</i> <i>41(8): e664-e670.</i> <i>doi:</i> <i>10.1097/BPO.0000000000001879.</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	Kinder und Jugendliche mit orthopädischen Eingriffen (inkl. Wirbelsäule) Daten aus Nationalregister (USA) Alter <18 J. <u>Exklusion:</u> ernste Komorbidität, präoperative Bluttransfusion, präoperative Wundinfektion, Chemotherapie, Malignome N=17467			DM • Insulinabhängig (n=68) • Insulin-unabhängig (n=37)	Kein DM (n=17362)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not-Reoperation</li> <li>• Not-Wiederaufnahme</li> <li>• Postoperative Komplikationen über 30 Tage post-OP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM ist assoziiert mit sign. häufigerer Not-Wiederaufnahme</li> <li>• Ins-unabhängiger DM ist assoziiert mit häufigeren -Nervenverletzungen -Wiederaufnahme -Reoperation -Lungenembolie nach Spinal-Arthrodesese</li> <li>• Ins-unabhängiger DM ist assoziiert mit sign. -längerer Hospitalisierung -höherer Präsenz von Fettsucht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datensammlung auf 30 Tage post-OP begrenzt (-)</li> <li>• Keine Daten zur Glykämiekontrolle (-)</li> <li>• Kleine DM Fallzahlen verzerren Statistik (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	DM (Insulin-abhängig und -unabhängig) (n=105)	Kein DM (n=17362)						2-  III

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Thiele et al (2019)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> <i>20(4): 421-426.</i> <i>doi:</i> <i>10.1111/pedi.12830</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Hospitalisierung mit i.v. Insulininfusion wegen Krankheit oder Kleinchirurgie Alter 1-23 J.(davon 71 <12 J.) N=124			Glukose-Elektrolyt-Infusion mit kurzwirksamem Insulin.  Infusionsraten und Insulindosen altersabhängig  BZ Target 4-8 mmol/L		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kritische AE Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-chirurgische Fälle zeigen sign. höhere BZ Werte und häufigere und länger dauernde HyperG</li> <li>• Kinder &lt;12 J. zeigen häufiger instabile Glykämiekontrolle und HypoG</li> <li>• Protokoll eignet sich besser für Jugendliche und erfordert Reduktion der Ins-Dosis bei Kindern (0,4 U/kg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr variable HbA1c Werte bei Aufnahme (5-14%) (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
	Pro Arm			
<p><b>Arslanian et al (2018)</b></p> <p><i>Diabetes Care 41: 2648–2668</i> doi: 10.2337/dci18-0052</p> <p>Konsensempfehlung</p> 			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risikoscreening:</b> nach Pubertät oder &gt;10 J. bei <b>a)</b> Übergewicht/Fettsucht <b>b)</b> maternale GDM Anamnese <b>c)</b> DM2 Familienanamnese <b>d)</b> bestimmten Ethnien <b>e)</b> Symptomen von Insulinresistenz</li> <li>• <b>Screeningtests:</b> <b>a)</b> FPG <b>b)</b> HbA1c <b>c)</b> 2h-Wert nach 75g OGTT. Bei negativem Ergebnis Retest in 3 Jahren. Bei bestätigter DM2 Diagnose DM1 bzw. monogenen Diabetes ausschließen <b>d)</b> Bei HyperG &gt;600 mg/dL hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom ausschließen</li> <li>• <b>Diagnostische Kriterien:</b> <b>a)</b> HbA1c &gt;6,5 <b>b)</b> FPG &gt;126 mg/dL <b>c)</b> 2h Wert nach OGTT &gt;200 mg/dL</li> <li>• <b>Glykämiekontrolle:</b> <b>a)</b> HbA1c alle 3 Mo. <b>b)</b> HbA1c Target &lt;6,5-7,0 <b>c)</b> Ins Behandlung individualisieren (geringe HypoG Gefahr bei DM2) <b>d)</b> SMBG Frequenz individualisieren</li> <li>• <b>Lifestyle:</b> <b>a)</b> DM2-spezialisierte Schulung <b>b)</b> Monitoring von Stress und psychosozialen Faktoren <b>c)</b> Schulung in Kontrazeption nach Pubertät <b>d)</b> Diät-Schulung <b>e)</b> Förderung körperlicher Aktivität <b>f)</b> Nutzen medikamentöser Gewichtskontrolle nicht gesichert</li> <li>• <b>Therapie:</b> <b>a)</b> Pharmakotherapie gleich nach Diagnose initiieren <b>b)</b> Metformin ist das Mittel der Wahl <b>c)</b> Insulin-Zusatz während Metformin-Titrierung bei HyperG &gt;250 mg/dL <b>d)</b> Insulin nach Erreichung von BZ Target ausschleichen <b>e)</b> bei Metformin Unwirksamkeit/Unverträglichkeit basale Insulin Therapie einleiten <b>f)</b> bei unwirksamer Insulin/Metformin Kombination intensivere Formen der Ins-Therapie anwenden <b>g)</b> nicht zugelassene Antidiabetika dürfen bei Jugendlichen nicht routinemäßig eingesetzt werden</li> <li>• <b>Bariatrie</b> kommt in Frage bei <b>a)</b> BMI &gt;35 und <b>b)</b> unkontrollierter HyperG trotz medikamentöser Therapie und Lifestyle Intervention oder <b>c)</b> ernsthaften Komorbiditäten</li> <li>• <b>Prävention von Komplikationen:</b> <b>a)</b> Blutdruck kontrollieren und optimieren/behandeln <b>b)</b> tägliche Proteinaufnahme auf 0,8 g/kg einschränken <b>c)</b> jährliche Prüfung der glomerulären Filtrationsrate und Albumin/Kreatinin Ratio <b>d)</b> jährliche Untersuchung nach peripherer Neuropathie <b>e)</b> jährliche Fundus-Untersuchung, bei optimaler Glykämiekontrolle alle 2 Jahre <b>f)</b> jährliche Untersuchung nach NAFLD, OSA und (postpubertär) Symptomen von PCOS <b>g)</b> jährliche Untersuchung nach Dyslipidämie <b>h)</b> Routineuntersuchung nach CV Morbiditäten ist nicht empfohlen bei asymptomatischen Jugendlichen mit DM2</li> </ul>	<p><b>4</b></p> <p><b>IV</b></p>

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Bjornstad et al (2021)</b>  <i>N Engl J Med</i> 385(5): 416-426. doi: 10.1056/NEJMoa2100165  Beobachtungsstudie (Follow-up Analyse von RCT-Teilen)	DM2 mit 12-15 J. diagnostiziert Therapie Metformin ± Insulin über 10 J. Jährliche Kontrolle für Komplikationen N=500			Diagnostik von Komplikationen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Inzidenz von Komplikationen über 10 Jahre</li> <li>• Begünstigende Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz steigt kontinuierlich mit der Zeit (Hypertonie, Dyslipidämie, Nephro-, Neuro-Retinopathie)</li> <li>• Mikrovaskuläre Komplikationen sind häufiger bei ethnischen Minderheiten, Hypertonie HyperG und Dyslipidämie</li> <li>• Glykämiekontrolle verschlechtert sich mit der Zeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 46% zeigen instabile Glykämiekontrolle am Ende der aktiven Behandlung (-)</li> <li>• Keine Angaben zu Compliance mit der Medikation während Follow-up (-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Buse et al (2013)</b>  <i>Diabetes Care</i> 36: 429–435 <i>doi: 10.2337/dc12-0295</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Kinder in der 6. Klasse (Alter 10-14 J.) N=3980			Bestimmung von HbA1c und FPG, biometrischen und biochemischen Parametern		<ul style="list-style-type: none"> <li>Assoziation abnormer HbA1c und FPG Werte mit biometrischen und biochemischen Charakteristiken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c und FPG definieren Populationen mit unterschiedlichen Risikofaktoren</li> <li>HbA1c: Schwarze DM Familienanamnese, hoher BMI, Insulinämie</li> <li>FPG: Latinos, hohe BMI, Insulin, häufigere Hypertonie und Triglyceridämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine klinische Validierung (-)</li> <li>Nicht generalisierbar (-)</li> <li>Keine Angaben zu eventueller Koinzidenz abnormer Befunde (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	HbA1c <5,7 % (n=3852)	HbA1c 5,7-6,4 % (n=128)						
	FPG <100 mg/dL (n=3345)	FPG 100-125 mg/d (n=635)					Abnorme HbA1c bzw. FPG definieren unterschiedliche DM Risikopopulationen Keine Empfehlung bez. optimaler Screeningstrategie	2+  III

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias
Studientyp	insgesamt			Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p><b>Chan (2017)</b></p> <p><i>Curr Diab Rep</i> 17(9): 66. doi: 10.1007/s11892-017-0905-0</p> <p>Literaturübersicht</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM2 in Jugendlichen ist charakterisiert durch aggressiven Verlauf, häufigere Ineffizienz von Monotherapie und früher einsetzenden Komplikationen</li> <li>• Studien zu CGM Nutzung in Jugendlichen mit DM2 sind selten und erlauben keine direkten Empfehlungen</li> <li>• Der potenzielle Nutzen von CGM bei DM2 wird aus Beobachtungen bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit DM1 abgeleitet</li> </ul>	<p><b>5</b></p> <p><b>V</b></p>
	Pro Arm			

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Copeland et al (2011)</b>  <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 96: 159–167 doi: 10.1210/jc.2010-1642  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	DM2 ca. 2 Jahre nach Erstdiagnose BMI >85. Perzentil Alter 10-17 J. N=704			Aufnahme von demografischen, biochemischen, biometrischen und sozialen Parametern		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline Charakteristiken vor Therapie-Randomisierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 89% mit DM2 Familienanamnese</li> <li>• Hohe Präsenz ethnischer Minderheiten</li> <li>• Hohe Präsenz von niedrigem Einkommen und Familienbildungsstatus</li> <li>• Hohe Präsenz von Hypertonie und Dyslipidämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptiv</li> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
<p><b>Dabelea et al, 2014</b></p> <p><i>JAMA. 311(17): 1778–1786.</i></p> <p><i>doi:10.1001/jama.2014.3201</i></p> <p>Population-basierte retrospektive Beobachtung (USA)</p>	<p>Kinder und Jugendliche in 4 geografischen Regionen mit bestimmten Krankenversicherungen (USA)</p> <p>Alter: 0-19 J.: 3 345 783 (2001), 3 458 974 (2009)</p> <p>Jugendliche mit klinisch diagnostiziertem DM1 und DM2</p> <p>Alter 10-19 J.: 1 725 846 (2001), 1 781 260 (2009)</p> <p><u>Exklusion:</u> Armeeangehörige</p>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1 und DM2 Prävalenz</li> <li>• Demografische Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz DM1: 2001 - 1,48 ‰; 2009 - 1,93 ‰</li> <li>sign. Zuwachs von 30,0%; größter Zuwachs zwischen 15-19 J.</li> <li>• Prävalenz DM2: 2001 - 0,34 ‰, 2009 - 0,46 ‰</li> <li>sign. Zuwachs von 35,0%; sign. Zuwachs in beiden Alters- (10-14 u. 15-19 J.) u. Geschlechtsgruppen</li> <li>• Prävalenz DM2 generell höher bei 15-19 J u.Mädchen</li> <li>• Ethnische Faktoren haben sign. Einfluß</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (nur Fälle mit klinischer Diagnose, regional analysiert) (-)</li> <li>• Relativ kurze Beobachtungsperiode (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Eppens et al (2006)</b>  <i>Diabetes Care</i> 29:1300–1306 doi: 10.2337/dc05-2470  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	DM1 und DM2 Alter <18 J. N=1501 (total), DM1 1433, DM2 68			Untersuchung nach Komplikationen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von Diabetes-Komplikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie sign. häufiger in DM1</li> <li>• Mikroalbuminurie und Hypertonie sign. häufiger in DM2</li> <li>• Keine sign. Differenz bei Neuropathie</li> <li>• Mikroalbuminurie-Risiko in DM1 ist sign. höher bei jüngerem Alter und Hypertonie; bei DM2 ist HbA1c mit höherem Risiko assoziiert</li> <li>• Abnorme HbA1c Werte bei DM2 sind sign. häufiger bei OAD Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Sehr ungleiche Subgruppen (-)</li> <li>• Keine Angabe zur laufenden Therapie (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	DM1 (n=1433)	DM2 (n=68)						

