



S3-Leitlinie

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

Finale Entwurfsversion 11.09.2023

AWMF-Registernummer: 057-016

Version 4

© DDG 2023

Was gibt es Neues?

Seit der Erstauflage von 2009 und der Aktualisierung von 2015 hat es in der Kinder-Diabetologie einen enormen technischen Fortschritt und inhaltliche Weiterentwicklung gegeben. Im Gegensatz zu anderen Fachgebieten gibt es für den gesamten Bereich der Kinder-Diabetologie nur eine Gesamt-Leitlinie, welche jedoch den höchsten Evidenz-Level aufweist.

Um den deutlich gestiegenen Anforderungen gerecht zu werden, haben wir mehrere Veränderungen vorgenommen. Zum einen haben wir die Anzahl der Leitlinien-Mitarbeiter bzw. Kapitelautoren erweitert. Jedem bisherigen Kapitelautor wurden 1–2 „neue“ Autoren zur Mitarbeit hinzugefügt. Zum anderen haben die weiteren Berufsgruppen eines Diabetesteam's miteinbezogen, z. B. Diabetesberatung, Ernährungsberatung und erneut eine Patientenvertreterin hinzugezogen. Neue Kapitel sind dazugekommen wie z. B. „Telemedizin und Videosprechstunde“, „Inklusion und Teilhabe“, andere Kapitel deutlich erweitert worden wie z. B. „Risikofaktoren, Früherkennung und Prävention“, „Diabetes und Technologie“ und „Andere Diabetesformen“, einige Themenbereiche haben ein eigenes Kapitel bekommen wie z. B. „Ernährungstherapie“ und „Transition“.

Ebenfalls haben sich die methodischen Anforderungen zur Erstellung und Aktualisierung einer S3- Leitlinie in den letzten Jahren durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) enorm intensiviert. Besonders das Anwenden einer adäquaten Methodik zur Evidenzbasierung und strukturierten Konsensfindung sowie die Interessenerklärungen der Autoren, deren Bewertung und der Umgang mit möglichen Interessenkonflikten ist neu definiert worden.

Diese Leitlinie berücksichtigt alle Besonderheiten und Formen der chronischen Erkrankung Diabetes im Kindes- und Jugendalter, wobei der Typ-1-Diabetes als häufigste Diabetesform im Mittelpunkt steht. Die vorliegenden Empfehlungen konzentrieren sich auf das gesamte Spektrum der pädiatrischen Diabetologie, berücksichtigen aber auch die Besonderheiten der jeweiligen Altersgruppen. Sie richten sich an alle Berufsgruppen, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes und deren Familien betreuen und unterstützen, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen), die mit der Erkrankung befasst sind.

Leitlinien sind keine bindenden Handlungsanweisungen, sie sollen und werden aber Orientierung geben bei Diagnostik, Therapie und Betreuung dieser chronischen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Sie berücksichtigen sowohl die Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus als auch jüngste wissenschaftliche Erkenntnisse, klinische Erfahrungen und Expertenwissen.

Somit hoffen wir, dass die vorliegende Leitlinie ein wertvolles Instrument für alle diejenigen wird, die sich mit der Betreuung und Begleitung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes und deren Familien beschäftigen und eine gute, sichere, auf bestem Expertenwissen basierende und umfassende Behandlung garantiert.

Im September 2023

Dr. med. Martin Holder und Dr. med. Ralph Ziegler (Leitlinien-Koordinatoren der AGPD)

Impressum

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

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

Vom Vorstand der DDG benannte Expertengruppe, Mitglieder der AGPD:

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

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

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

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

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

- Simone Witzel, AWMF-Leitlinienberaterin, Berlin
- Dr. Monika Nothacker, AWMF- Leitlinienberaterin, Berlin
- Jos Kleijnen, KSR Evidence, Escrick York UK
- Dr. med. Vladimir Patchev, ExSciMed, Eichenau
- Dr. Rebekka Epsch, DDG-Geschäftsstelle, Berlin

Redaktionelle Bearbeitung: Andrea Haring, Berlin

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie:

Alle Dokumente zur Leitlinie sind auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 057-016 verfügbar: www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-023.html

Inhaltsverzeichnis

Impressum	3
Inhaltsverzeichnis	5
1 Informationen zur Leitlinie.....	8
1.1 Anliegen und Hintergrund	8
1.2 Grundlagen der Methodik.....	9
2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter	11
2.1 Typ-1-Diabetes	11
2.2 Typ-2-Diabetes	12
2.3 Weitere Formen des Diabetes.....	12
3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes	14
3.1 Typ-1-Diabetes	14
3.2 Typ-2-Diabetes	17
4 Manifestation: Diagnostik und Therapie.....	19
4.1 Klassifikation.....	19
4.2 Diagnostik	19
4.3 Therapie	23
5 Insulintherapie.....	25
5.1 Insulinarten und Insulinkonzentration	27
5.2 Intravenöse Therapie	28
5.3 Kombinationsinsuline	28
5.4 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga	28
5.5 Langwirksames Insulin und langwirksame Insulinanaloga.....	30
5.6 Adjunktive Therapie mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren und anderen Medikamenten	32
6 Diabetes und Technologie.....	34
6.1 Digitale Insulinpens.....	34
6.2 Insulinpumpentherapie.....	34
6.3 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)	35
6.4 Sensorunterstützte bzw. sensorintegrierte Insulintherapie	36
6.5 Automated insulin delivery (AID)-Systeme / Closed-Loop (CL)-Systeme	37
7 Therapieziele und Parameter.....	40
7.1 Allgemeine Ziele	40
7.2 Individuelle Therapieziele.....	42
8 Akutkomplikationen	48
8.1 Diabetische Ketoazidose.....	48
8.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom.....	57

8.3	Hypoglykämie	58
9	Ernährungstherapie	62
9.1	Energiezufuhr	64
9.2	Kohlenhydrate.....	64
9.3	Fette	66
9.4	Flüssigkeitszufuhr	67
9.5	Alkohol.....	67
10	Telemedizin und Videosprechstunde	71
11	Diabetesschulung	73
12	Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen	79
13	Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen	83
13.1	Psychologische und soziale Risiken.....	83
13.2	Neurokognitive Funktion und schulische Leistungen.....	85
13.3	Psychische Komorbiditäten.....	86
13.4	Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose.....	89
13.5	Psychosoziale Beratung während der Langzeitbetreuung.....	90
13.6	Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie	91
14	Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening).....	96
14.1	Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen	96
14.2	Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren	97
14.3	Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren	104
15	Diabetes und Sport	110
16	Management bei akuten Erkrankungen (Sick Day Management).....	113
17	Operationen bei Kindern und Jugendliche mit Diabetes.....	116
17.1	Prä-Perioperative Versorgung bei insulinpflichtigem Diabetes:	117
17.2	Kleinere ambulante Operationen (< 2h OP-Zeit)	117
17.3	Größere Eingriffe (> 2h OP-Zeit)	118
17.4	Postoperativ (Größere und kleinere Eingriffe):	118
18	Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter.....	120
18.1	Typ-2-Diabetes	120
18.2	Neonataler Diabetes mellitus (NDM)	135
18.3	Monogene Insulinresistenz, Lipodystrophie.....	140
18.4	Diabetes bei cystischer Fibrose	143
19	Assoziierte Autoimmunerkrankungen	146
19.1	Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.....	146

19.2	Diagnostik und Therapie der Zöliakie	149
19.3	Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison).....	152
19.4	Atrophische Gastritis	153
20	Rehabilitation	154
21	Inklusion und Teilhabe.....	156
21.1	Kindergarten und Schule.....	156
21.2	Pflegegrad	158
21.3	Schwerbehinderung	158
21.4	Beruf	159
21.5	Führerschein.....	159
22	Transition.....	160
Anhang	162
	Tabellen Ernährung	162
	Tabellen Diabetesschulung.....	164
	Tabellen Screening	170
	Ausgewählte deutschsprachige diabetesspezifische und allgemeine psychologische Screeninginstrumente für Kinder und Jugendliche	174
	Tabellenverzeichnis	177
	Abbildungsverzeichnis	179
	Literatur.....	180

1 Informationen zur Leitlinie

1.1 Anliegen und Hintergrund

Die vorliegende Leitlinie ist Teil der Leitliniensammlung der Deutschen Diabetesgesellschaft DDG und wurde im Auftrag der DDG und ihrer Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie AGPD erstellt. Die erste Fassung wurde 2009 fertiggestellt und 2015 aktualisiert. Die aktuelle Version entspricht einer vollständigen Überarbeitung und Aktualisierung.

1.1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Typ-1-Diabetes ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Jedoch gibt es auch besondere Formen einer Diabeteserkrankung in dieser Altersgruppe, die ebenfalls ausführlich beachtet werden müssen. Um den Besonderheiten dieser chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter Rechnung zu tragen, müssen sowohl altersspezifische Aspekte als auch die ganze Breite des klinischen Spektrums berücksichtigt werden.

1.1.2 Zielorientierung der Leitlinie

- Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus
- Darstellung der Besonderheiten einer chronischen Erkrankung in Kindes- und Jugendalter mit Berücksichtigung spezifischer Aspekte.
- Um der Vielschichtigkeit des Themas gerecht zu werden, wurden die verschiedenen Bereiche in mehreren Kapiteln durch ein großes Autorengremium bearbeitet.

1.1.3 Zielpopulation (z. B. Patient*innen, Bevölkerung)

Kinder und Jugendliche mit Diabetes, deren Familien und Betreuer.

1.1.4 Versorgungsbereich/Anwenderzielgruppe/Adressat*innen

Die Empfehlungen richten sich an folgende Berufsgruppen, die sich mit der Betreuung, Behandlung und Begleitung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus beschäftigen: Diabetologen und pädiatrische Diabetologen, Endokrinologen, Pädiater, Betroffene und Angehörige, sowie an übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen, MDK, Bildungs- und Betreuungseinrichtungen), die mit der Erkrankung befasst sind.

1.2 Grundlagen der Methodik

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk. Weitere Informationen zur Methodik sind im Leitlinienreport zur S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ zu finden.