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<p><b>Hannon &amp; Arslanian (2015)</b></p> <p><i>Ann. N.Y. Acad. Sci. 1353: 113–137</i></p> <p>doi: 10.1111/nyas.12939</p> <p>Übersichtsartikel</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schneller abnehmende <math>\beta</math>-Zellenfunktion und Therapieresistenz sind viel häufiger bei juvenilem DM2</li> <li>• Das Fehlen von Behandlungsoptionen außer Metformin und Insulin ist ein großer Nachteil</li> <li>• Bis 2050 wird ein 4-facher Anstieg der DM2 Prävalenz bei Jugendlichen prognostiziert</li> <li>• Risikofaktoren für juvenilen DM2</li> </ul> <p>-<u>Nicht modifizierbar</u>: Familiäre Dysglykämie-Belastung; maternale GDM und/oder Fettsucht; Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Minderheiten; transient verringerte Ins-Sensitivität in der Pubertät</p> <p>-<u>Modifizierbar</u>: Fettsucht, Überernährung, Bewegungsarmut, OSA bei Fettsucht, Depression-assoziierte Ahedonie</p>	<p><b>4</b></p> <p><b>V</b></p>
		Pro Arm		

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hutchins et al (2017)</b>  <i>Pediatric Diabetes.</i> 18:674–677 doi: 10.1111/pedi.12463  Fallbericht und retrospektive Beobachtung	Kinder mit DM2 Alter <10 J. N=20					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografische Charakteristiken</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 % Latinos;</li> <li>• 100% nicht-kausischer Ethnie</li> <li>• 75% weiblich</li> <li>• 85% mit familiärer Anamnese</li> <li>• DM2 Diagnose unter 10 J. ist keine Seltenheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptiv (-)</li> <li>• Nicht generalisierbar (regionale Klinik USA) (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse	
Studientyp	insgesamt								
<b>Inge et al (2016)</b>  <i>N Engl J Med.</i> 374(2): 113–123. doi:10.1056/NEJMo a1506699	Jugendliche nach bariatrischer Chirurgie wegen Fettsucht Follow-up nach 3 Jahren Alter 13-19 J. N=228 (davon 29 DM2, 19 Prädiabetes und 3 DM1)			Bariatrische Chirurgie	Prä-OP Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI Veränderung vs. Baseline</li> <li>• DM Zustand</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-OP BMI/Gewichtsreduktion beträgt 26-28%</li> <li>• Remission</li> <li>-DM2 in 95%</li> <li>-Prädiabetes in 76%</li> <li>-Nephropathie in 86%</li> <li>-Hypertonie in 74%</li> <li>-Dyslipidämie in 66%</li> <li>• Hypoferritinämie in 57%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine DM Fallzahl (-)</li> </ul>	
	Pro Arm								
	Prospektive Beobachtungsstudie								

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse		
	insgesamt									
<b>Inge et al (2018)</b>  <i>JAMA Pediatr.</i> <i>172(5):452-460.</i> <i>doi:10.1001/jamapediatrics.2017.5763</i>  Follow-up Vergleich von RCT und prospektiver Beobachtung	Jugendliche mit BMI >35 und DM2 nach bariatrischer Chirurgie bzw. medikamentöser Behandlung Follow-up nach 2 Jahren Alter an Baseline 17 bzw. 15 J. N=93			Bariatrische Chirurgie (n=30)	Metformin ± Rosiglitazon (n=63)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline</li> <li>• BMI vs. Baseline</li> <li>• Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c Reduktion nach Bariatrie und Anstieg nach Medikation</li> <li>• BMI Reduktion nach Bariatrie und Anstieg nach Medikation</li> <li>• Sign. Verbesserung von Hypertonie, Dyslipidämie und Nephropathie nach Bariatrie, jedoch nicht nach Medikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Underpower (-)</li> <li>• Inconsistency bias (-)</li> </ul>		
	Pro Arm								2-	III
	Bariatrische Chirurgie (n=30)	Metformin ± Rosiglitazon (n=63)								

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<p><b>Kapadia et al, 2012</b></p> <p><i>Int J Pediatr Endocrinol (1):31</i> doi: 10.1186/1687-9856-2012-31</p>			<p>Ziel der LL: HbA1c Messung für die Diagnose von DM2 bei Kindern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostische Kriterien für DM, einschl. HbA1c Wert, bei Erwachsenen sind anwendbar für Screening von asymptomatischen, minimal-symptomatischen oder DM gefährdeten Kindern</li> <li>• Bei widersprüchlichen Testergebnissen sollte die klinische Bewertung des Gesamtbilds stattfinden. Keiner der einzelnen Tests (FPG, OGTT od HbA1c) ist allein aussagefähig bei Kindern</li> <li>• Nutzen von der Anwendung von HbA1c bei der Diagnostik von CF-DM unklar</li> </ul>	<p><b>4</b></p>
<p>Positionspapier/ Kommentar</p>	<p>Pro Arm</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c ist zuverlässig bei Sichelzellanämie-Genträgern, insofern das Meßverfahren mit dem abnormen Hämoglobin nicht interferiert.</li> <li>• HbA1c ist unzuverlässig bei Patienten mit Hämoglobinopatien, bei erhöhtem Erythrocyten-Turnover und bei Schwangerschaft</li> <li>• Laborbasierte Bestimmung von HbA1c für diagnostische Zwecke sollte mittels zertifizierter Methoden (<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>) erfolgen</li> </ul>	<p><b>IV</b></p>

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Kelly et al, 2020</b>  <i>N Engl J Med.</i> 382(22): 2117-2128. doi: 10.1056/NEJM oa1916038	Jüngliche (12-<18 J) mit Fettsucht und DM2, Lebensstil-Therapie wenig effektiv Exklusion: DM1 N=251		20 (8 %)	sc Liraglutide (3,0 mg) 1x/Tag + Lebensstil Therapie (n=115)	sc Placebo + Lebensstil Therapie (n=116)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI Veränderung vs Baseline nach 56 Wochen</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutide bewirkte signif. stärkere BMI Reduktion</li> <li>• Keine Unterschiede bez. Glykämiekontrolle und CV Parameter</li> <li>• Keine Unterschiede bez. AE Inzidenz</li> <li>• GI Beschwerden als Grund für Liraglutid-Absetzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ geringe Drop-out Rate (+)</li> <li>• Kleine Stichprobe (-)</li> <li>• Keine Messung der Körperzusammensetzung (-)</li> <li>• Underpower bei CV- und Lebensqualität-Endpunkten (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Liraglutid (n=125)	Placebo (n=126)						
RCT, Plazebo-kontrolliert, doppelblind								1+  I b

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt							
<b>Klingensmith et al, 2010</b>  <i>Diabetes Care</i> 33(9):1970-1975 doi: 10.2337/dc10-0373	DM2 mit Fettsucht Alter 10-17 J. <u>Exklusion:</u> DK nach DM Diagnose N=1206			Screening für Inselzellantikörper		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von Inselzellen-Autoimmunität</li> <li>• Assoziiation mit demografischen und klinischen Befunden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9,8% Antikörper-positiv</li> <li>• Positivität ist sign. assoziiert mit kaukasischer Ethnie und männlichem Geschlecht</li> <li>• Antikörper-Positive zeigen sign. niedrigeren BMI, Blutdruck, C-Peptidwert und höheren HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (DM2 mit Fettsucht) (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Beobachtungsstudie	Pro Arm						

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse						
Studientyp	insgesamt													
<b>Klingensmith et al, 2016</b>  <i>Diabetes Care</i> 2016;39:122–129. doi: 10.2337/dc15-1206	DM2 mit Fettsucht, weiblich Alter: 10-17 J. (bei Inklusion) Therapie: Metformin ± Rosiglitazon oder Lifestyle-Modifizierung Strikte Ermahnung zu Kontrazeption N=452					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaftsraten</li> <li>• Schwangerschaftsoutcome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 46 (10,2%) mit 63 Schwangerschaften (<i>mittl. Alter: 18,4 J; DM Dauer: 3,2 J</i>)</li> <li>• 7 elektive Abbrüche</li> <li>• 23% Fehlgeburt</li> <li>• 3,8% Totgeburten</li> <li>• 15,4% Frühgeburten</li> <li>• 20,5% mit grossen kongenitalen Anomalien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektives Design (-)</li> <li>• Geringe Komplianz (-)</li> <li>• Missing Data (-)</li> <li>• Kleine Fallzahl (-)</li> </ul>						
	Pro Arm													<p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Retrospektive Beobachtungsstudie													

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lawrence et al (2006)</b>  <i>Pediatrics</i> 117(4): 1348-1358. doi: 10.1542/peds.2005-1398  Retrospektive Beobachtungsstudie (Querschnitt)	DM1/DM2 Alter 10-21 J N=2672 (total); 1128 (DM1); 133 (DM2)		keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfassung selbst-berichteter depressiver Symptome</li> </ul>	Literaturdaten zu Gesunden aus der Generalpopulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prävalenz depressiver Verstimmung Glykämiekontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>14% zeigen leichte/moderate und 8,6% schwere depressive Verstimmung</li> <li>Depression-Prävalenz sign höher bei Frauen</li> <li>Depression-Prävalenz sign höher bei Männern mit DM2 als mit DM1</li> <li>Höhere HbA1c Werte und häufigere Notaufnahmen sind mit depressiven Symptomen assoziiert</li> <li>Depression-Prävalenz in DM ist vergleichbar mit der Generalpopulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6% der TN unter Psychopharmaka (-)</li> <li>Verwendeter Test kann klinische Depression nicht erfassen (-)</li> <li>Rückgängige Inklusionrate mit zunehmendem Alter (-)</li> <li>Kovariablen-Justierung (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Naughton et al (2008)</b>  <i>Arch Pediatr Adolesc Med.</i> 162(7): 649-657 doi: 10.1001/archpedi.162.7.649.  Komparative Studie (Querschnitt)	DM1/DM2 Alter 8-22 J. N=2445 (total)		keine	Selbsteinschätzung der Lebensqualität		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität-Score</li> <li>• HbA1c</li> <li>• BMI Z-Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität von DM2 als niedriger eingeschätzt</li> <li>• Niedrige Lebensqualität bei DM1 ist mit gesetzlicher Versicherung, MDI, HbA1c &gt;9,0 und Komorbidität/Komplikationen assoziiert</li> <li>• Bei DM2 ist niedrige Einschätzung mit mehr als 2 Notaufnahmen in den letzten 6 Monaten und OAD/keine Therapie (vs MDI)</li> <li>• Mit zunehmendem Alter gehen Lebensqualität-Scores bei Mädchen zurück und steigen bei Jungen an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke demografische Unterschiede (-)</li> <li>• Kovariablen-Justierung (+)</li> <li>• Altersdynamik der Veränderungen wegen Querschnittsdesign nicht validierbar (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Rosenbauer et al (2019)</b>  <i>J of Health Monit</i> 4(2): 29-49 doi: 10.25646/5987  Retrospektive Beobachtung, Register-Studie in Deutschland	Nationale (DPV) und regionale (NRW) Register; Daten aus Kliniken und Praxen (Sachsen – nur Inzidenz; Baden-Württemberg (nur Prävalenz)					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz (2014-2016) und Prävalenz (2016) von DM1 &gt;18 J.</li> <li>• Inzidenz (2014-2016) und Prävalenz (2014-2016) von DM2 im Alter 11-18 J.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1 Inzidenz bei Erwachsenen 6,1/10<sup>5</sup> Pers-Jahre; jährlich 4150 neue Fälle; Frauen &lt; Männer</li> <li>• DM1 Prävalenz 493/10<sup>5</sup>; Frauen &lt; Männer</li> <li>• DM2 Inzidenz bei Jugendlichen 2,8/10<sup>5</sup> Pers-Jahre; weiblich&gt;männl.; jährlich 175 neue Fälle</li> <li>• DM2 Inzidenz in Sachsen höher (4,37/10<sup>5</sup>)</li> <li>• DM2 Prävalenz 12-18/10<sup>5</sup>; 950 Fälle deutschlandweit in 2014-2016</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1: Nur klinisch diagnostizierte Fälle, keine differenzielle Labordiagnostik (-)</li> <li>• DM2: Nur bekannte Fälle erfasst (-)</li> <li>• Niedrige Inzidenzerfassungsraten (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Song &amp; Hardisty (2009)</b>  <i>Q J Med 102:799–806</i> <i>doi:10.1093/qjmed/hcp121</i>	DM2 Registerdaten <u>Exklusion:</u> später autoimmuner DM bei Erwachsenen, MODY, GDM, sekundärer DM N=2733					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausmaß der DM Komplikationen</li> <li>• Begünstigende Faktoren</li> </ul>	Ausmaß von CV Komplikationen, Retino- und Neuropathie ist sign. begünstigt durch <ul style="list-style-type: none"> <li>• Früh einsetzende Erkrankung</li> <li>• Längere DM2 Dauer</li> <li>• Unzureichende Glykämiekontrolle</li> <li>• Unbehandelte Hypertonie</li> <li>• Fehlende Statinbehandlung</li> <li>• Prävalenz von CV Risiko ist hoch, unabhängig von DM2 Beginn und Dauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse nicht extrapolierbar (-)</li> <li>• Queschnitt-Design (-)</li> <li>• Fehlende Daten (Mikroalbuminurie, Mortalität u terminale Komplikationen) (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	Retrospektive Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Früher DM Beginn (< 40 J.) (n=527)	Später DM Beginn (>40 J.) (n=2206)					

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Song (2015)</b>  <i>BMJ Open Diabetes Research and Care</i> 2015;2:e000044. doi:10.1136/bmjdr-2014-000044  Querschnitt Beobachtung in GB	DM1 und DM2 mit Erstdiagnose <40 J Daten aus Krankenhausregister N=1287			DM2 (n=527)	DM1 (n=760)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplikationslast von DM1 u. DM2 nach 10, 10-20 und &gt;20 nach Erkrankungsbeginn</li> <li>• Begünstigende Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei vergleichbarer Glykämiekontrolle zeigen DM2 höhere Prävalenz von Fettsucht, Hypertonie und Dyslipidämie</li> <li>• CV Komplikation und Neuropathie sind häufiger in früh diagnostiziertem DM2, unabhängig von der Dauer</li> <li>• Früh einsetzender DM2 ist stärker CV risikobelastet als DM1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Querschnitt-Design schliesst Kausalzusammenhänge aus (-)</li> <li>• Keine pädiatrische Population</li> </ul>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Tamborlane et al (2019)</b>  <i>N Engl J Med 381: 637-646.</i> <i>doi: 10.1056/NEJMoa1903822</i>  RCT (doppel-verblindet)	DM2 Inklusion: Fettsucht (BMI >85.Perzentil), HbA1c 7,0-11,0 (bei Diättherapie) oder 6,5-11,0 (bei Metformin) Alter 10-17 J. N=134		26 (19 %)	Liraglutid (n=66 in ITT)	Plazebo (n=68 in ITT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• FPG</li> <li>• BMI Z Score</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Liraglutid führt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. niedrigerem HbA1c nach 26/52 Wo.</li> <li>• Sign. niedrigerer FPG</li> <li>• Keiner sign. Differenz bei BMI Z Score</li> <li>• Sign. häufigerer HypoG Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> <li>• ITT Analyse (+)</li> <li>• kurze Dosisskalation-Phase mit max. Dosis in &lt;50% der Fälle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	Liraglutid s.c. + Metformin über 26/52 Wo. (n=66)	Plazebo s.c. + Metformin über 26/52 Wo. (n=68)						

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>TODAYGroup (2011)</b>  <i>Diabetes Care</i> 34:858–860 doi: 10.2337/dc10-1704  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=704			Befragung nach Esssucht (n=678)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esssucht-Prävalenz</li> <li>• Assoziation mit demografischen und klinischen Variablen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20% subklinische 6% manifeste Esssucht; 24% Überessen</li> <li>• Esssucht sign assoziiert mit extremer Fettsucht, globalen Essstörungen, depressive Symptomatik und niedriger Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjektive Datenerhebung (-)</li> <li>• Selection bias(-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>TODAYGroup (2013a)</b>  <i>Diabetes Care</i> 36:1758–1764 doi: 10.2337/dc12-2388  Prospektive Beobachtungsstudie	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=699		187 (27%) 12 Mo 295 (42%) 24 Mo 435 (62%) 36 Mo	Monitoring nach 12/24/36 Mo.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serumlipide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL, Apolipoprotein B, TG und non-HDL-Cholesterol steigen an bis zum 12. Mo. und bleiben stabil hoch</li> <li>• Behandlung hat keinen Einfluß auf Lipidprofile über die Zeit (Ausnahme: niedrigere TG bei Rosiglitazon)</li> </ul> <p>Dyslipidämie ist verbreitet und durch Behandlung nicht beeinflussbar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Niedrige Compliance mit Statinbehandlung und Lifestyle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>TODAYGroup (2013b)</b>  <i>Diabetes Care</i> 36:1735–1741 doi: 10.2337/dc12-2420  Prospektive Beobachtungsstudie	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=699		<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Angabe</li> <li>Zielgrößenveränderungen vs. Gesamtkohorte berechnet</li> </ul>	Monitoring über 2-6 Jahre (n=699 ?)		Inzidenz von <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertonie</li> <li>Mikroalbuminurie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertonie und Mikroalbuminurie-Inzidenz steigt sign. an über die Zeit</li> <li>Männliches Geschlecht und hoher BMI sind Risikofaktoren für Hypertonie</li> <li>Mikroalbuminurie-Risiko ist erhöht bei höherem HbA1c</li> <li>DM2 Therapie-modalität hat keinen Einfluß auf Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selection bias(-)</li> <li>Selective reporting bias (Daten ohne Rücksicht auf Drop-outs) (-)</li> <li>Komplianz mit antihypertensiver Medikation nicht erfasst (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b> <b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>TODAYGroup (2013c)</b>  <i>Diabetes Care</i> 36:1772-1774 doi: 10.2337/dc12-2387  Prospektive Beobachtungsstudie	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=699		182 (26 %)	Monitoring durch Fundusphotographie über 2-6 Jahre (N=517)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz früher Retinopathie</li> <li>• Begünstigende Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie bei 13,7% identifiziert</li> <li>• Risiko korreliert positiv mit Alter, DM-Dauer und HbA1c-Wert</li> <li>• Risiko korreliert negativ mit BMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>TODAYGroup (2013d)</b>  <i>Diabetes Care 36: 1765–1771</i> <i>doi: 10.2337/dc12-2390</i>  Prospektive Beobachtungsstudie	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=699			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin (n=232)</li> <li>• Metformin + Rosiglitazon (n=233)</li> <li>• Metformin + Lifestyle (n=234)</li> </ul>	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE über 2-6 J.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GI AE sign. weniger bei +Rosiglitazon</li> <li>• Anämie, abnorme Transaminasen und psychische AE vergleichbar</li> <li>• Therapiewechsel wegen abnormer Transaminasen sign. seltener bei +Rosiglitazon</li> <li>• 62 Schwangerschaften bei 42 Patientinnen; 6 Kinder mit Malformationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
<b>Wadden et al (2012)</b>  <i>Circulation. 125: 1157-1170</i> <i>doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453</i>  Literaturübersicht			Diät <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der ausschlaggebende Faktor für Gewichtsverlust ist Kalorienrestriktion und nicht die Nährstoffzusammensetzung</li> <li>• Da die meisten Diäten vergleichbare Sicherheit zeigen, hängt die Wahl von den Therapiezielen eventueller Komorbidität und den Präferenzen der Patienten (bessere Compliance) ab</li> <li>• Erfolgreich ist eine Diät, bei der Patienten nach einigen Monaten 5-10 % des Initialgewichts verlieren</li> <li>• Höherer Gewichtsverlust ist erwünscht, da er mit Verringerung von CV Risiken assoziiert ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betrifft nicht DM Problematik</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>V</b></p>
	Pro Arm		Körperliche Aktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Effekt jeder täglichen Aktivität mit höherem Energieverbrauch ist, unabhängig von der Intensität und Dauer, vergleichbar mit dem von vorprogrammierten Maßnahmen (Sport etc.)</li> <li>• Schrittzählung ist eine effiziente Monitoringmethode der körperlichen Aktivität</li> <li>• Aufrechterhaltung einer 10%-igen Gewichtsreduktion erfordert 6-8000 Schritte täglich</li> </ul>	
			Verhaltenstherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definierte Zielsetzung und Selbstbeobachtung sind die wichtigsten Komponenten von Verhaltensinterventionen</li> <li>• Verhaltenstraining involviert Verlangsamung der Nahrungsaufnahme, kognitive Umstrukturierung und Rückfall-Vorbeugung</li> </ul>	