1.2.1 Evidenzklassifizierung

Für die Evidenzbewertung wurde das der bisherigen Leitlinie zugrundeliegende Evidenzbewertungssystem SIGN weitergeführt.

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

1.2.2 Empfehlungsgraduierung

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurden entsprechend Tabelle 2 angewandt.

Tabelle 2: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann erwogen werden	offen	0

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie. Die Empfehlungsgrade der Empfehlungen werden durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des formalen Konsensverfahrens festgelegt (siehe hierzu den Leitlinienreport zu dieser Leitlinie). Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der beobachtete Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und dass die beobachteten, positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen.

Der Empfehlungsgrad einer Empfehlung wird unter Berücksichtigung des Evidenzgrads der für die Empfehlung berücksichtigten Studien festgelegt. In die Vergabe der Empfehlungsgrade gehen neben der zugrundeliegenden Evidenz aber auch weitere Aspekte ein, wie die klinische Relevanz der Effektivitäts-

maße der Studien, Effektstärken und Konsistenz der Studienergebnisse; Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen. Auch Patientenpräferenzen werden berücksichtigt. Die Gründe für die Stärke einer Empfehlung im Verhältnis zum Evidenzgrad werden in den Hintergrundtexten erläutert.

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen bezeichnet, die noch keinen Empfehlungscharakter haben. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens konsentiert und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

1.2.3 Gültigkeit der Leitlinie, Zuständigkeit für die Aktualisierung

Die Leitlinie ist von **10/2023 bis 10/2028** gültig. Ergeben sich in diesem Zeitraum wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie in Frage stellen, widerlegen oder überflüssig machen, werden kurzfristig entsprechende Informationen durch die Koordinatoren erstellt.

Anfragen zum Inhalt der Leitlinie, sowie Anregungen und Kommentare bitte an:

Dr. Martin Holder (Leitlinienkoordinator)
Klinikum Stuttgart, Olgahospital
Leitender Oberarzt,
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- Diabetologe und -Endokrinologe,
Diabetologe DDG, Kinder-Nephrologe
Kriegsbergstrasse 62
70174 Stuttgart
M.Holder@klinikum-stuttgart.de

und

Dr Ralph Ziegler (Leitlinienkoordinator)
Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche
Oberarzt Kinderklinik St. Franziskus-Hospital
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- Diabetologe und -Endokrinologe
Mondstr. 148
48155 Münster
rz@ziegler-muenster.de

Jährlich werden Praxisempfehlungen durch die DDG herausgegeben, in denen gegebenenfalls die jeweils neuen und relevanten Erkenntnisse aufgeführt werden.

2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter

2.1 Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die ätiopathogenetisch von einer Zerstörung der Beta-Zellen herrührt und durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist. Nach der familiären Hypercholesterinämie ist der Typ-1-Diabetes die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter und macht in Europa über 90% der Diabetesfälle im jungen Lebensalter (unter 25 Jahren) aus.

Weltweit leben schätzungsweise 8,4 Mio. Menschen mit Typ-1-Diabetes. 1,5 Mio. davon (18%) sind unter 20 Jahre alt. 2021 wurden insgesamt 0,5 Mio. Manifestationen registriert. In vielen Ländern und Regionen gibt es keine verlässlichen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Typ-1-Diabetes. Deutschland zählt zu den 10 Ländern mit der höchsten Prävalenz nach den USA, Indien, Brasilien und China. Ein Inzidenzgipfel findet sich weltweit im Alter zwischen 10 und 14 Jahren [Gregory 2022 EK III].

Im Jahr 2020 lebten in Deutschland schätzungsweise 32.230 Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 17 Jahren (37.655 im Alter von 0 bis 19 Jahren) mit einem Typ-1-Diabetes [Buchmann 2023 EK IIa; Stahl-Pehe 2022 EK IIa]. Im Zeitraum 2002-2020 ist der Anstieg der Prävalenz abgeflacht; die Prävalenz bei 0-19-Jährigen lag im Jahr 2020 bei 245,6 pro 100.000 Personen (95% Konfidenzintervall 243,1-248,0; Mädchen 238,9; Jungen 251,8) [Stahl-Pehe 2022 EK IIa]. Für die Altersgruppen 0-4, 5-9, 10-14 und 15-19 Jahre lagen die Prävalenzen bei 35, 157, 342 und 456 pro 100.000 Personen [Stahl-Pehe 2022 EK IIa]. Die Typ-1-Diabetes Prävalenz war 2020 weiterhin höher bei Jungen als bei Mädchen; die Geschlechterunterschiede waren bei den unter 3-Jährigen und den 14- bis 17-Jährigen signifikant [Buchmann 2023 EK IIa].

Die mittlere jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenzrate) stieg bis vor zehn Jahren mit 3–4 % pro Jahr [Ehehalt 2008 EK IIa; Neu 2013 EK III; Rosenbauer 2014 EK III]; insbesondere in den jüngeren Altersgruppen (0–4 Jahre) war dieser Anstieg ausgeprägt [Ehehalt 2008 EK IIa]. Zwischenzeitlich ist dieser Anstieg etwas abgeflacht und lag im Zeitraum 2014–2019 bei +1% pro Jahr [Robert Koch-Institut (RKI) 2020 EK IIa; Roche 2016 EK IIa]. Für den Zeitraum 2014–2019 wurde die Inzidenz für Kindern und Jugendliche bis 17 Jahre mit 25,7/100.000/Jahr geschätzt, was deutschlandweit jährlich etwa 3.500 Neuerkrankungen entspricht [Robert Koch-Institut (RKI) 2020 EK IIa]. Im Jahr 2020 stieg die Inzidenz auf 29,2/100.000/Jahr, mit weiterhin höheren Raten bei Jungen als bei Mädchen (Jungen: 31,9 vs. Mädchen: 26,5/100.000/Jahr) [Robert Koch-Institut (RKI) 2020 EK IIa]. Im Vergleich dazu tritt ein Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen wesentlich seltener auf: Die Neuerkrankungsrate bei Erwachsenen wurde für den Zeitraum 2014-2016 bei 6,1/100.000/Jahr geschätzt, was 4.165 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht [Rosenbauer 2019 EK IIa]. Allerdings ist die Erfassungsvollständigkeit im Erwachsenenalter deutlich schlechter als im Kindes- und Jugendalter.

Während der COVID-19-Pandemie entwickelte sich die Inzidenz des pädiatrischen Typ-1-Diabetes auf internationaler Ebene sehr unterschiedlich. In Deutschland war im Sommer 2020 (von Juni bis September 2020), sowie im Frühjahr 2021 (von März bis Juni 2021) die Inzidenz des Typ-1-Diabetes signifikant höher als erwartet im Vergleich zum Trend 2011-2019 [Buch-

mann 2023 EK IIa; Kamrath 2022 EK IIa]. Jedoch wurde in der Pandemie keine erhöhte Inzidenz des autoantikörpernegativen Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen gefunden [Baechle 2023 EK IIa]. Einen direkten Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Infektionsrate konnte somit nicht festgestellt werden. Studien weisen eher auf indirekte Auswirkungen der Lockdown-Maßnahmen hin [Kamrath 2022 EK IIa; Rosenbauer 2023 EK IIa; Salmi 2022 EK IIa; Tittel 2020 EK IIa].

2.2 Typ-2-Diabetes

Die Inzidenz- und Prävalenzzahlen des pädiatrischen Typ-2-Diabetes sind in Deutschland deutlich niedriger als die im Vereinigten Königreich [Abbasi 2017 EK IIb] oder in den USA [Dabelea 2007 EK III; Lawrence 2021 EK III; Neu 2009 EK III].

Im Zeitraum 2014-2019 sind jährlich durchschnittlich 200 Kinder und Jugendliche im Alter von 11 bis 17 Jahren an einem Typ-2-Diabetes neu erkrankt [Robert Koch-Institut (RKI) 2020 EK IIa]. Von 2002 bis 2020 ist der Anstieg der Prävalenz von Typ-2-Diabetes in dieser Altersgruppe etwas abgeflacht. Im Jahr 2020 lebten in Deutschland schätzungsweise 819 Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis 19 Jahren mit einem Typ-2-Diabetes (10,8 pro 100.000 Personen; Mädchen 12,8; Jungen 9,0 pro 100.000 Personen) [Stahl-Pehe 2022]

Die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) ist zwischen 2011 (0,8/100.000/Jahr) und 2019 (1,3/100.000/Jahr) gestiegen [Denzer 2023 EK IIa].

Während der COVID-19-Pandemie ist die Inzidenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahre weiter gestiegen. Im Jahr 2021 war der Anstieg bei den Jungen deutlich höher als erwartet, was zu einer Umkehrung des Geschlechterverhältnisses führte [Denzer 2023 EK IIa]. Während bis 2019 die neuen Fälle mit Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter überwiegend weiblich waren, erkrankten im Jahr 2021 signifikant mehr Jungen. Im Jahr 2021 betrug die Inzidenz 1,73/100.000/Jahr bei den Mädchen und 2,16 /100.000/Jahr bei den Jungen und war bei 12- bis 17-Jährigen deutlich höher als bei 6- bis 11-Jährigen (3,39 vs. 0,53 /100.000/Jahr [Denzer 2023 EK IIa].

2.3 Weitere Formen des Diabetes

Neben dem Typ-1 und Typ-2 Diabetes werden andere Formen des Diabetes mellitus zunehmend häufig beobachtet, zum Teil auch aufgrund der verbesserten genetischen Diagnostik [Fagot-Campagna 2001 EK III; Holl 1997 EK III; Kiess 2003 EK III; Neu 2005 EK III].

Moderne molekulargenetische Methoden haben gezeigt, dass nicht immunologisch bedingte, genetisch verursachte Formen des Diabetes häufiger sind als früher angenommen. Besondere Bedeutung kommt dem Maturity-Onset Diabetes of the Young - der MODY-Form des Diabetes - zu. Wie epidemiologische Untersuchungen gezeigt haben, ist die Diagnose der MODY-Form in weniger als 50% der Fälle molekulargenetisch abgesichert [Neu 2009 EK III] und basiert oft nur auf einer klinischen Zuordnung.