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Wallace et al (2020)</b>  <i>Pediatrics. 146(3): e20200265</i> <i>doi: 10.1542/peds.2020-0265</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie (Vergleich diagnostischer Kriterien)	Population aus 9 zweijährlichen Zyklen von Befragung-/Untersuchung-basierter nationaler Datenbank (USA, 1999-2016) Alter 10-19 J. N=14119			Screening nach Diabetes/Prädiabetes-Definition	Screening nach ADA Risikokriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivität</li> <li>• Spezifität</li> <li>• CV Komplikationsrisiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualifiziert für Screening wegen Übergewicht o. Fettsucht sind 25,5% der Testpopulation (10,6 Millionen in 2016)</li> <li>• HbA1c &gt;5,7 und FPG &gt;126 mg/dL erkennen HyperG mit niedriger Sensitivität (55/36%) und Spezifität (76/77%)</li> <li>• Erkennung nicht-diagnostizierten DM durch HbA1c &gt;6,5 und FPG &gt;126 ist selten (0,5%)</li> <li>• CV Risiko ist stärker mit HbA1c- als mit FPG-definierter HyperG assoziiert</li> <li>• HbA1c ist geeigneter Test für Risikoeinschätzung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Querschnitt-Design (-)</li> <li>• Nicht alle Risikofaktoren erfasst (-)</li> <li>• DM1 und 2 nicht differenzierbar (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	Risiko-basiertes Screening nach ADA-Kriterien	Aktuelle Definitionen von Diabetes und Prädiabetes						

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse					
Studientyp	insgesamt												
<b>Wu et al (2013)</b>  <i>JAMA Pediatr.</i> <i>167(1): 32-39</i> <i>doi:10.1001/jamapediatrics.2013.419</i>	Kinder und Jugendliche Alter 10-17 J. N*=2 500 000 (virtuell)			Kosten-Analyse basierend auf etablierte Grenzwerte von Screening-Endpunkten <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• 2h OGTT</li> <li>• 1h OGTT</li> <li>• FPG</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effektivität (Detektionsrate)</li> <li>• Totalkosten (direkte und indirekte)</li> <li>• Effizienz (Kosten pro identifizierten Fall in US\$)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effizienz von DM Detektion 312000-831000</li> <li>• Effizienz von Dysglykämie-Diagnose (bei abnehmender Detektionsrate) durch                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2h OGTT - 319</li> <li>• 1h OGTT - 571</li> <li>• FPG - 498</li> <li>• HbA1c &gt;5,5% - 763</li> <li>• HbA1c &gt;6,5% - 3370</li> </ul> </li> </ul> Der Kostentreiber ist die Prävalenz: um so niedriger, desto höher die Diagnosekosten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modell sieht einmaliges Screening vor (-)</li> <li>• Kosten anhand von Medicare-Tarifen (relativ preiswerte Pflichtversicherung) (-)</li> <li>• Keine Nutzenanalyse (Kosteneinsparung durch rechtzeitige Therapie und Lebensqualität) (-)</li> </ul>					
	Pro Arm												
	Simulationsmodell-Studie												

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz  Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Zeitler et al (2012)</b> <b>TODAYGroup</b>  <i>N Engl J Med</i> 366(24): 2247-56. doi: 10.1056/NEJMoa1109333  Randomisierte nicht-kontrollierte Interventionsstudie	DM2 <2 J. nach Diagnose Fettsucht (BMI > 85. Perzentil) Randomisiert zu Therapie mit Metformin, Metformin + Rosiglitazon, Metformin + Lifestyle N=699		35 (5 %) Aufgenommen in ITT Analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin 2x1000 mg/d + Rosiglitazon 2x4 mg/d (n=233)</li> <li>• Metformin 2x1000 mg/d + Lifestyle (n=234)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin 2x1000mg/d (n=232)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysglykämie mit HbA1c &gt;8,0 über 6 Monate</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysglykämie bei 45,6% nach durchschnittlich 3,9 J.</li> <li>• Dysglykämie bei +Rosiglitazon sign. seltener</li> <li>• Metformin allein mit geringster Effizienz in Schwarzen</li> <li>• +Rosiglitazon effizienter in weiblichen Pat.</li> <li>• SAE in 19% der Fälle, davon 87% ohne Bezug zu Testmedikation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• ITT Analyse (+)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin + Rosiglitazon (n=233)</li> <li>• Metformin + Lifestyle (n=234)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformin (n=232)</li> </ul>						

18.1. Typ 2 DM (cont.)

Referenz	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
Studientyp	insgesamt			
<p><b>Zeitler et al (2014)</b></p> <p><i>Pediatric Diabetes</i> 15 (Suppl. 20): 26–46</p> <p>doi: 10.1111/pedi.12179</p> <p>Konsensempfehlung für die Praxis (ISPAD)</p>			<p>Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichtdiagnostizierter DM2 ist sehr selten bei Jugendlichen</li> <li>• Generalisiertes Screening ist eher kostenintensiv</li> <li>• Screening für Dysglykämie bei Fettsucht erfolgt gleichzeitig mit Untersuchung nach resultierenden Komorbiditäten (Dyslipidämie, Hepatosteatose, Hypertonie)</li> </ul>	<p><b>4</b></p> <p><b>IV</b></p>
		<p>Pro Arm</p>	<p>Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostik erfolgt nach den ADA Kriterien (FPG, HbA1c, 2h OGTT). Bei negativem Befund Untersuchung wiederholen</li> <li>• DM2 vor der Pubertät ist unwahrscheinlich</li> <li>• Untersuchung nach Inselzellantikörper ist empfohlen in allen pädiatrischen DM2 Fällen</li> <li>• Untersuchung nach Inselzellantikörper ist empfohlen in obesen Kindern mit DM1</li> <li>• Relevante Komorbiditäten (Dyslipidämie, OSA, Nephropathie) sollen bei Erstdiagnose von DM2 untersucht werden</li> </ul> <p>Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einstiegstherapie ist Metformin (allein oder mit Insulin) plus Lifestyle-Veränderung</li> <li>• Metabolisch stabile Fälle (HbA1c &lt;9,0) erhalten Metformin als Monotherapie</li> <li>• Therapieziel sind HbA1c Werte &lt;6,5. Häufigkeit von SMBG wird individuell verordnet</li> <li>• Bei bestehender Dysglykämie unter Metformin wird Basalinsulin und, wenn notwendig, Prandialinsulin hinzugefügt</li> </ul> <p>Komorbiditäten und Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin/Kreatinin Ratio, Blutdruck und Dyslipidämie sollen bei Erstdiagnose und jährlich untersucht werden</li> <li>• Retinopathie und nichtalkoholische Hepatosteatose sollen bei Erstdiagnose und jährlich untersucht werden</li> <li>• Screening für Regelstörungen, Hyperandrogenismus, Depression und OSA soll bei Erstdiagnose und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden</li> </ul>	

18.2. Neonataler DM

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Babiker et al (2016)</b>  <i>Diabetologia</i> 59: 1162–1166 doi 10.1007/s00125-016-3921-8  Retrospektive Beobachtungsstudie	NDM mit KCNJ11-Mutation Therapieumstellung von Insulin auf Sulfonylharnstoff-Präparate Registerdaten Alter <20 J. N=127			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieumstellung von Insulin auf Sulfonylurea</li> <li>• <i>In-vitro</i>-Ermittlung der Mutationsreagibilität auf Tolbutamid</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolgsrate anhand von HbA1c</li> <li>• Effizienz der Blockade eines rekombinanten KATP-Kanals mit Tolbutamid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolgsrate 88%</li> <li>• HbA1c bei Erfolg sign. reduziert</li> <li>• Blockadeeffizienz &lt;63% ist Prädiktor eines Mißerfolgs</li> <li>• Blockadeeffizienz &gt;73% ist Prädiktor einer erfolgreichen Umstellung</li> <li>• Erfolglose Umstellung trotz hoher Blockadeeffizienz bei Fällen mit langer Erkrankungsdauer</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Bonfanti et al (2021)</b>  <i>Eur J Endocrinol</i> 184: 575–585 doi: 10.1530/EJE-20-1030  Retrospektive Beobachtungsstudie	Transienter NDM Registerdaten Alter bei Diagnose <1 J. N=34					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Symptomatik als diagnostische und therapeutische Kriterien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6q24: Makroglossie, Nabelbruch, häufig Frühgeburt, frühere DM Manifestation</li> <li>• KATP: langsamere Spontanremission, Ansprechbarkeit auf Sulfonylurea-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptiv (-)</li> <li>• Kleine Fallzahl (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	KATP Mutation (n=22)	6q24 Chromosom Defekt (n=12)						

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
DeFranco et al (2015)  <i>Lancet</i> 386: 957–63 doi: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8  Retrospektive Beobachtungsstudie	NDM Alter bei Erstdiagnose <6 Monate N=1020			Molekular-genetische Untersuchung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genomische Ätiologie-Marker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonataler DM ist genetisch und klinisch heterogen (Mutation, Methylierung)</li> <li>• Genetische Ursache in 82%</li> <li>• Mutation des K-Kanals häufigste Ursache; sign. häufiger in nicht-blutsverwandten Eltern</li> <li>• Testzeitpunkt und Typ des genetischen Defekts hat Auswirkung auf klinischen Phänotyp und Therapieoptionen</li> <li>• Frühe genetische Untersuchung erlaubt Diagnose und Therapieplan vor Ausbreiten klinischer Symptome</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b</b></p>
	Pro Arm							

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Garcin et al (2020)</b>  <i>Pediatr Diabetes.</i> 21:932–941 doi: 10.1111/pedi.13041  Systematischer Review	103 Publikationen mit 502 NDM Fällen					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Art des genomischen Defekts</li> <li>• Zusammenhang zwischen Genotyp und Therapieumstellung zu Sulfonylurea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 82% der Mutationen betreffen KCNJ11 und 18% ABCC8</li> <li>• Erfolgreiche Umstellung bei 91 bzw. 86,5%</li> <li>• Sulfonylurea-Therapie hat positiven Effekt auf neurologische Endpunkte</li> <li>• Der Erfolg der Umstellung ist abhängig von Pharmakogenomik, Alter, Kompliance und Dosierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISMA Statement (+)</li> <li>• Keine Qualitätsbewertung der Publikationen (-)</li> <li>• Deskriptiv, ohne Meta-Analyse (-)</li> <li>• Bias-Risiken nicht bestimmt (-)</li> <li>• Literaturverzeichnis enthält ca. 30% der bewerteten Quellen (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p> <p style="color: red;">(erfüllt nicht die Anforderungen eines Systematischen Review)</p>
	Pro Arm							