Deshalb ist bei Häufigkeitsangaben mit einer gewissen Unschärfe zu rechnen. Die Prävalenz, die in den früheren 2000er Jahren in der Größenordnung von 2,4 pro 100.000 bei 0-20jährigen geschätzt wurde [Neu 2009 EK III], ist in den letzten Jahren stark angestiegen (vor allem MODY 2 (Glukokinase-MODY) und MODY 3 (HNF-1A-MODY)) [Prinz 2022 EK III; Warncke 2019 EK III]. Im Jahr 2021 wurden 390 Patienten mit MODY-Diabetes im Alter bis 20 Jahre in einem deutschen DPV-Zentrum behandelt [Prinz 2022 EK III].

Für den meist genetisch bedingten neonatalen Diabetes bzw. Diabetes, der sich in den sechs ersten Lebensmonaten manifestiert, wurde die Inzidenz bei 1 pro 89.000 Lebendgeburten in Deutschland und Österreich geschätzt [Grulich-Henn 2010 EK III]. Im DPV Register sind insgesamt 1678 Fälle eines konnatalen Diabetes erfasst [Warncke 2022 EK III].

Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz als Folge von Pankreaserkrankungen (z. B. bei Cystischer Fibrose) werden mit Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und der Lebenserwartung insbesondere von CF-Patienten zunehmend häufiger diagnostiziert. Der CF-assoziierte Diabetes ist die häufigste Subgruppe (81,6%) unter den pankreopriven Diabetesformen bei unter 20-Jährigen [Lanzinger 2019 EK III]. In einer Fallserie aus dem deutschsprachigen Raum (n = 71, mittl. Alter 14,2 J) wiesen Ende der 1990er Jahre 12,7 % der CF-patienten einen Diabetes und 18,4 % eine gestörte Glukosetoleranz auf [Holl 1997 EK III]. 2019 waren im DPV-Register 597 Patienten unter 20 Jahren mit einem CF-Diabetes dokumentiert [Lanzinger 2019 EK III]. Insgesamt wird bei 2% der Kinder, 19% der Adoleszenten und 40-50% der Erwachsenen mit CF ein Diabetes diagnostiziert [Laguna 2010 EK IV]. Die Diagnostik erfolgt meist etwas später als bei Typ-1-Diabetes (Median 14,5 Jahre vs. 8,5 Jahre) und betrifft mehr Mädchen (59,1%) als Jungen [Konrad 2013 EK III].

3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes

3.1 Typ-1-Diabetes

Die Diagnose eines Diabetes basiert auf der klinischen Symptomatik und der Blutzuckermessung im Plasma. In Zweifelsfällen können weitere Parameter für die Diagnosestellung bzw. die Differenzierung des Typ-1-Diabetes herangezogen werden. Dazu zählen: 1. ein oraler Glukosetoleranztest, 2. eine HbA1c-Bestimmung und 3. der Nachweis von Diabetes-assoziierten Autoantikörpern (Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase-65 (GADA), Insulinoma-assoziiertes Antigen-2 oder Tyrosinphosphatase IA2 (IA-2A), Zinktransporter-8 (ZnT8A), Insulin (IAA), sowie Inselzellantikörper [ICA]) [Besser 2022].

Der Typ-1-Diabetes ist charakterisiert durch 3 Stadien: Stadium 1: multiple (≥ 2) diabetes-assoziierte Autoantikörper, normale Blutzuckerwerte, keine klinischen Symptome; Stadium 2: multiple (≥ 2) diabetes-assoziierte Autoantikörper, erhöhte Blutzuckerwerte (Dysglykämie definiert als erhöhte Nüchtern-Plasmaglukose (100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)), und/oder 2-h-Plasmaglukose 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) im oralen Glukosetoleranztest (OGTT), und/oder HbA1c 5,7-6,4% (39–47 mmol/mol) oder Anstieg HbA1c $\geq 10\%$), keine klinischen Symptome; Stadium 3: diabetes-assoziierte Autoantikörper, erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie), klinische Symptome; [American Diabetes Association (ADA) 2022]. Die Mehrheit der Kinder mit multiplen (≥ 2) diabetes-assoziierten-Autoantikörpern entwickelt, unabhängig von der Familienanamnese innerhalb von 10 Jahren, einen klinischen Typ-1-Diabetes (annähernd 100 % nach 20 Jahren); im Vergleich zu ~15% von den Kindern mit nur einem diabetes-assoziiertem Autoantikörper [Krischer 2021 EK IIb; Ziegler 2013 EK IIb].

Statement	Empfehlungsgrad
3-1 Früherkennung durch die Bestimmung der diabetes-assoziierten Autoantikörper und Follow-up kann Kinder und Jugendliche im Stadium 1 und 2 bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome identifizieren. [Elding Larsson 2011 EK IIa][Ziegler 2020 EK IIb] Ziegler et al. 2020 EK IIb Evidenz basiert	Statement
3-2 Allgemeine Information und Aufklärung der Bevölkerung zur Früherkennung von typischen klinischen Symptomen eines Typ-1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen kann zur Verminderung der diabetischen Ketoazidoserate bei Manifestation (Stadium 3) beitragen. [Cherubini 2021 EK Ia; Holder 2020 EK IIa] Evidenz basiert	Statement

Personen mit einem Verwandten ersten Grades, der an Typ-1-Diabetes erkrankt ist, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein etwa 15-fach erhöhtes relatives Risiko, selbst Typ-1-Diabetes zu entwickeln. Das Risiko ist für Kinder mit einem an Typ-1-Diabetes erkrankten Vater oder Geschwister dreifach höher, als für Kinder mit einer an Typ-1-Diabetes erkrankten Mutter. Dieser Unterschied im Typ-1-Diabetes Risiko besteht jedoch nur in der frühen Kindheit. Mit zunehmendem Alter gleicht sich das Risiko der Kinder aus betroffenen Familien an, unabhängig davon, welcher Verwandte an Typ-1-Diabetes erkrankt ist [Bonifacio 2021 EK IIb; Hoffmann 2019 EK IIb]. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (etwa 85–90%) hat bei Diagnose des Typ-1-Diabetes keinen betroffenen Verwandten ersten Grades.

Genetische Risikoscores, die HLA und Nicht-HLA-Gene einbeziehen, verbessern die Risikoabschätzungen für die Entwicklung einer Autoimmunität (Stadium 1 und 2) und eines klinischen Typ-1-Diabetes (Stadium 3) bei Personen aus der Allgemeinbevölkerung und Familien mit an Typ-1-Diabetes erkranktem Mitglied [Bonifacio 2018 EK IIa; Hippich 2019 EK IIb; Sharp 2019 EK IIa].

Während Antikörper und genetische Marker zwar eine gute Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben, fehlen noch effektive Strategien zur Primärprävention.

Interventionen zur Verhinderung oder Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes nach der Entwicklung von Inselautoantikörpern werden als Sekundärprävention eingestuft. Mit Teplizumab, einem monoklonalen Antikörper, der auf den T-Zell-Oberflächenmarker CD3 abzielt, steht bereits eine Therapie zur Verfügung, die eine Verzögerung des Fortschreitens von Typ-1-Diabetes im Stadium 2 zu Stadium 3 um bis zu 59,6 Monate gezeigt hat [Herold 2019 EK Ib; Sims 2021 EK Ib].

Das Eintreten eines behandlungspflichtigen Typ-1-Diabetes bei Patienten im Stadium 1 oder 2 der Erkrankung kann aktuell nur verzögert, nicht jedoch verhindert werden. Dennoch kommt

der Früherkennung eine entscheidende Rolle in der diagnostischen und therapeutischen Führung des Diabetes zu. Die Zielsetzung der Früherkennung eines klinisch noch nicht symptomatischen Typ-1-Diabetes besteht in der Verhinderung einer diabetischen Ketoazidose bei Manifestation [Elding Larsson 2011 EK IIa; Hekkala 2018 EK IIa; Hummel 2023 EK IIa; Jacobsen 2022 EK IIa] und gleichzeitig in der optimalen Zeitsetzung der Initiierung einer Insulintherapie.

Zur Bestimmung des Zeitpunkts für die Initiierung der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Insel-Autoimmunität (Stadium 1 oder 2) steht mit dem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) ein diagnostischer Standard zur Verfügung. Die fachgerechte Durchführung hat, insbesondere bei Kleinkindern, allerdings Limitationen: orale Einnahme der Glukoselösung erfolgt nicht innerhalb der vorgegebenen Zeit, häufige invasive Blutentnahmen, Stresssituationen für Kind und Eltern sowie das Fehlen einer verordnungsfähigen standardisierten Testlösung. Der Einsatz eines kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) über 7-10 Tage kann erwogen werden: Werden die Glukosewerte der Patienten mehr als 10% über 140 mg/dL bzw. 7,8 mmol/L gemessen, liegt die Wahrscheinlichkeit, einen behandlungspflichtigen Diabetes innerhalb von 12 Monaten zu entwickeln bei 80 % [Steck 2022 EK IIb]. Eine aussagefähige Bewertung der CGM-Daten setzt mindestens 96 Stunden kontinuierlicher, lückenloser Datenerhebung voraus.

Die Bestimmung des HbA1c und des Glukoseanstiegs im Verlauf stellen weitere diagnostischen Möglichkeiten zur Klärung des Behandlungszeitpunktes eines Typ-1-Diabetes dar [Bediaga 2021 EK IIa; Ludvigsson 2021 EK IIb]. Die wiederholten HbA1c-Messungen bei Kindern und Jugendlichen mit Stadium 1 oder 2 im Rahmen der 3- bis 6-monatlichen Follow-up-Untersuchungen können unterstützen, um den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Insulintherapie innerhalb von 2 Jahren zu erfassen. Ein Anstieg des HbA1c-Wertes um $\geq 10\%$ gegenüber des Ausgangswertes bei Serokonversion hat denselben prädiktiven Stellenwert wie der OGTT 2-Stunden Plasmaglukosewert für den Beginn eines klinischen Typ-1 Diabetes (Stadium 3) [Vehik 2022 EK IIa].