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Kapellen et al (2015)</b>  <i>Diabetes Technol Ther 17(12):872-9.</i> <i>doi: 10.1089/dia.2015.0030</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM-Formen mit CSII Therapie Alter <1 Jahr Registerdaten N=168		89 (47%) bei Follow-up			Insulin zu Beginn der Therapie und bei Follow-up mit 1-5 Jahren • Gesamtdosis • Basaldosis • Prandiale Dosis	• Vergleichbare Gesamtdosis • Basaldosis bei DM1 sign. niedriger als bei NDM • Basalprofile vergleichbar im Alter von 1-5 Jahren • Prandiale Dosis sign. niedriger bei NDM • Dosierung bei AUDM vergleichbar mit DM1	• Hohe Drop-out Rate bei Follow-up (-) • Mögliche Zusammenlegung von transientem und permanentem NDM (-) • Unvollständige Daten bei Antikörperbestimmung (-)
	Pro Arm							
	NDM (n=67)	• DM1 (n=58) • DM mit unklarem Antikörper-Status (AUDM) (n=43)						2-  III

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Rabbone et al (2017)</b>  <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 129:126-135. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.007  Literaturübersicht	40 Publikationen zu Insulinbehandlung von NDM 67 Fallberichte					•	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegen keine klinische Studien zu CSII Anwendung in NDM</li> <li>• CSII kann sowohl Bequemlichkeit als auch bessere Glykämiekontrolle als MDI, mit weniger HypoG Episoden gewährleisten</li> <li>• CSII in NDM verwendet kurzwirksame oder schnellwirksame Insuline</li> <li>• Die meisten Publikationen berichten von Ins Lispro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein PRISMA Statement (-)</li> <li>• Narrative Serie von Fallberichten (-)</li> </ul>
	Pro Arm							<p style="text-align: center;"><b>3</b></p> <p style="text-align: center;"><b>V</b></p>

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Thurber et al (2015)</b>  <i>Diabetologia. 58(7): 1430–1435.</i> <i>doi:10.1007/s00125-015-3593-9</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	NDM mit KCNJ11-Mutation Alter bei Erstdiagnose <1 J. Alter zu Beginn der Intervention 0-33 J. Registerdaten N=58		6 (10 %) 20 (34 %) mit unvollständigen Daten	Therapieumstellung von Insulin auf Sulfonylhurea (n=38)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelation zwischen Alter bei Umstellung und Glykämie-Outcome nach 3 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c sign. reduziert nach Umstellung</li> <li>• Alter der Umstellung korreliert mit notwendiger Sulfonylhurea-Dosis</li> <li>• Späte Umstellung verzögert Insulin-Unabhängigkeit</li> <li>• Effekte gelten für alle Mutationssubtypen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Missing data (-)</li> <li>• Nichteinheitliche Sulfonylhurea-Dosierung durch unterschiedliche behandelnde Ärzte verordnet (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b> <b>III</b></p>
	Pro Arm							

18.2. Neonataler DM (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Torbjörnsdotter et al (2020)</b>  <i>Acta Paediatrica.</i> <i>109: 1131–1137</i> <i>doi:</i> <i>10.1111/apa.15100</i>  Retrospektive Fallserie	NDM Alter bei Erstdiagnose <6 Mo Insulintherapie über >14 Tage N=7			Insulinpumpe als CSII oder i.v. mit CGM (n=6)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CSII Sicherheit</li> <li>• NDM Inzidenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinanwendung über Pumpe ist sicher</li> <li>• NDM war in allen Fällen transient</li> <li>• Behandlungsdauer 17-145 Tage</li> <li>• NDM in Stockholm ist 2/10<sup>6</sup></li> </ul>	3  V
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Adamski et al (2021)</b>  <i>Curr Med Res Opin</i> 37(11):1881-1889. doi: 10.1080/03007995.2021.1976125  Retrospektive Analyse von nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Interventionen	Generalisierte (GL) und partielle (PL) Lipodystrophie Alter GL 11-20 J., PL 18-46 J. N=101, davon 72 mit DM			Metreleptin-Therapie über 12 Monate	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c vs. Baseline</li> <li>• Triglyzeride vs. Baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. positiver Effekt der Intervention in beiden Zielgrößen</li> <li>• Basale Insulin-Komedikation ist kein Prädiktor der Interventionseffizienz</li> </ul>	* Metreleptin ist für die Therapie von GL ab 2 Jahre und PL ab 12 J. zugelassen • Inconsistency bias (unterschiedliche Komedikation, keine Daten zu Therapie-Änderungen) (-) • Kovariablen Justierung (+)  2+  III
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Bonnefond et al (2014)</b>  <i>Diabetes Care 37: 460–467</i> <i>doi: 10.2337/dc13-0698</i>  Methodenvalidierung (verblindet)	Träger kausaler Mutationen für monogenen Diabetes oder Fettsucht N=40			Verblindete Re-analyse durch PCR Anreicherung und NGS	Vorherige Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung der genomischen Defekte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung zu 98,6%</li> <li>• 3 zusätzliche Mutationen von potenzieller pathogener Bedeutung identifiziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativ hohe Diskriminationsschwelle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II b oder n.a.</b></p>
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Brown et al (2017)</b>  <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 102: 1511–1519 doi: 10.1210/jc.2016-3628  Prospektive nicht-kontrollierte open label Intervention	Lipodystrophie + Diabetes oder Insulinresistenz oder Hypertriglyzeridämie Exklusion: Leptin >8 ng/ml (männlich), >12 ng/ml (weiblich) Alter <18 J. N=53			Metreleptin s.c. 0,04-0,19 mg/kg n=53  Ergebnisbewertung nach 12 Mo. und 5 Jahren (n=47)	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Serumlipide</li> <li>• Transaminasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention führt zu sign. Senkung der Zielgrößen</li> <li>• Verbesserungen persistieren bei Langzeittherapie</li> <li>• Keine sign. Veränderungen bei Wachstum und Pubertät</li> <li>• Metabolische Schäden mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias (Hypoleptinämie) (-)</li> <li>• Heterogene Ätiologie (-)</li> <li>• Keine Kontrollpopulation (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							
	Metreleptin							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Brown et al (2018)</b>  <i>Endocrine 60(3): 479-489.</i> <i>doi: 10.1007/s12020-018-1589-1</i>  Retrospektive Analyse von 2 nicht-kontrollierten open label Interventionen	Lipodystrophie + Diabetes oder Insulinresistenz oder Hypertriglyzeridämie Hypoleptinämie Alter 1-68 J. N=66		7 (11 %)	Metreleptin s.c. 0,10-0,24 mg/kg  Ergebnisbewertung nach 12 Mo (n=59)	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• FPG</li> <li>• Triglyzeride</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention führt zu sign. Senkung der Zielgrößen</li> <li>• Keine SAE</li> <li>• Intervention führt zu Absetzung von Insulin (41%), OAD (22%) und Statine (24%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inconsistency bias (2 Studien zu verschiedenen Zeitpunkten) (-)</li> <li>• Open label, keine Kontrolle (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	Metreleptin							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Cook et al (2021)</b>  <i>J Endocr Soc 5(4): bvab019.</i> <i>doi: 10.1210/jendso/bva b019</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie	Generalisierte/partielle Lipodystrophie Metreleptin-Behandlung Alter bei Behandlungsstart 19-46 J. N=112			Metreleptin (n=112)	Gesunde (n=400)	Lebensqualität- Parameter nach 12 Mo., definiert als • HbA1c • Triglyzeride • Pankreatitis • Weibliche re- produktive Funk- tion • CV Funktion • Leberfunktion • Nierenfunktion • Hyperphagie • Äußeres Aus- sehen • Arbeits- bzw. Schulfähigkeit	• Metreleptin The- rapie führt zu sign. Rückgang der Lipo- dystrophie-Symp- tome in allen Be- reichen (33-100%) • Lebensqualität- Differenz zu Ge- sunden um 59% (GL) bzw. 31% (PL) reduziert	• Bias durch nicht-validierte Outcomes (-) • Indirectness bias (Patienten- daten aus Kran- kengeschichte vs. verbale State- ments von Ge- sunden) (-)
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Diker-Cohen et al (2015)</b>  <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 100:1802–1810 doi: 10.1210/jc.2014-4491  Prospektive nicht-randomisierte, nicht kontrollierte open-label Intervention	Generalisierte oder partielle Lipodystrophie + Diabetes oder Insulinresistenz oder Hypertriglyzeridämie Hypoleptinämie Alter bei Studienbeginn >6 Mo. (<20 J. bei 76% GL bzw. 23% PL) N=86		6 (7 %)	Metreleptin 0,06-0,24 mg/kg	keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c</li> <li>• Triglyzeride</li> <li>• Effektunterschiede zwischen GL und PL</li> </ul> nach 6/12 Mo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sign. Verbesserung von HbA1c und TG mit der Ausnahme von</li> <li>• GL mit TG &lt;300 mg/dL</li> <li>• PL mit TG &lt;500 mg/dL, HbA1c &lt;8% und Serumleptin &gt;4 ng/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedrigere Kompliance bei PL nicht genau definiert (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	Metreleptin							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Ellard et al (2013)</b>  <i>Diabetologia</i> 56: 1958–1963 doi 10.1007/s00125-013-2962-5  Methodenvalidierung	Proben für genetische Analyse von MODY und neonatalen DM N=114, davon 32 mit positivem Ergebnis und 82 mit negativem Ergebnis			NGS exon-capture assay	Vorherige Ergebnisse (n=32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung der Sequenzierungsbefunde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Befunde in positiven Kontrollen bestätigt</li> <li>• Neue unbekannte Genomschäden in 15% mit MODY und 18% mit NDM</li> </ul> NGS ermöglicht höhere Detektionsraten	2+  II b
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika) insgesamt	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p>Greeley et al (2022)</p> <p><i>Pediatr Diabetes</i> 23:1188–1211 doi: 10.1111/pe.13426</p> <p>Konsensempfehlung für die Praxis</p>	<p>Pro Arm</p>	<p>NDM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue genomische Korrelate von DM bei Kindern und Erwachsenen identifiziert</li> <li>• Etablierte internationale Datenbanken ermöglichen eine bessere Klassifizierung der Befunde</li> <li>• Monogener DM umfasst 2,5-6,5% der pädiatrischen Diabetesfälle</li> <li>• NGS wird als Methode der Wahl für frühe genetische Diagnostik (anstatt Phänotyp-basierte Testung) empfohlen. Ausgenommen sind Fälle mit eindeutigen klinischen Zeichen (z.B. Glukokinase-Mutationen)</li> </ul> <p>auch um Diagnostik in Verwandten oder asymptomatischen Familienmitgliedern zu erwägen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergebnisse der genetischen Untersuchung sollen Familien klar und deutlich kommuniziert werden,</li> <li>• Alle Kinder mit DM Diagnose in den ersten 6 Monaten sollen sofort genetisch untersucht werden</li> <li>• Genetische Testung wird empfohlen bei 6-12-monatigen mit negativem Antikörper-Befund</li> <li>• Behandlung mit Sulfonylhurea-Präparaten (Glibenclamid) wird empfohlen für NDM assoziiert mit KCNJ11 bzw. ABCC8 Mutationen. Frühe Therapie erbringt bessere Resultate.</li> </ul> <p>MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GCK-MODY (Typ 2) Diagnostik wird empfohlen bei milder nicht-progredienter Nüchtern-HyperG</li> <li>• Bei familiärem autosomal-dominantem symptomatischen DM wird HNF1A Mutation als erste diagnostische Option in Betracht gezogen</li> <li>• Spezifische pathologische Phänotypen suggerieren bestimmte MODY Subtypen (Nierenzysten – HNF1B, Makrosomie u./o. neonatale HyperG – HNF4A, Pankreaszysten – CEL-MMODY, Taubheit und maternale Vererbung – mitochondriale DM)</li> <li>• Fettsucht allein soll die Untersuchung nach MODY nicht ausschließen, besonders bei familiärer Belastung oder wenn keine andere Zeichen eines metabolischen Syndroms nachweisbar sind</li> <li>• Milde Nüchtern-HyperG auf Grund von GCK-MODY progressiert nicht und ist mit keinen Komplikationen assoziiert. Auf Grund von Nichtansprechbarkeit auf Ins und OAD ist eine Behandlung überflüssig</li> <li>• Korrekte MODY-Molekulardiagnostik ist erforderlichlich um <b>a)</b> DM1 und DM2 Fehldiagnosen zu vermeiden <b>b)</b> korrekte Komplikationsprognose zu erstellen <b>c)</b> Risiko bei Verwandten vorauszusagen</li> </ul>	<p>4 IV</p>