Statement	Empfehlungsgrad
<p>3-3</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen im Stadium 1 oder 2 des Typ-1-Diabetes kann die Durchführung eines OGTT, die Bestimmung des HbA1c oder der Einsatz eines kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) helfen, den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Insulintherapie zu finden.</p> <p>[Bediaga 2021 EK IIa; Steck 2022 EK IIb; Vehik 2022 EK IIa]</p> <p>Evidenz basiert</p>	<p>Statement</p>

Die Rate von potentiell lebensgefährlichen diabetischen Ketoazidosen bei Manifestation eines Typ-1-Diabetes ist seit Jahren auf einem hohen Niveau [Manuwald 2019 EK IIb]. Im Rahmen der Lockdown-Bestimmungen der COVID-19 Pandemie war sie signifikant gestiegen (s. Kapitel 8 Akutkomplikationen). Aus diesem Grund kann unter dem Aspekt der Verhinderung einer diabetischen Ketoazidose bei Manifestation eine populationsbezogene Früherkennung insbesondere die Patienten erreichen, die unter einem erhöhten Risiko für eine diabetische Ketoazi-

dose stehen. Eine erfolgreiche Verminderung der diabetischen Ketoazidosenrate bei Manifestation konnte teilweise durch Öffentlichkeitskampagnen auch in Deutschland erreicht werden [Holder 2020 EK IIa]. Eine Metaanalyse internationaler nicht randomisierter Studien unterstützt den positiven Effekt von Öffentlichkeitskampagnen auf die Reduktion von DKA bei Diabetesmanifestation [Cherubini 2021 EK Ia].

Früherkennungs-Programme für die Allgemeinbevölkerung, die auf das Vorliegen von diabetes-assoziierten Autoantikörpern testen, können Kinder mit einem präsymptomatischen Frühstadium des Typ-1-Diabetes identifizieren. Diese sollten mit Aufklärungs-, Schulungs- und Stoffwechselüberwachungsprogrammen für betroffene Kinder und ihren Eltern verbunden werden [Roth 2015 EK III; Smith 2018 EK IIa].

Darüber hinaus kann, wenn möglich, Patienten im Frühstadium (Stadium 1 oder 2) die Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie angeboten werden [Greenbaum 2019 EK III].

Zusammenfassend kann das Eintreten eines behandlungspflichtigen Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Stadium 1 oder 2 der Erkrankung aktuell nur verzögert, nicht jedoch verhindert werden. Dennoch kommt der Früherkennung eine entscheidende Rolle in der diagnostischen und therapeutischen Führung des Diabetes zu: Längeres Aufrechterhalten der eigenen Insulinproduktion, optimaler Zeitpunkt des Beginns der Insulintherapie und verminderte DKA-Rate bei klinischer Manifestation (Stadium 3).

3.2 Typ-2-Diabetes

Für die Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes kann neben der klinischen Symptomatik die Nüchtern-glucosemessung, der 2-Stundenwert im Glucosebelastungstest oder der HbA1c-Wert herangezogen werden [International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2022].

Statement	Empfehlungsgrad
-----------	-----------------

3-4

Ein oraler Glukosetoleranztest zur Früherkennung von Typ-2-Diabetes soll ab dem 10. Lebensjahr bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren erfolgen:

- Typ-2-Diabetes bei Verwandten 1.-2. Grades
- Zugehörigkeit zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko (z. B. Menschen mit lateinamerikanischer, afrikanischer oder asiatischer Abstammung)
- extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile)
- Zeichen der Insulinresistenz oder mit ihr assoziierte Veränderungen (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Acanthosis nigricans)

Expertenkonsens EK IV nach Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA)

Expertenkonsens

Statement

Wegen der deutlich erhöhten Prävalenz bei den im Statement 3-4 genannten Bevölkerungsgruppen werden regelmäßige Untersuchungen im Kindes- und Jugendalter in diesen Fällen empfohlen. Siehe auch Kapitel 4 Manifestation: Diagnostik und Therapie und Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter zu Diagnostik und Behandlung.

4 Manifestation: Diagnostik und Therapie

4.1 Klassifikation

Das klassische, namensgebende Symptom vieler Formen des Diabetes mellitus, der „honig-süße Durchfluss“, also eine Glukosurie, kann als Universalsymptom hilfreich bei der Diagnostik sein, kann aber nicht zur Abgrenzung der Differentialdiagnose dienen.

Aktuell werden 4 Typen des Diabetes mellitus unterschieden [American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]:

1. Typ-1-Diabetes (Folge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion mit Diabetes-assoziierten Antikörper), selten: idiopathisch
2. Typ-2-Diabetes (aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulin-Sekretion der Beta-Zelle, häufig auf dem Boden einer Insulinresistenz bei Übergewicht oder Adipositas)
=>siehe Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

3. andere spezifische Diabetes-Typen (Subtypen)

A: Genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion;

B: genetische Defekte der Insulinwirkung;

C: Erkrankung des exokrinen Pankreas, D: Diabetes durch Endokrinopathien;

E: Medikamenten- oder chemikalieninduzierter Diabetes;

F: Diabetes durch Infektionen;

G: Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes;

H: andere gelegentlich mit Diabetes assoziierten genetischen Syndrome)

=>siehe Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

4. Gestationsdiabetes (jede erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Form.

Die häufigste Diabetesform im Kindes- und Jugendalter ist der Typ-1-Diabetes [Mayer-Davis 2017 EK I] mit weltweit steigender Inzidenz [Patterson 2019 EK I; Patterson 2019 EK I].

4.2 Diagnostik

Die eindeutige Diagnose eines Diabetes mellitus basiert auf der klinischen Symptomatik (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Müdigkeit/Leistungsabfall uvm.), der Familienanamnese und

der Gelegenheits-Blutzuckermessung (BZ) (≥ 200 mg/dl oder $11,1$ mmol/l) oder nüchtern BZ ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l)

oder

HbA1c ≥ 6.5 %

oder

ein 2h-Plasma-Glukose-Wert ≥ 200 mg/dl im standardisierten OGTT

[EISayed 2023 EK III; World Health Organisation (WHO) 2006 EK IV]

Diagnosekriterien des Diabetes mellitus (eines mindestens)HbA1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol Hb)Gelegenheits / -Plasma-Glukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) bei vorliegender Symptomatik2h-Plasma-Glukose im OGTT von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)Nüchtern-Plasma-Glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)

Bei Hämoglobinopathien oder anderen Situationen oder Erkrankungen, die Einfluss auf das Hämoglobin haben, kann der HbA1c-Wert nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden [Attard 2015 EK IIb].

Wenn die Diagnose nicht eindeutig ist, kann die o.g. Diagnostik wiederholt werden und weitere Parameter können für die Diagnosestellung hinzugezogen werden.

Prä- symptomatischer Diabetes / **Stadieneinteilung (siehe 3.1):**

[Bediaga 2021 EK IIa; Insel 2015 EK Ib; Ziegler 2013 EK Ib]

Bei Adipositas kann eine Insulinresistenz vorliegen, ohne dass HbA1c oder Glukosewerte auffällig sind.

Als diagnostischer Standardtest gilt weiterhin der orale Glukosetoleranztest nach WHO-Empfehlung. Eine Lösung ist als Fertiglösung erhältlich oder in Apotheken herzustellen nach NRF 13.8.

Kinder und Jugendliche erhalten 1,75 g Glukose/kg KG bis zu einer Maximaldosis von 75g.

Die Lösung sollte innerhalb von 5 Minuten getrunken werden.

Der Test soll nüchtern, d.h. nach 10–16 Stunden ohne Nahrung durchgeführt werden.

Zuvor sollte mindestens über 3 Tage kohlenhydratreich gegessen worden sein (≥ 150 g KH pro Tag bei ausgewachsenen Jugendlichen).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-1 Wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt, soll eine Klassifikation zur Durchführung einer spezifischen Therapie vorgenommen werden (Typ1, Typ2, andere Typen). [Arslanian 2018 EK III; Nathan 1993 EK I] Evidenz basiert (Starker Konsens)	A

Da für den Typ-1-Diabetes die intensivste Insulintherapie diejenige Therapie ist, die bei korrekter Durchführung das geringste Risiko für das Entstehen oder Voranschreiten von Folgeerkrankungen birgt, ist eine frühe Zuordnung zum entsprechenden Diabetestyp angezeigt. [Nathan 1993 EK I]

Bei anderen Diabetesarten kann eine frühe intensivste Insulintherapie kontraproduktiv (Gewichtszunahme beim Typ-2) oder obsolet sein (siehe Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter). [Arslanian 2018 EK III]

Basierend auf der unterschiedlichen Pathophysiologie unterscheidet sich auch die Schulung.

4.2.1 Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas. Diese führt zu einem absoluten Insulinmangel. Die Entwicklung dahin, kann rasch, innerhalb weniger Monate, oder aber langsamer über Jahre verlaufen (s. Stadien).

Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In Deutschland ist die Häufigkeit der diabetischen Ketoazidose (DKA) bei Manifestation in den letzten 15 Jahren vor der Covid19-Pandemie konstant bei 20–26 % geblieben [Birkebaek 2022; Segerer 2021 EK I]. ⁵

Die Bestimmung der Diabetes-assoziierten Autoantikörper () kann bei der Diagnosestellung helfen. Ist mindestens einer der folgenden Diabetes-assoziierten Autoantikörper positiv:

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2^a) und IA-2^ß;
- Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8),

kann die Diagnose Typ-1-Diabetes bei entsprechenden klinischen Symptomen gestellt werden [American Diabetes Association (ADA) 2022; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2022; Watkins 2014 EK II].

Das Erstauftreten von Antikörpern ist altersabhängig. Diabetes-assoziierte Antikörper werden nur sehr selten vor dem 6. LM gefunden; IAA hat eine Peak-Inzidenz vom 9.-24. Lebensmonat (Nachweis < 5 Jahre 100%, Kinder/Jugendliche > 5 Jahre 90%). Das Auftreten des GAD-Antikörpers wurde vorwiegend vom 2. Bis 6. Lebensjahr beobachtet [Krischer 2015 EK I].

Bei Manifestation besteht zumeist eine Autoimmunität mit multiplen AntiKörpern: ICA 60-90% positiv, GAD 65-80%, IA-2 60-80%, ZnT8 60-80% [Zhang 2011 EK III].