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Johnson et al (2019)</b>  <i>Diabetes Care</i> 42: 69–76 <i>doi: 10.2337/dc18-0261</i>  Kosten-Nutzen-Modellanalyse	Regionale Datenbank zu MODY Screening bei allen Kindern mit DM1 über 2 Jahre (Australien) N=1259 (davon 17 mit MODY)			Primäre NGS	Ad hoc genetische Untersuchung nach klinischem Verdacht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kosten</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NGS ist effizienter und weniger kostspielig als <i>ad-hoc</i>-Screening</li> <li>• Zugewinn an Lebensqualität über 26 Jahre spart 782 US\$ pro Patient ein</li> <li>• Ausgaben für NGS werden innerhalb von 10 Jahren kompensiert</li> <li>• NGS lohnt sich solange MODY Prävalenz über 1,1% ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostenvergleich basiert auf wahrscheinliche (NGS) vs. tatsächliche (klassische Methode) Kosten (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b> <b>III</b></p>
	Pro Arm							
	Primäres NGS für MODY	Standard-Screening bei klinischem Verdacht						

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Malachowska et al (2018)</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> . 19: 53–58. doi: 10.1111/pedi.12532  Retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit monogenem Diabetes (definiert als kausale Mutation für MODY oder permanenten NDM) und Familienmitglieder Register zwischen 2005 und 2015 N=788 Kinder 813 Familienmitglieder			Sanger-Sequenzierung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz des monogenen DM in Polen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz total 7,5/10<sup>5</sup></li> <li>• Prävalenz GCK-MODY 6,9/10<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Registerdaten umfassen 6 aus 16 Regierungsbezirken; Ergebnisse auf die Landespopulation extrapoliert (-)</li> <li>• Inzidenz-Plateau in 2014 erreicht(-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III oder n.a.</b></p>
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Shepherd et al (2016)</b>  <i>Diabetes Care 39: 1879–1888</i> <i>doi: 10.2337/dc16-0645</i>  Systematische Beobachtungsstudie	Patienten mit DM aus 6 regionalen pädiatrischen Kliniken Bestimmung von C-Peptid/Kreatinin-Ratio und Inselzellantikörper N=897		89 (10 %)	Genetische Untersuchung für 29 bekannte kausale Gene bei negativem Antikörpertest (n=808)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von monogenem DM</li> <li>• Prävalenz anderer DM Formen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monogener DM in 2,5%</li> <li>• DM2 in 3,3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias, Ergebnis nicht generalisierbar (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Stankute et al (2020)</b>  <i>Diabetes 69:1065–1071</i> <i>doi: 10.2337/db19-0974</i>  Systematische Beobachtungsstudie	Kinder und Jugendliche mit DM (Litauen) Alter <25 N=1209 (davon 860 <18 Jahre)			NGS für 307 potenzielle kausale Gene bei negativem/teilnegativem Antikörpertest (n=153)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von monogenem DM</li> <li>• Prävalenz von Komplikationen</li> <li>• Therapeutische Erfolgsrate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz 3,5% (davon GCK 1,9%, HNF1A )</li> <li>• 11 zusätzliche potenzielle Genvarianten</li> <li>• Mikrovaskuläre Komplikationen bei 26% der Fälle mit monogenem DM</li> <li>• Umstellung von Insulin auf Sulfonylurea erfolgreich in 57% der Fälle</li> <li>• C-Peptid-Werte als zuverlässigster Indikator erfolgreicher Behandlung</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

18.3. Monogene Insulinresistenz & Lipodystrophie (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Steele et al (2014)</b>  <i>JAMA. 311(3): 279-286.</i> <i>doi:10.1001/jama.2013.283980</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie (Querschnitt)	GCK Mutationsträger, juveniler DM2, gesunde Verwandte Zeitraum 2008-2010 Alter >35 J. N=316		43 (14 %)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz vaskulärer Komplikationen in %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopathie: GCK – 30; DM2 – 63; Kontrolle – 14 Laserkoagulation nur bei DM2 erforderlich (28%)</li> <li>• Nephropathie selten bei GCK und Kontrollen (1-2%) und sign. höher bei DM2 (29%)</li> <li>• Makrovasculäre Komplikationen sign. häufiger in DM2 (30%)</li> </ul> Nach +45 Jahre HyperG stellt GCK Mutation keine Komplikationsgefahr dar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population über 18 Jahre alt (-)</li> <li>• Relativ kleine Fallzahlen (-)</li> <li>• Ergebnisse nicht generalisierbar (-)</li> <li>• Diagnosekriterium für juvenilen DM2 – Alter bei Erstdiagnose &lt;45 (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GCK Mutation (n=99)</li> <li>• Juveniler DM2 (n=83)</li> </ul>	Gesunde Kontrolle (n=91)						

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Darukhanavala et al (2021)</b>  <i>PLoS One. 16(4): e0250036</i> <i>doi: 10.1371/journal.pone.0250036</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie (monozentrisch)	CF Fälle zwischen 1997-2019 Bestimmung von HbA1c innerhalb von 90 Tagen nach 2h OGTT Alter 7-63 J. <u>Exklusion:</u> andere DM Formen, unvollständige OGTT Resultate N=56			HbA1c (n=56)	2h OGTT FPG (n=56)	Assoziation zwischen HbA1c und <ul style="list-style-type: none"> <li>OGTT Resultat</li> <li>Dysglykämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c Werte sind vergleichbar bei Fällen mit normaler und gestörter GT</li> <li>HbA1c ist für die Diagnose von Dysglykämie bei CF nicht geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kleine Fallzahlen (-)</li> <li>Lange Retrospektive ohne Rücksicht auf CF Therapieentwicklung (-)</li> <li>Breiter Altersumfang (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
								2-  III

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Dobson et al (2002)</b>  <i>Arch Dis Child 87: 430-431</i> doi: 10.1136/adc.87.5.430  Fallserie	CF mit Atmungsstörung und Gewichtsverlust Normaler OGTT und HbA1c N=4			Insulin 5-8 U/Tag		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewicht</li> <li>• Spirometrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinbehandlung trotz Normoglykämie verbessert Atmung und Gewicht bei CF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur ein Fall unter 18 J. (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3</b></p> <p style="text-align: center;"><b>V</b> oder <b>n.a.</b></p>
	Pro Arm							

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Lanng et al (1994)</b>  <i>Acta Paediatr 83: 849-53</i> <i>doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13156.x</i>  Retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Endpunkt-Daten aus 6 J. vor und 2 J. nach Insulintherapie)	CF mit/ohne DM und chronische <i>Pseudomonas</i> Infektion Alter 3-28 J. N=36			Insulin-Therapie 6-44 U/Tag über 2 Jahre (n=18)	Keine Insulin-Therapie (n=18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungenfunktion</li> <li>• BMI</li> <li>• Erregerbefund im Sputum</li> </ul>	Insulintherapie führt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufhebung der Defizite in BMI und Lungenfunktion</li> <li>• Verringerung des Befalls mit <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>S. pneumoniae</i>, aber nicht mit <i>Pseudomonas</i> und <i>Staph. aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fall-Kontroll-Anpassung von Alter, Geschlecht und Infektionsstatus (+)</li> <li>• Kleine Fallzahl, retrospektives Design (-)</li> <li>• Keine Daten zu Ko-Medikation (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt			
Moran et al (2010)  <i>Diabetes Care</i> 33(12):2697-708. doi: 10.2337/dc10-1768  Konsensempfehlung für die Praxis			Screening-Empfehlungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening durch 2h OGTT und nicht durch HbA1c</li> <li>• Jährliches Screening mit 10 J. bei allen CF Patienten ohne DM Symptomatik</li> <li>• Bei akutem Lungen-Schub mit i.v. Antibiotika- u./o. Glukokortikoidtherapie Monitoring von FPG und 2h-postprandialem BZ über 48 h</li> <li>• Screening durch OGTT bei bevorstehenden Operationen</li> </ul>	4  IV
	Pro Arm		Diagnostische Empfehlungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien: 2h OGTT Wert &gt;200 mg/dl; FPG &gt;126 mg/dl; HbA1c &gt;6,5%; manifeste DM Symptome bei nachgewiesener 2h OGTT Hyperglykämie</li> <li>• Differenzierung zwischen CF-DM mit und ohne Nüchtern-HyperG ist nicht notwendig</li> </ul> Management <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolluntersuchungen mit HbA1c Bestimmung alle 3 Monate</li> <li>• Insulintherapie und nicht OAD empfohlen</li> <li>• SMBG mindestens 3x täglich, Glykämietarget wie bei DM (HbA1c &lt;7%)</li> <li>• Moderate körperliche Belastung über mindestens 150 Min. wöchentlich</li> </ul> Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulung zu Symptomen, Vermeidung und Behandlung von HypoG (inkl. Glukagon)</li> <li>• Blutdruckkontrolle alle 3 Monate</li> <li>• Jährliches Monitoring von mikrovaskulären Komplikationen ab 5. Jahr nach Erstdiagnose</li> <li>• Behandlung von Hypertonie und mikrovaskulären Komplikationen ohne Salz- und Proteinrestriktion</li> <li>• Jährliche Lipidkontrolle bei Fettsucht-Risiko, familiärer Belastung mit koronarer Herzkrankheit oder bei immunsuppressiver Behandlung nach Transplantation</li> </ul>	