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

Im Stadium 1 des Typ-1-Diabetes (Nachweis ≥ 2 Autoantikörper+ Euglykämie) kann die Progression zum Stadium 2 bzw. 3 (manifeste Diabetes) mittels CGM Monitoring frühzeitig erkannt werden [Helminen 2015 EK IIa-Ib; Steck 2022].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-2 Bei allen pädiatrischen Patienten mit klinischem Diabetesverdacht soll die Bestimmung von Diabetes-assoziierten Antikörpern erfolgen. [Insel 2015 EK II; Krischer 2015 EK II; Zhang 2011 EK III] Evidenz basiert (Starker Konsens)	A

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-3 Bei Kindern nach Diagnosestellung eines Diabetes mellitus ohne Nachweis von Diabetes-assoziierten Antikörpern sollen differentialdiagnostisch andere Formen in Betracht gezogen werden. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

4.2.2 Typ-2-Diabetes

Klinische Symptome können Übergewicht und Adipositas sowie eine Acanthosis nigricans als kutanes Zeichen der Insulinresistenz sein [Das 2020 EK III].

Laborchemisch kann, sofern im Rahmen einer „stabilen“ Hyperglykämie möglich, ein HOMA-IR Index im nüchternen Zustand gemessen werden, der als Anhalt für eine Insulinresistenz gilt.

Eine diabetische Ketoazidose schließt einen Typ 2-Diabetes nicht aus [Dabelea 2014 EK II], ebenso wenig das Vorliegen von 1 oder 2 Diabetes-assoziierten Antikörpern bei klinischen Zeichen eines Typ2-Diabetes [Dabelea 2007 EK II; Klingensmith 2010 EK II].

=> siehe Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter.

4.2.3 Weitere Diabetes-Typen

Bei negativem DAK-Status sowie klinischen Fehlen von Zeichen der Insulinresistenz sollte eine andere Diabetesform in Betracht gezogen werden und ggf. diagnostisch evaluiert werden.

Dieses gilt insbesondere bei Vorliegen einer Familienanamnese mit genetischen Diabetesformen oder klinischen Begleitsymptomen, die dieses wahrscheinlich machen.

Die individuelle Anamnese des Patienten kann Hinweis auf besondere Formen geben (z. B. bestehende Cystische Fibrose, Eisenspeichererkrankung).

=> siehe Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

4.3 Therapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-4 Bei schwerer Stoffwechselentgleisung soll primär eine Insulintherapie erfolgen. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

4.3.1 Typ-1-Diabetes

Kinder mit schwerer Hyperglykämie, Ketonämie und Zeichen der Dehydratation oder schwer entgleister Stoffwechsellage (Ketoazidose) bedürfen einer initialen intravenösen Insulintherapie, sowie einer Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution nach standardisiertem Schema z. B. mit einer balancierten Vollelektrolytlösung [Arslanian 2018 EK III; Kuppermann 2018 EK II; Rewers 2021 EK II], unabhängig von einer mutmaßlichen Pathogenese, da bei vorliegenden Ketose auch beim Typ 2-Diabetes ein (passageres) absolutes Insulindefizit vorliegen kann.

=> s. Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

=> s. Kapitel 5 Insulintherapie

Die Klassifikation des Diabetestyps ist nicht an der Notwendigkeit einer Insulintherapie festzumachen.

Wird die Diagnose eines Typ-1-Diabetes gestellt, ist die einzige dauerhafte Therapiemöglichkeit die subkutane Insulinsubstitutionstherapie.

Eindeutige Kriterien, wann beim Stadienprogress des Typ1-Diabetes eine Insulintherapie begonnen werden sollte, ob eine Insulintherapie bereits vor Erreichen der o.g. Kriterien sinnvoll ist, bestehen nicht. Bekannt ist, dass ein frühzeitiges Erreichen niedriger HbA1c-Werte als Therapieziel eine langfristige bessere Stoffwechselkontrolle begünstigt, nicht notwendigerweise aber einen einen β -Zell-Erhalt [Mazarello Paes 2019; McVean 2023].

Kinder mit Typ-1-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko andere Autoimmunerkrankungen zu entwickeln wie z. B. Autoimmunthyreoiden (z. B.: Hashimoto Thyreoiditis, Morbus Basedow), Vitiligo, Zöliakie, Morbus Addison [Hughes 2016; Kozhakhmetova 2018; Warncke 2010].

Daher sollte bei Manifestation ein Screening auf die häufigsten, möglicherweise auch asymptomatischen Begleiterkrankungen durchgeführt werden bei möglichst wieder ausgeglichener Stoffwechsellage, da z. B. eine Ketoazidose Einfluß auf die Höhe des fT4 nehmen kann:

=> s. Kapitel 19 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Zöliakie: Gesamt-IgA, Transglutaminase-Ak (bei absolutem IgA-Mangel IgG TGAK. Bei Nachweis von Zöliakie-spezifischen Antikörpern ohne klinische Symptome kann die interventionelle Diagnostik mit Latenz erfolgen [Kamrath 2022 EK I].

Autoimmunthyreoiditis: TPO-Ak, TSH, fT4. Bei positiven Schilddrüsen-Antikörpern: Sonographie der SD [Jonsdottir 2017; Kordonouri 2002 EK III; Nederstigt 2019; Shun 2014].

Aufgrund der niedrigen Inzidenz sollte trotz erhöhten Risikos gegenüber der Allgemeinbevölkerung nach anderen autoimmunen Erkrankungen nur bei klinischem Verdacht gesucht werden [Kakleas 2015 EK III]. Weitere Diagnostik bei Diabetes Manifestation zur Evaluation weiterer Risikofaktoren (z. B: kardiovaskulär) sollte erst nach Erreichen einer ausgeglichenen Stoffwechsellage durchgeführt werden.

Ein hohes LDL-Cholesterin hat sich in einem populationsbezogenen Screening mit einer höheren Inzidenz als ein Typ1-Diabetes gezeigt, so dass zur Suche nach weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren das LDL-Cholesterin und ggf. auch das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie untersucht werden sollten [Sustar 2022].

=> s. Kapitel 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
4-5 Minderjährige Patienten sollten in pädiatrischen diabetologischen Einrichtungen behandelt werden. Expertenkonsens (Konsens)	B

4.3.2 Typ-2-Diabetes

Da es sich beim Typ-2-Diabetes um eine pathogenetisch andere Erkrankung handelt, sollte eine Insulinsubstitutionstherapie bei ausreichend erhaltener Insulinsekretion vermieden werden.

Die „Lebensstil-Intervention“ sollte als kausale Therapie im Vordergrund stehen mit einer Gewichtsreduktion sowie einer Steigerung des Bewegungsausmaßes sowie die Reduktion nicht-empfohlener Lebensmittel. Der Erfolg ist in vielen Fällen fraglich [Berkowitz 2018 EK III].

Bei ausgeprägter Stoffwechselentgleisung (BZ > 250 mg/dl, 13,9 mmol/l/ HbA1c >9%) sollte eine initiale Insulintherapie begonnen werden, insbesondere bei initialer unklarer Diagnose [Copeland 2013 EK IV].

Zur weiteren medikamentösen Therapie ist Metformin nach Stabilisierung des Stoffwechsels ein lange bekanntes und bewährtes Medikament mit positivem Einfluss auf glykämische Verläufe und Gewicht und guter Verträglichkeit und Sicherheit [Today Study Group 2013d EK II].

Liraglutid kann als zusätzliche Therapie zu Metformin oder allein in Fällen von Metformin-Unverträglichkeit zu einer Verbesserung des Stoffwechsels sowie des BMI-SDS führen. In höheren Dosen bei Jugendlichen mit Übergewicht konnte das Gewicht reduziert werden [Kelly 2020; Mastrandrea 2019].

Dapagliflozin ist derzeit der einzige für das Jugendalter zugelassene SGLT2-Inhibitor [Tamborlane 2022] und kann in Verlauf in Betracht gezogen werden.

=> s. Kapitel 18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

Aufgrund des hohen und frühen Risikos für Folgeerkrankungen sollte ein HbA1c Wert <7% (53 mmol/mol) angestrebt werden [Bjornstad 2021; Today Study Group 2013c]

=> s. Kapitel 18.1.2 Therapie des Typ-2-Diabetes

5 Insulintherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-1</p> <p>a)</p> <p>Der Behandlungsstandard bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes soll die intensivierte Insulintherapie sein.</p> <p>[Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen 2008 EK Ib; Nathan 2005 EK Ib; White 2008 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A
<p>b)</p> <p>Jede Insulintherapie soll im Rahmen einer umfassenden individuellen Diabetesberatung und mit Unterstützung der Familie durchgeführt werden (siehe Kapitel 11 Diabetesschulung).</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	A
<p>c)</p> <p>Ein AID-System sollte allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes und Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern / Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden.</p> <p>Die Auswahl des AID-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten und nach den aktuellen Zulassungen erfolgen (siehe Kapitel 6 Diabetes und Technologie).</p> <p>[Isganaitis 2021 EK Ib; Kanapka 2021 EK IIa; Ware 2022 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>B</p> <p>A</p>

Seit 1996 nahm der Anteil schnellwirkender Insulinanaloga in Deutschland deutlich zu. Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes ging der Anteil des Normalinsulins bis zum Jahr 2021 auf 4% zurück. Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes zeigte sich ein früherer und steilerer Anstieg schnellwirksamer Analoga, 10 % der Patienten verwendeten ultraschnelle Analoga in 2021 (6% in der Pädiatrie) [Eckert 2022].

An langwirksamen Insulinen wurden von 1995 bis 2000 fast ausschließlich NPH-Insulin sowie ein Anteil von 7-24% an Zinkinsulinen beim Typ-1-Diabetes eingesetzt. Der Anteil des NPH-Insulins nahm in allen Gruppen stetig ab mit einer gleichzeitigen Zunahme langwirksamer Analoginsuline der ersten Generation (Glargin U100, Detemir). Seit 2015 wurden vermehrt langwirksame Insulinanaloqa der zweiten Generation (Degludec, Glargin U300) bei Erwachsenen

mit Typ-1-Diabetes eingesetzt (39% in 2021), während in der Pädiatrie erst seit 2019 ein deutlicher Anstieg zu erkennen ist (17% in 2021). Pädiatrische Studien zu langwirksamen Insulinen der dritten Generation (1x wöchentlich, z. B. Insulin Icodec [Rosenstock 2020]) fehlen.

Über die letzten Jahre hat sich die durchschnittliche Stoffwechseleinstellung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland erfreulicherweise verbessert – und zwar sowohl der mittlere HbA1c-Wert als auch die Rate schwerer Hypoglykämien [Haynes 2019].

Angesichts der Überlegenheit der intensivierten Therapieform bei Adoleszenten und Erwachsenen soll bei Kindern und Jugendlichen mit der intensivierten Insulintherapie begonnen werden, wenn die Ressourcen der Familie und des Kindes dieses zulassen [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1995 EK Ib; Musen 2008 EK Ib; Nathan 2005 EK Ib; White 2008 EK Ib] (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Vergleich der Attribute verschiedener Ansätze der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes entsprechend der Empfehlungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes

Aufgrund fehlender Evidenz eines Langzeitvergleichs hinsichtlich des HbA1c-Wertes wurde auf eine Bewertung diesbezüglich verzichtet. [Holt 2021]

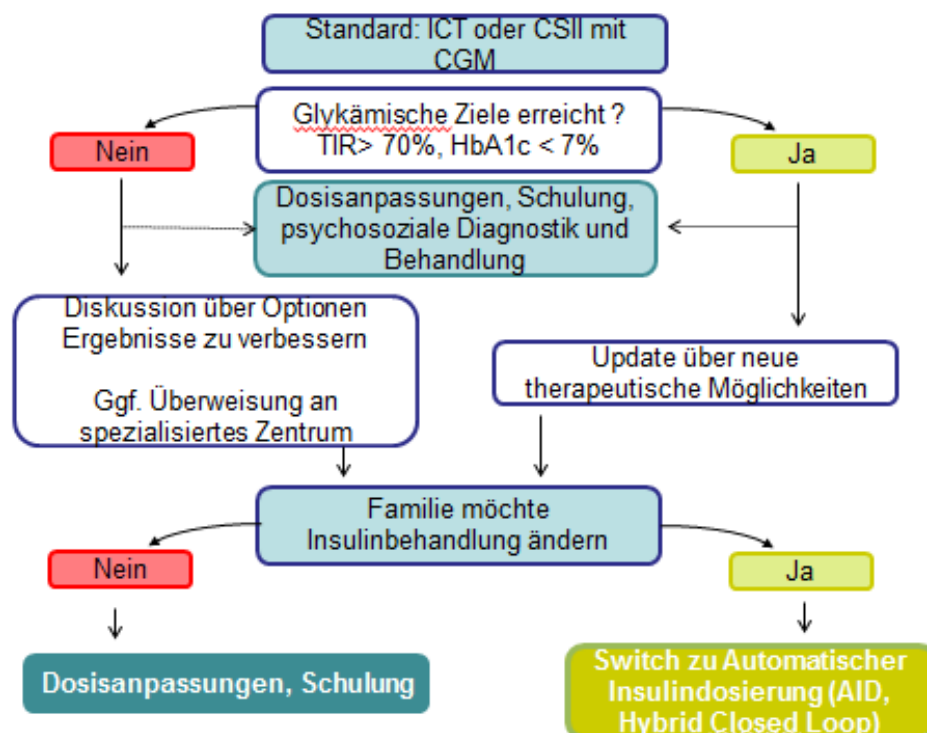
Injizierte Insulintherapie	Flexibilität	Niedriges Risiko für Hypoglykämie	Höhere Kosten
ICT mit LWA + SWA or USWA	+++	+++	+++
ICT mit NPH +SWA or USWA oder schnellwirksamen (Normal) insulin	++	+	+
Unflexible Injektionsregime die bei Kindern nicht angewendet wird (bzw. für Fälle wo keine andere Therapie möglich ist)			
Zwei Injektionen NPH + schnellwirksames (Normal) insulin oder Mischinsulin	+/-	+/-	+/-
Continuierliche Insulininfusion (CSII)	Flexibilität	Niedriges Risiko für Hypoglykämie	Höhere Kosten
Automatische-Insulindosierungs (AID)-Systeme	+++++	+++++	+++++
Insulinpumpe mit (prädiktiver) Insulinsuspension zum Hypo-Schutz	++++	++++	++++
Insulinpumpe ohne Automation	+++	+++	++++
Abkürzungen: LWA=langwirksame Analoga; SWA=schnellwirksame Analoga; USWA=ultra schnellwirksame Analoga			

Die Evidenz bezüglich der Bedeutung einer intensivierten Insulintherapie auf die Langzeitstoffwechselkontrolle stammt aus dem DCC-Trial und der Nachfolgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Der DCC-Trial benutzte auch umfassende Patientenunterstützungsmaßnahmen (Ernährungs- und Bewegungspläne, monatliche Ambulanztermine beim betreuenden Team etc.). Es ist aufgrund des Studiendesigns des DCC-Trials nicht möglich, die Vorteile einer intensivierten Insulintherapie von den Vorteilen zu trennen, die durch die intensive Betreuung bedingt waren. Es muss hervorgehoben werden, dass im Rahmen des DCC-Trials Kinder unter 13 Jahren nicht untersucht wurden. Die Vorteile einer guten Stoffwechseleinstellung liegen auch bei einer Diabetesmanifestation unter 10 Jahren vor [Rawshani 2018 EK III].

Für die Pädiatrie sind die Ergebnisse des DCC-Trials und der nachfolgenden EDIC-Studie vermutlich dennoch von besonderer Bedeutung. Die EDIC-Studie zeigt ein Jahrzehnt nach

Beendigung der Randomisierung, trotz inzwischen vergleichbarer glykämischer Kontrolle der Studienteilnehmer, ein besseres Outcome hinsichtlich der mikro- und makrovaskulären Endpunkte für diejenigen, die in der initialen Phase eine verbesserte Stoffwechseleinstellung durch die intensivierte Therapie hatten („metabolisches Gedächtnis“) [Nathan 2005; White 2008 EK Ib]. Daher sollte die bestmögliche Stoffwechselkontrolle möglichst von Anfang an initiiert werden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Prinzipien des Vorgehens der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Analogie zu den Empfehlungen des Vorgehens bei Erwachsenen [Holt 2021]



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

Zur Verwendung von Automatischer Insulindosierung, Glukosesensoren und Insulinpumpen siehe Kapitel 6 Diabetes und Technologie.

Zum erhöhten Risiko bzw. der Prävention von Hypoglykämien bei intensiver Insulintherapie siehe Kapitel 8 Akutkomplikationen.

5.1 Insulinarten und Insulinkonzentration

Im Kindes- und Jugendalter werden ausschließlich Humaninsuline und Insulinanaloga verwendet. Es haben sich keine klinischen Hinweise für eine erhöhte Kanzerogenität von Insulinanaloga ergeben [European Medicines Agency (EMA) 2013]. Der Einsatz von tierischen Insulinen (aus Rinder- und Schweinepankrea) birgt u. U. ein höheres Risiko von immunologischen Nebenwirkungen als Humaninsulin [Danne 2018 EK IV].

In der Bundesrepublik Deutschland sind Insulinpräparate sowohl als 100 I.E. Insulin/ml (U100-Insulin), 200 I.E. Insulin/ml (U200-Insulin) und 300 I.E. (U300-Insulin) erhältlich, wobei die höher konzentrierten Insuline bislang nur als Fertipens angeboten werden, so dass eine Verwechslung unwahrscheinlich ist. Insbesondere Säuglinge oder Kleinkinder weisen einen sehr niedrigen Insulinbedarf auf. Bei geringen Einzeldosen kann man mit Hilfe eines insulinfreien Mediums, das über die Herstellerfirmen zu beziehen ist, vom Apotheker eine niedrig konzentrierte Insulinzubereitung herstellen lassen [Danne 2018 EK IV].

5.2 Intravenöse Therapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
5-2 Zur intravenösen Insulinbehandlung sollte Normalinsulin verwendet werden. Expertenkonsens (Konsens)	B

Zur intravenösen Behandlung z. B. im Rahmen der Ketoazidose oder bei chirurgischen Eingriffen können sowohl Normalinsulin wie auch kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden, wobei aus Kostengründen dem Normalinsulin der Vorzug gegeben wird [Danne 2018 EK IV].

5.3 Kombinationsinsuline

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

5.4 Kurzwirksame Insuline und Insulinanaloga

Empfehlung	Empfehlungsgrad
5-3 Ultraschnellwirksame sowie schnellwirksame Insulinanaloga und kurzwirksames Humaninsulin zeigen bei Kindern Unterschiede bezüglich Wirkungsbeginn und Wirkdauer und sollten je nach Situation zur prandialen Substitution bei Kindern und Jugendlichen flexibel bei der intensivierten Insulintherapie verwendet werden. [Bode 2019 EK Ib; Danne 2003 EK Ib; Danne 2007 EK IIa; Wadwa 2023 EK Ib]	B

Empfehlung	Empfehlungs-grad
Evidenz basiert (starker Konsens)	
5-4 In der Insulinpumpentherapie sollten ultraschnellwirksame oder schnellwirksame Insulinanaloge verwendet werden. Die jeweiligen Zulassungsbeschränkungen für verschiedene Pumpenmodelle sind zu beachten. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