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Nousia-Arvanitakis et al (2001)</b>  <i>Acta Paediatr 90(5): 515-519.</i> <i>doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb00791.x</i>  Prospektive Beobachtungsstudie (Fall-Kontroll-Design)	CF mit nachgewiesenem Genotyp unter DM Screening in regulären Intervallen Alter 10-35 J. N=30			Insulin-Supplementierung über 6 Monate (n=6)	Keine Insulin Therapie (n=6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiratorische Einsekundenkapazität</li> <li>• BMI</li> <li>• Shwachman Score</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zielgrößen erfahren klare Verschlechterung zum Zeitpunkt der DM Diagnose</li> <li>• Insulin Therapie führt zu sign. Verbesserung aller Zielgrößen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fall-Kontroll-Anpassung von Alter und Geschlecht (+)</li> <li>• Keine Angaben zur Ins Dosis (-)</li> <li>• Kleine Fallzahlen (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p>Ode et al (2022)</p> <p><i>Pediatr Diabetes.</i> 23:1212–1228 doi: 10.1111/pedi.13453</p> <p>Konsensempfehlung für die Praxis</p>	<p>insgesamt</p>	<p><u>Pathogenese/Pathophysiologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CF-DM ist oft klinisch nicht manifest und Komplikationen können vor der Diagnose entstehen</li> <li>• HypoG ist häufig bei CF-DM und kann nach OGTT bzw. ohne externes Insulin zustande kommen</li> </ul> <p><u>Diagnostische Kriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2h BZ Wert nach OGTT &gt;200 mg/dL; FPG &gt;126 mg/dL (FPG Werte &lt;126 schließen CF-DM nicht aus); HbA1c &gt;6,5% (Werte &lt;6,5% schließen CF-DM nicht aus); Random-FPG &gt;200 mg/dL und klassische DM</li> </ul> <p>Symptomatik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Diagnose gilt ab erste Erfüllung der Kriterien, auch wenn GT sich später normalisiert</li> </ul> <p><u>Screening</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening erfolgt durch 2h 75g OGTT; HbA1c und FPG sind unempfindlich. Die Aussagekraft von 1h-OGTT Wert ist nicht eindeutig. Es können keine anderen Screening-Modalitäten empfohlen werden.</li> <li>• CGM kann als Screeningmethode noch nicht empfohlen werden.</li> <li>• Ab 10 Jahre soll OGTT jährlich erfolgen</li> <li>• Patienten mit ausreichender Pankreasfunktion sind weniger risikobelastet; Untersuchungen bei Fällen mit normaler GT können in Abständen von 3-5 Jahren erfolgen</li> <li>• Patienten mit akuten Lungenkomplikationen, die i.v. Antibiotika und/oder Glukokortikoide erfordern, sollen durch FPG und 2h-postprandialen BZ über 48 h monitoriert werden</li> <li>• Vor Organtransplantationen soll ein Screening erfolgen, falls die letzte Untersuchung mehr als 6 Monate zurück liegt</li> <li>• Screening für Inselzell-Antikörper wird empfohlen wenn: a) CF-DM im Alter &lt;10 J. diagnostiziert wird; b) DKA auftritt; c) Autoimmunerkrankungen in der persönlichen oder familiären Anamnese vorliegen</li> </ul> <p><u>Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der Wahl ist Insulin; Anwendung von CSII, insbesondere Partial closed loop, ist für Patienten mit intensivem Insulinbedarf geeignet</li> <li>• OAD dürfen in Ausnahmefällen verwendet werden, aber die therapeutischen Effekte sind unsicher</li> <li>• SMBG soll mindestens 4x täglich erfolgen; CGM ist sehr empfehlenswert</li> <li>• Kontrolluntersuchungen mit HbA1c Messung sollen alle 3 Monate erfolgen</li> </ul> <p><u>Komplikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährliche Untersuchung nach mikrovaskulären Komplikationen ab 5. Jahr nach Diagnose empfohlen</li> <li>• Behandlung von Hypertonie und vaskulären Komplikationen erfolgt ohne Restriktion von Salz- und Proteinaufnahme</li> <li>• Jährliche Untersuchung von Serumlipiden empfohlen bei CF-DM ohne Pankreasinsuffizienz</li> </ul>	<p>4 IV</p>
	<p>Pro Arm</p>		

18.4. Diabetes bei zystischer Fibrose (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Rolon et al (2001)</b>  <i>Acta Paediatr 90(8): 860-867</i> <i>doi: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb02446.x</i>  Retrospektive Beobachtungsstudie (Fall-Kontroll-Design)	CF mit/ohne DM 5 Jahre vor DM Diagnose und 5 Jahre nach Einleitung von Insulintherapie Alter 0-21 J. N=28		7 (25%)	Insulintherapie 0,62-1,25 U/kg über 5 Jahre (n=7)	Keine Insulintherapie (n=14)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expiratorische Einsekundenkapazität</li> <li>• Vitalkapazität</li> <li>• BMI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zielgrößen verschlechtern sich sign. in den 6 Mo. vor DM Diagnose</li> <li>• Verschlechterung stärker ausgeprägt bei Fällen mit manifester HyperG</li> <li>• Insulintherapie führt zu Verbesserung der Lungenfunktion und BMI Anstieg</li> <li>• Nur 2 Episoden schwerer HypoG über 42 Patientenjahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fall-Kontroll-Anpassung von Alter und Geschlecht (+)</li> <li>• Hohe Drop-out Rate (-)</li> <li>• Kleine Fallzahl (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.5. Fettsucht

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Al-Khudairy et al (2017)</b>  <i>Cochrane Database Syst Rev 6(6): CD012691. doi: 10.1002/14651858. CD012691</i>  Systematischer Review	44 abgeschlossene RCT TN mit Übergewicht bzw. Fettsucht Alter 12-17 J. N=4781			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diät- und Verhaltenstherapie</li> </ul>	Keine Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI Veränderung</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	Intervention führt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergewicht- und BMI Reduzierung (niedrige Evidenz)</li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität (niedrige bis moderate Evidenz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bias Bewertung nach Cochrane (+)</li> <li>• Individuelle Studienqualität-Bewertung nach GRADE (+)</li> <li>• Hohes Bias-Risiko (Performance, Attrition, Selective reporting, Inconsistency, Indirectness) in 61% der Studien (-)</li> <li>• Niedrige Studienqualität (-)</li> <li>• DM ist Exklusionskriterium in der Mehrzahl der Studien (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

1-

I a

18.5. Fettsucht (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>DuBose et al, 2015</b>  <i>J Pediatr 2015; 167: 627-32</i> <a href="https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046">dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.046</a>  Registerstudie USA (n=11435) Deutschland und Österreich (n=21501)	Kinder u. Jugendliche mit DM1 Alter 2 - <18 J. DM1 seit ≤1 J. N=32936		-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI Z Score</li> <li>• HbA1c</li> <li>• Häufigkeit schwerer HypoG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI signif. höher als internationalen und entspr. nationalen Durchschnitt</li> <li>• Höhere BMI Z Score ist sign. assoziiert mit -höheren HbA1c -häufigeren HypoG Episoden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI Referenztabelle (WHO u. CDC) etwas veraltet (-)</li> <li>• Unterschiedlich selektierte Stichproben in D./A. und USA (-)</li> <li>• Mögl. Assay-Variationen (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.5. Fettsucht (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Ells et al (2015)</b>  <i>Cochrane Database Syst Rev (6): CD011740. doi: 10.1002/14651858. CD011740</i>  Systematischer Review	1 RCT TN mit Übergewicht bzw. Fettsucht <u>Exklusion:</u> Diabetes mellitus Alter 14-18 J. N=50			Magenband (n=25)	Lifestyle (n=25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>	Im Vergleich zur Lifestyle-Intervention führt Bariatrie zu sign. <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI- und Körpergewichtsverringern (niedrige Evidenz)</li> <li>• Verbesserung der Selbsteinschätzung der Lebensqualität (sehr niedrige Evidenz)</li> </ul> OP-Revision bei 28% erforderlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review besteht aus nur einer RCT und wird als RCT interpretiert (-)</li> <li>• Update in 2022 findet keine neue Daten (-)</li> <li>• DM ist Exklusionskriterium (-)</li> <li>• Sehr hohes Bias-Risiko (Imprecision, selective reporting, missing data) (-)</li> <li>• Industrie-Sponsor (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

18.5. Fettsucht (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Liu et al, 2010</b>  <i>Pediatric Diabetes</i> 2010; 11: 4–11 doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x  Prospektive populationsbasierte Beobachtungsstudie in USA	Geografisch definierte Regionalpopulationen (6 Bundesstaaten) Alter: 3 – 19 J. N= 11619 (davon DM1 3524, DM2 429, kein DM 7666)		-	-	-	Prävalenz von • Übergewicht (85 – <95 Perzentile) • Fettsucht (≥95 Perzentile)	• DM2: 10,4% mit Übergewicht, 79,4% mit Fettsucht • DM1: 22,1% mit Übergewicht • Nichtdiabetiker 16.1% mit Übergewicht, 12,6% mit Fettsucht • Fettsuchtraten bei DM1 und Nichtdiabetikern vergleichbar	• Selektion bias(-) • Unterschiedliche DM Dauer (-) • Unbalancierte ethnische Präsenz (-)  2+  III
	Pro Arm							

18.5. Fettsucht (cont.)

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika) insgesamt	Zusammenfassung	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
<p><b>Rubino et al, 2016</b></p> <p><i>Diabetes Care</i> 2016;39:861–877   DOI: 10.2337/dc16-0236</p> <p>Stellungnahme von Vertretern internationaler Fachgesellschaften</p>	<p>Multidisziplinäres Team von 48 Fachvertretern von Klinik und Forschung</p> <hr/> <p>Pro Arm</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bariatric kann sehr gute Glykämiekontrolle gewährleisten und kardiovaskuläre Risiken reduzieren</li> <li>• Bariatric ist zur Behandlung von DM2 zu empfehlen</li> <li>-bei Patienten mit BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>-bei Patienten mit BMI 35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup> und durch Medikation und Lifestyle nicht kontrollierbarer Hyperglykämie</li> <li>-bei DM2 Patienten mit BMI 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup> und nicht kontrollierbarer Hyperglykämie trotz optimaler Medikation mit OAD und Insulin</li> <li>• BMI Werte bei asiatischen Ethnien sollen um minus 2,5 kg/m<sup>2</sup> korrigiert werden.</li> <li>• Bariatric sollte in hochspezialisierten Zentren mit multidisziplinären Teams und Erfahrung in DM Management und GI Chirurgie durchgeführt werden</li> <li>• Kontinuierliche Langzeit-Betreuung bez. adäquater Ernährung und Supplementierung mit Mikroelementen muss gesichert werden</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p style="text-align: center;"><b>V</b></p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hansen et al (2006)</b>  <i>Diabetes Care</i> 29:2452–2456 doi: 10.2337/dc06-0990  Epidemiologische und therapeutische Beobachtungsstudie	DM1 Alter <16 J. N=269		2 von 33 (6 %)	Screening für ko- präsenste Zöliakie (n=269)  Einführung von glutenfreier Diät für 2 Jahre (n=31)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von Zöliakie-Komorbidität</li> <li>• Anthropometrische und klinisch-chemische Parameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit 12,3 % ist die Prävalenz von Zöliakie-Komorbidität unter DM1 Kindern in Dänemark die höchste in Europa</li> <li>• Zöliakie-Komorbidität ist assoziiert mit jüngerem Alter und früherer DM1 Diagnose</li> <li>• Glutenfreie Diät führt zu sign. Anstieg der SDS von Gewicht und Körpergröße, Hämoglobin und Ferritin Werte</li> <li>• HbA1c bleibt nach glutenfreier Diät unverändert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Fallzahl bei der therapeutischen Intervention (-)</li> <li>• Daten nicht generalisierbar (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							

PICO 19 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hughes et al (2016)</b>  <i>J Clin Endocrinol Metab 101(12): 4931–4937</i> doi: 10.1210/jc.2016-2478  Retrospektive Beobachtungsstudie	DM1 Daten aus Nationalregister N=25759, davon 14558 <18 J.(56 %)			Prävalenz von Autoimmunerkrankungen (AIE)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz</li> <li>• Begünstigende Faktoren für Ko-Morbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz total 27% (mind. eine AIE)</li> <li>• OR für AIE bei Alter &lt;18 J. beträgt 1,2-1,3 und nimmt mit Alter zu</li> <li>• Begünstigenden Faktoren mit sign. Effekt</li> <li>-Alter</li> <li>-DM1 Dauer</li> <li>-weiblich</li> <li>-kaukasische Ethnie</li> <li>-DM1 Erstdiagnose &gt;18 J.</li> <li>-HbA1c &gt;7,0</li> <li>• Häufigste AIE</li> <li>-Hashimoto, Graves</li> <li>-Zöliakie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine separaten Daten für Kinder</li> <li>• Retrospektive Studie (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Mäkimmattila et al (2020)  Diabetes Care 43:1041-1047 doi: 10.2337/dc19-2429  Retrospektive epidemiologische Beobachtungsstudie	DM1 (Registerdaten) Gesunde Kontrollpersonen Alter >18 J N (total) = 17192			Feststellung von AIE		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIE Prävalenz</li> <li>• OR Vergleich für einzelne AIE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIE Prävalenz bei DM1 22,8%</li> <li>• OR für AIE bei DM1 im Vergleich zu Kontrollen</li> <li>-Hypothyreose 3,43</li> <li>-Hyperthyreose 2,98</li> <li>-Zöliakie 4,64</li> <li>-M.Addison 24,13</li> <li>-Atrophische Gastritis 5,08</li> <li>• OR bei Frauen &gt; als bei Männern</li> <li>• Frühe DM1 Diagnose erhöht Zöliakie-Risiko, späte Diagnose erhöht Risiko für Hypothyreose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt;18 J. (-)</li> <li>• Age- und Sex-Matching (+)</li> <li>• Zeitpunkt der AIE Diagnose und Komorbiditäten bei den Kontrollen unbekannt (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
	DM1 (n=4758)	Gesunde TN (12434)						<p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>III</b></p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
Nagl et al (2019)  <i>Pediatric Diabetes.</i> 20:1100–1109 doi: 10.1111/pedi.12908  Prospektive Beobachtungsstudie	DM1 mit/ohne Zöliakie-Komorbidität Untersuchung 1 und 3 J. nach Zöliakie- bestätigung Alter 3-10 J.		10 % Drop-outs 28% nur tempo- rär negativ	• Antikörper- Status negativ vs. Baseline (n=218)	Antikörper- Status positiv vs. Baseline (n=158)	• Antikörper- Titer • HbA1c • Serumlipide	Antikörper-nega- tive haben • sign. niedrigere HbA1c Werte als Antikörper-positi- ve und TN ohne Zöliakie • sign. niedrigere Serumlipide als Antikörper- positive  Antikörper-Negati- vität ist assoziiert mit besserer Glykämiekontrolle	• hohe Drop-out Rate (-) • Bessere Thera- piekomplianz bei Zöliakie-Komorbi- dität vermutet (-) • Unterschiedli- che Antikörper- Messverfahren (-)  <b>2- II b</b>
	Pro Arm							
	DM1 mit Zöliakie (n=608)	DM1 ohne Zöliakie (n=26833)						

**PICO 19 Assoziierte Autoimmunerkrankungen**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Nederstigt et al (2019)</b>  <i>Eur J Endocrinol</i> <i>180: 135–144</i> <i>doi: 10.1530/EJE-18-0515</i>  Systematischer Review und Meta-Analyse	DM1 mit AIE Komorbidität 180 Publikationen in 1999-2018 Davon 129 bei Inklusionsalter <18 J. N=293899 (total) N=250179 (unter 18 J.)					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von AIE-Komorbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyreose 9,8 %</li> <li>• Thyroglobulin- u./o. Peroxydase-Antikörper 18,9%</li> <li>• Zöliakie 4,7%</li> <li>• Gluten-Antikörper 10,2%</li> <li>• Perniziöse Anämie 4,3%</li> <li>• Vitiligo 2,4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRISM Statement (+)</li> <li>• Nur Beobachtungsstudien (-)</li> <li>• Bias-Risiko nach nicht validierter Methode Bewertet; niedriges Risiko bei 61% (-)</li> <li>• Hohe Studienheterogenität (-)</li> <li>• Analyse gepoolter Daten (-)</li> </ul>
	Pro Arm							
								2++  Ia

**PICO 19 Assoziierte Autoimmunerkrankungen**

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Pham-Short et al (2015)</b>  <i>Pediatrics</i> 136(1): e170-176. doi: 10.1542/peds.2014-2883  Systematischer Review	DM1 mit Zöliakie-Komorbidität Alter <21 J 9 Publikationen N=11157					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zöliakie Prävalenz</li> <li>• Assoziierte begünstigende Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchschnittliche Prävalenz 5,1% (1,6-7,9%)</li> <li>• Die höchste Inzidenz von Zöliakie wird im 1. Jahr nach DM1 Diagnose beobachtet</li> <li>• Weibliches Geschlecht und Alter unter 5 J. begünstigen höhere Prävalenz</li> </ul> Screening für Zöliakie wird zeitnah an DM1 Erstdiagnose empfohlen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienqualität bewertet nach Newcastle-Ottawa Kriterien (+)</li> <li>• 4 von 9 Studien mit hoher Qualität (+)</li> <li>• Nur Beobachtungsstudien (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2++</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I a</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Weiman et al (2021)</b>  <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 106(5): e1984-e1992. doi: 10.1210/clinem/dga a977.  RCT	DM1 und asymptotische Zöliakie Alter 8-45 J. N=51			Glutenfreie Diät (n=27)	Glutenhaltige Diät (n=24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensqualität</li> <li>• HbA1c</li> <li>• GI Symptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein sign. Effekt bez. Angaben zu Lebensqualität</li> <li>• Verschlechterung der Lebensqualität ist assoziiert mit HbA1c Anstieg bzw. Auftreten von GI Symptomatik</li> </ul> <p>Glutenfreie Diät kann bei DM1 mit Zöliakie-Komorbidität ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität verordnet werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Fallzahl unter 18 J.(-)</li> <li>• Lebensqualität mit Intervallskala bewertet (-)</li> <li>• Kleine Zahl von TN mit GI Symptomatik (-)</li> <li>• Open label (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>1-</b></p> <p style="text-align: center;"><b>I b</b></p>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Dehn-Hindenberg et al (2021)</b>  <i>Diabetes Care 44: 2656–2663</i> <i>doi: 10.2337/dc21-0740</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Elternteile von DM1 Kindern Erstdiagnose vor >12 Monaten Kindesalter <14 J. N=1192		48 (4 %)	Datenerhebung durch Fragenkatalog (n=1144)		Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• der beruflichen Situation</li> <li>• der beruflichen Entwicklungsperspektive</li> <li>• des Einkommens</li> </ul>	Im 1. Jahr nach DM1 Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>• verringert sich sign. die Arbeitszeit der Mütter, insbesondere bei Vorschulkindern</li> <li>• erfahren 46% der betroffenen Familien finanzielle Verluste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antworten und Angaben zu Einkommen nicht verifiziert (-)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>2+</b></p> <p style="text-align: center;"><b>II a</b></p>
	Pro Arm							



Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Heinrich et al (2019)</b>  <i>Diabetologie und Stoffwechsel 14(05): 380-387</i> <i>DOI: 10.1055/a-0970-8886</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Eltern von schul-/KiTa-pflichtigen DM1 Kindern (N=1189)			Online Befragung	Daten aus der Generalpopulation	• Teilhabe-Einschränkungen	• Teilhabekräfte bzw. ambulante Pflegedienste z.T. etabliert • Nicht alle beantragte Leistungen bewilligt • 13-25% von Klassenfahrten ausgeschlossen • Arbeitszeitreduktion in 53-72%  Unzureichende Inklusion bei DM1 führt zu finanziellen Nachteilen und psychosozialen Belastungen	• Selektion bias(-) • Nicht repräsentativ (online Befragung) (-) • Vergleich mit Generalpopulation (-)  2-  III
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Hiermann et al (2016)</b>  <i>Diabetologie 11: 350–356</i> <i>doi: 10.1055/s-0042-116311</i>  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Kinderdiabetologische Zentren in Deutschland N=66 (9700 Patienten)			Online Befragung		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verantwortung für Ersts Schulung</li> <li>• Finanzierung der Ersts Schulung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulung vorwiegend durch DM Berater &gt; Teammitglieder &gt; Eltern</li> <li>• Finanzierung zu 70-80 % durch Mittel außerhalb der Regelversorgung (Kliniken, Spenden, Fördervereine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selection bias(-)</li> <li>• Nicht repräsentativ (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention (bewertet)	Kontrolle (bewertet)	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung/Bias Evidenzgrad/ Evidenzklasse
	insgesamt							
<b>Saßmann et al (2022)</b>  <i>J Diabetes Res</i> 2022: 9604115. doi: 10.1155/2022/9604115  Beobachtungsstudie (Querschnitt)	Eltern von Kindern mit DM1 Rekrutierung über 9 zertifizierte Diabeteszentren Inklusion: Kindesalter <14 J., DM1 Dauer >12 Mo., deutsche Sprachkenntnis Exklusion: keine aktuelle Beziehung zum Kind, unvollständige Angaben N=1192		85 (7 %)	Befragung mit vollständigen Daten (n=1107)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tägliche, körperliche und emotionale Belastung durch DM1</li> <li>• Soziodemografische Prädiktoren der Belastung</li> <li>• Von den Eltern gewünschte Unterstützung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emotionale Belastung ist -sign. größer als tägliche und körperliche</li> <li>-sign. größer bei Müttern</li> <li>• Körperliche Belastung sign. höher bei</li> <li>-Eltern von jüngeren Kindern</li> <li>-Behandlung mit neuer Technologie</li> <li>• Alter, Ethnie und Alleinerziehende sind mit höherer täglicher und körperlicher Belastung assoziiert</li> <li>• HbA1c und weiblicher Elternteil sind Prädiktoren höherer emotionaler Belastung</li> <li>• 78% wünschen zusätzliche Schulung/Training, unabhängig von der Belastung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke demografische Differenzen (wenige Väter) (-)</li> <li>• Keine Kontrollgruppe (-)</li> <li>• Angaben nicht objektivierbar (-)</li> <li>• Nicht generalisierbar (-)</li> </ul>
	Pro Arm							

<b>Versionsnummer:</b>	<b>4.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>05/2004</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>10/2023</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>10/2028</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**