Für den prandialen Insulinbedarf können sowohl ultraschnell- und schnellwirksame Insulinanaloge als auch Humaninsulin eingesetzt werden. Ziel der intensivierten Insulintherapie ist die Imitation der physiologischen Insulinsekretion, sodass in allen Altersgruppen präprandiale Insulingaben angestrebt werden sollten. Bei Kleinkindern kann eine postprandiale Verabreichung von Insulin erwogen werden. Dabei ist zu beachten, dass die Glukosewerte bei postprandialer Gabe im Vergleich zu präprandialer Gabe erhöht sein können [Danne et al. 2003 EK Ib; Danne et al. 2007; Deeb et al. 2001 EK Ib; Philotheou et al. 2011 EK]. Für das Kindes- und Jugendalter stehen seit 2019 und 2023 zwei ultraschnelle Insulinanaloge zur Verfügung. Faster Insulin aspart ist eine durch Zugabe der Hilfsstoffe Niacinamid und L-Arginin weiterentwickelte Formulierung von Insulin aspart, die eine Beschleunigung des Wirkeintritts erzielen. Unter Durchführung einer ICT und präprandialen Insulingaben wurde in der pädiatrischen Zulassungsstudie im Vergleich zu Insulin aspart eine statistisch signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes, eine signifikante Verbesserung der postprandialen Glukosewerte ohne eine Zunahme von Hypoglykämien beobachtet [Bode 2019 EK Ib]. Für die Verwendung in Insulinpumpen liegen nur die Ergebnisse einer großen Erwachsenenstudie vor. Obwohl diese ebenfalls darauf hindeuten, dass Faster aspart besonders für die postprandiale Glukosekontrolle von Vorteil ist, ließ sich keine Verbesserung des HbA1c-Wertes nachweisen [Klonoff 2019 EK Ib]. Auch Insulin lispro wurde durch die Zusätze von Citrat und Trepstinil zu einem ultraschnellwirksamen Prandialinsulin weiterentwickelt und ist seit 2023 auch für Kinder und Jugendliche auf dem deutschen Markt als Ultra rapid lispro verfügbar. In der pädiatrischen Zulassungsstudie zeigte sich unter Durchführung einer ICT bei präprandialen Gaben von Ultra rapid lispro im Vergleich zu Insulin lispro ebenfalls eine signifikante Reduktion der postprandialen Glukosewerte mit einer vergleichbaren Hypoglykämierate [Wadwa 2023 EK Ib]. In einer Erwachsenenstudie wurde in einer Subgruppenanalyse von kontinuierlichen Glukosewerten eine Zunahme der Zeit im Zielbereich um 44 Minuten am Tag im Vergleich zu Insulin lispro beobachtet [Malecki 2020 EK Ib]. Bei Erwachsenen mit Insulinpumpentherapie konnten unter der Verwendung von Ultra rapid lispro ebenfalls niedrigere postprandiale Glukosewerte und auch weniger Hypoglykämien nachgewiesen werden [Warren 2021 EK Ib]. Sowohl in den Kinder- und Jugendstudien als auch den Erwachsenenstudien traten im Vergleich zu Insulin lispro häufiger Reaktionen an den Injektions- bzw. Infusionsstelle auf [Wadwa 2023 EK Ib; Warren 2021 EK Ib]. Eine HbA1c-Wert Verbesserung wurde in keiner der aufgeführten Studien erzielt.

Für das ultraschnelle inhalative technosphere Insulin Affrezza® gibt es derzeit keine Zulassung in Europa, wobei pädiatrische Studien derzeit durchgeführt werden [Kaiserman 2022 EK IIa].

Die vorliegenden Studien zum Vergleich des Nutzens von Normalinsulin und (ultra)kurzwirksamen Insulinanaloga ermöglichen keine Bewertung langfristiger Ergebnisparameter (Morbidität, Mortalität). Auch im Hinblick auf den HbA1c-Wert liegt bisher keine konsistente Evidenz für eine Verbesserung desselben für das Kindesalter vor. In einer deutschen Querschnittstudie basierend auf den Rezeptverordnungen von 22.512 Kindern und Jugendlichen kamen in allen Altersgruppen vornehmlich schnellwirksame Insulinanaloga zum Einsatz [van den Boom 2022, EK III]. Sie bieten den größtmöglichen Zugewinn an Flexibilität für das Leben mit Diabetes. Für die schnellen Insulinanaloga Insulin aspart und Insulin lispro sind mittlerweile auch für das Kindes- und Jugendalter Biosimilarprodukte verordnungsfähig, wenngleich es keine gesonderten Studien für diese Altersgruppen gibt. In den Erwachsenenstudien zeigte sich gegenüber den Originalinsulinen eine vergleichbare Pharmakokinetik sowie vergleichbare Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile [Garg 2017 EK Ib; Garg 2020 EK Ib]. Bei Kindern und Jugendlichen mit Lipoatrophien zeigten sich unter Verwendung des zinkfreien Insulin glulisin in einer kleinen randomisiert kontrollierten Kohorte diese Areale rückläufig [Kordonouri 2020 EK Ib]. Für den Einsatz in Insulinpumpen kann es sowohl für Insulin glulisin, Faster Insulin aspart, Ultra rapid lispro, als auch für die Biosimilarinsuline zu deutlichen Einschränkungen seitens der Hersteller kommen. Nach Vorgabe der Kassenärztlichen Vereinigung muss gegenwärtig jedoch eine Biosimilarquote von 27% erfüllt werden. Dies stellt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Nutzungsgrades an Insulinpumpen in der Pädiatrie eine große Herausforderung dar.

5.5 Langwirksames Insulin und langwirksame Insulinanaloga

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>5-5</p> <p>Sowohl NPH-Insulin als auch langwirksame Insulinanaloga der ersten und zweiten Generation können zur basalen Insulinsubstitution bei Kindern und Jugendlichen bei intensivierter Insulintherapie individuell eingesetzt werden.</p> <p>[Chase 2008 EK Ib; Danne 2013 EK Ib; Danne 2020 EK Ib; Hemmingsen 2021 EK Ia; Liu 2016 EK Ib; Robertson 2007 EK Ib; Schober 2001 EK Ib; Thalange 2013 EK Ib; Urakami 2017 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>0</p>

Für die Substitution des basalen Insulinbedarfs stehen zurzeit das mittellang wirkende Insulin Neutral Protamine Hagedorn (NPH)-Insulin und lang wirkende Insulinanaloga (erste Generation: Insulin Glargin (U100), Insulin Detemir (U100), zweite Generation: Insulin Degludec (U100), Insulin Glargin U300) zur Verfügung. Bei den Insulinanaloga Glargin, Detemir und Degludec sind die Altersgrenzen der Zulassung zu beachten.

NPH-Insulin muss vor der s.c. Injektion adequat gemischt werden, um ein reproduzierbares Wirkprofil zu erreichen [Lucidi 2015 EK Ib]. Pädiatrische pharmakokinetische Untersuchungen

ergaben eine geringere Variabilität der Insulinkonzentration nach Injektion von Detemir gegenüber NPH-Insulin [Danne 2003 EK Ib] oder Glargin [Danne 2008 EK Ib]. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Degludec zeigten sich bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen [Biester 2014 EK IIa].

Die Gabe des langwirksamen Insulinanalogons Glargin bei Kindern zeigte in pädiatrischen Studien (drei randomisierte kontrollierte Studien, acht Beobachtungsstudien) keine Verbesserung des HbA1c-Wertes [Chase 2008 EK Ib; Liu 2016 EK Ib; Schober 2001 EK Ib; Thisted 2006 EK III], aber einen Trend zu niedrigeren Hypoglykämieraten [Liu 2016 EK Ib; Thisted 2006 EK III] und einen Trend zu größerer Therapiezufriedenheit gegenüber NPH-Insulin [Thisted 2006 EK III]. Eine Studie bei Kindern zwischen ein und sechs Jahren zeigte ein vergleichbare Hypoglykämierate unter Glargin und NPH-Insulin [Danne 2013 EK Ib]. Zwischen Glargin U100 und Glargin U300 waren keine relevanten Unterschiede in Bezug auf HbA1c-Werte und Hypoglykämieraten nachweisbar [Danne 2020 EK Ib]. Die Gabe von Detemir gegenüber NPH-Insulin zeigte in einer Studie ebenfalls keine signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes, aber eine niedrigere Rate symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien und einen besseren Gewichtsverlauf [Robertson 2007 EK Ib]. Zwei Studien, in denen Detemir mit Degludec verglichen wurden, zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der HbA1c-Werte und der Hypoglykämieraten bei Kindern und Jugendlichen [Battelino 2018 EK Ib; Thalange 2015 EK Ib], wobei eine Studie eine niedrigere Rate von Hyperglykämien und Ketose zeigte [Thalange 2019 EK Ib]. Eine kleine Studie (18 Kinder und Jugendliche) im Cross-over-Design fand im Vergleich zwischen Glargin und Degludec keine Unterschiede hinsichtlich der HbA1c-Werte und der Gesamt-Hypoglykämierate, jedoch weniger nächtliche Hypoglykämien unter Degludec [Urakami 2017 EK Ib]. Für das Insulinanalogon Glargin sind zwei Biosimilarprodukte für Kinder und Jugendliche verfügbar und zugelassen, gesonderte Studien für diese Altersgruppen gibt es nicht. Die Altersgrenzen der Zulassung sind auch hier zu beachten.

Zusammenfassend gibt es nur sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien und wenige Beobachtungsstudien, die NPH-Insulin und die langwirksamen Insulinanaloga Glargin, Detemir und Degludec bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes gegeneinander vergleichen. In einer Metaanalyse, in die Studien mit Kindern, Jugendliche und Erwachsenen aufgenommen wurden, war kein Unterschied hinsichtlich der HbA1c-Werte erkennbar [Holmes 2019 EK Ia]. Im Cochrane Systematic Review von 2021 mit der Fragestellung, welche Vorteile die verschiedenen langwirksamen Insuline und Insulinanaloga in Bezug auf HbA1c, Hypoglykämien, diabetesbedingte Komplikationen und Lebensqualität bei Diabetes mellitus Typ 1 haben, wurden acht pädiatrische randomisierte kontrollierte Studien (bei insgesamt 26 Studien) aufgenommen [Hemmingsen 2021 EK Ia]: Insulin Detemir zeigte im Vergleich mit NPH-Insulin ein niedrigeres Risiko für schwere Hypoglykämien mit moderater Evidenz und mit Hinweisen auf Inkonsistenz. Weder Insulin Detemir noch Insulin Glargin zeigten im Vergleich mit NPH-Insulin einen Vorteil in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien. Vergleichende Studien mit Insulin Degludec und NPH-Insulin gab es nicht. Für alle anderen untersuchten Endpunkte waren bei den Vergleichen zwischen den langwirksamen Insulinanaloga weder Vor- noch Nachteile nachweisbar. Für keinen der untersuchten Endpunkte war eine Differenz zwischen Erwachsenen und Kinder und Jugendlichen erkennbar [Hemmingsen 2021 EK Ia].

5.6 Adjunktive Therapie mit Metformin, SGLT2-Inhibitoren und anderen Medikamenten

Empfehlung	Empfehlungsgrad
5-6 Adjunktive medikamentöse, blutzuckersenkende Therapien, wie Metformin oder SGLT-2-Hemmer, sollten bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter in der Regel nicht empfohlen werden. [Libman 2015 EK Ib; Liu 2020 EK Ia] Evidenz basiert (starker Konsens)	B

Eine Insulintherapie ist für Menschen mit Typ-1-Diabetes unverzichtbar, doch ist das Erreichen der Stoffwechselziele mit Insulin allein oftmals schwierig. Darüber hinaus geht die Insulintherapie häufig mit einer unerwünschten Gewichtszunahme einher, die zu einer Insulinresistenz führen kann. Die Insulintherapie wirkt auch nicht gegen andere pathophysiologische Störungen, wie z. B. die Dysfunktion der α -Zellen, und schützt die Betroffenen nicht vollständig vor einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder andere Komplikationen. Adjunktive Therapien zielen darauf ab, die Insulintherapie zu ergänzen, indem sie einige dieser wichtigen unerreichten Behandlungsziele angehen. Bislang sind zwar mehrere Medikamente als adjunktive Therapien für Erwachsene zugelassen, aber die Nachweise für ihre Wirksamkeit auf andere klinisch relevante Ergebnisse über den Blutzuckerspiegel hinaus, wie Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen, sind begrenzt. Wegen der geringen Anzahl aussagekräftiger Studien besonders bei pädiatrischen Patienten ist es nicht möglich, eine allgemeine Empfehlung für ihren Einsatz auszusprechen, aber sie können im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Bevor diese Medikamente erwogen werden, sollte jedoch die Insulintherapie optimiert werden.

5.6.1 Metformin

Metformin wurde in zahlreichen kleinen Studien bei Menschen mit Typ-1-Diabetes untersucht, in der Hoffnung, dass seine insulinsensibilisierenden Eigenschaften die Blutzuckereinstellung verbessern und/oder das kardiovaskuläre Risiko verringern würden [Liu 2020 EK Ia; Snaith 2020 EK IV]. Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (Alter meist > 12 Jahre) zeigen die Studien heterogene Effekte in Bezug auf HbA1c, Insulindosis, BMI SDS und metabolische Parameter. In den meisten Studien, in denen Metformin über 3 bis 12 Monate gegeben wurde, zeigte sich keine Verbesserung des HbA1c [Bjornstad 2018 EK Ib; Libman 2015 EK Ib; Nadeau 2015 EK Ib; Nwosu 2015 EK Ib; Yang 2020 EK Ib], nur in drei Studien verbesserte sich der HbA1c nach 3 Monaten [Anderson 2017 EK Ib; Hamilton 2003 EK Ib; Särnblad 2003 EK Ib]. Eine Metaanalyse aus fünf Studien zeigte einen um im Mittel 0,37% niedrigeren HbA1c unter Metformin [Liu 2016 EK Ia], eine andere Metaanalyse aus sechs Studien (fünf Studien identisch zu obiger Metaanalyse) zeigte keine Verbesserung des HbA1c [Al Khalifah 2017 EK Ia]. Die bisher größte Studie untersuchte die Anwendung von Metformin bei 428 Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes, die drei Jahre lang behandelt wurden. Der primäre Endpunkt waren Veränderungen der mittleren Karotis-Intima-Media-Dicke, einem Marker für das Risiko von

Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Studie ergab keinen Unterschied im primären Endpunkt, minimale und nicht anhaltende Auswirkungen auf den HbA1c-Wert, minimale Auswirkungen auf das Gewicht (Reduktion um 1 kg) und keine Veränderung der täglichen Gesamtinsulindosis [Petrie 2017 EK Ib]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020, in die neun Studien mit Kindern, Jugendlichen und zehn Studien mit Erwachsenen eingeschlossen wurden, zeigte sich eine leichte Verbesserung des HbA1c um im Mittel 0,26%, wobei die Subgruppenanalyse zeigte, dass der signifikant geringere HbA1c primär nach 3 Monaten erkennbar war und nach einer länger als dreimonatigen Behandlungsdauer lediglich ein Trend zu einem geringeren HbA1c zu sehen war [Liu 2020 EK Ia]. In Hinblick auf die Insulindosis zeigten zwei Metaanalysen, dass die Insulindosis bei Metformintherapie um 0,11 bzw. 0,15 E/kg/Tag niedriger war [Al Khalifah 2017 EK Ia; Liu 2016 EK Ia]. In einer Metaanalyse lag der BMI SDS unter Metformin um im Mittel -0,11 niedriger als unter Placebo [Al Khalifah 2017 EK Ia]. Als Nachteile zeigten sich unter Metformintherapie in den meisten Studien signifikant häufiger gastrointestinale Beschwerden [Al Khalifah 2017 EK Ia; Liu 2016 EK Ia]. In Hinblick auf Hypoglykämie und das Vorkommen von diabetischen Ketoazidosen sind die Ergebnisse der Studien uneinheitlich [Al Khalifah 2017 EK Ia; Liu 2016 EK Ia]. Insgesamt kann bei klinisch nicht bedeutsamen und widersprüchlichen Effekten derzeit keine Empfehlung für den Einsatz von Metformin bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes gegeben werden. Insbesondere kann die zusätzliche Behandlung mit Metformin nicht für das alleinige Therapieziel Verbesserung des HbA1c empfohlen werden [Al Khalifah 2017 EK Ia]. Der Zulassungsstatus von Metformin (keine Zulassung für die Indikation Typ-1-Diabetes) ist zu beachten.

5.6.2 SGLT2-Inhibitoren

In mehreren Phase-III-Programmen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes führte der Einsatz von SGLT-1- oder SGLT-1/2-Inhibitoren zu einer Senkung des HbA1c-Wertes, einer Verbesserung der TIR, einer Verringerung des Körpergewichts und einer Verbesserung des Blutdrucks [Snaith 2020 EK IV]. Explorative Studien bei Adoleszenten belegten die Effektivität der Kombination von Dapagliflozin auch bei Adoleszenten [Biester 2017 EK IIb; Biester 2021 EK IIb]. Eine erhöhte DKA-Rate führte jedoch zur Ablehnung der Marktzulassung für Typ-1-Diabetes durch die FDA, während die Europäische Arzneimittelagentur niedrig dosiertes Dapagliflozin (5 mg) und Sotagliflozin (200 mg) für Patienten mit einem BMI von $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ zugelassen hat [Taylor 2019 EK IV]. Es gibt zwar keine Strategien zur Risikominderung, die das DKA-Risiko nachweislich senken, aber in einer Konsenserklärung zu SGLT2-Hemmern und DKA werden eine sorgfältige Patientenauswahl, eine angemessene Anpassung der Insulindosis zur Vermeidung einer Insulinopenie, der Beginn mit einer niedrigen Dosis von SGLT2-Hemmern und regelmäßige Ketonmessungen mit sofortigen Maßnahmen bei erhöhten Werten als sinnvolle Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung einer DKA empfohlen [Danne 2019 EK IV]. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes wurde eine Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse, vor allem durch eine Verringerung der kongestiven Herzinsuffizienz, und eine Verbesserung der Nierenergebnisse festgestellt, aber es gibt nur wenige Daten über die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Menschen mit Typ-1-Diabetes [Groop 2020 EK IIb; Zelniker 2019 EK IV]. Zunehmend zeigen Daten zu SGLT2-Inhibitoren jedoch auch Vorteile für Nieren- und Herzinsuffizienz bei Menschen ohne Diabetes, was darauf hindeutet, dass auch Menschen mit Typ-1-Diabetes und diesen Begleiterkrankungen davon profitieren könnten. Die Zulassung von Dapagliflozin für die Indikation Typ-1-Diabetes wurde Ende 2021 zurückgezogen [Czupryniak 2022 EK IV].

6 Diabetes und Technologie

6.1 Digitale Insulinpens

Die Anwendung von digitalen Insulinpens bei einer ICT ist in den letzten Jahren im Kindes- und Jugendalter möglich geworden. Im Gegensatz zu den bisherigen Insulinpens können bei digitalen Insulinpens die Menge und die Zeit des abgegebenen Insulins gespeichert und digital an eine Software oder App weitergeleitet werden. Dadurch ist eine Dokumentation der Insulingaben zur Anpassung von Therapieparametern und Nutzung von Bolusrechnern in Kombination mit Daten zu Glukoseverläufen möglich. Auch die Beurteilung von Therapieadhärenz ist erleichtert. Für die Familien und Kinder/Jugendliche selbst kann die Einhaltung von regelmäßigen und zeitgerechten Bolusgaben erleichtert werden, z. B. durch Erinnerungsfunktionen, wenn kein Bolus zu festgelegten Zeiten abgegeben wurde.

Bisher gibt es noch keine ausreichenden Studien zum Einsatz von digitalen Insulinpens und deren Einfluss auf die glykämische Kontrolle, insbesondere keine RCTs. Allerdings zeigen verschiedene Studien eine deutliche Verringerung der Patientenbelastung und Erhöhung der Therapieadhärenz [Heinemann 2022 EK III].

Weniger ausgelassene Bolusgaben und eine resultierende höhere Zeit im Zielbereich (TIR) wurde in einer Studie in Schweden nachgewiesen [Adolfsson 2020 EK IIb]. Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass der glykämische Verlauf insbesondere nach den Mahlzeiten durch die Nutzung von digitalen Insulinpens positiv beeinflusst wurde in Abhängigkeit vom Abstand der Insulingaben zu den Mahlzeiten und der Häufigkeit von ausgelassenen Bolusgaben [Toschi 2020 EK IIb]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Vermeidung von ausgelassenen oder verspäteten Insulingaben eine große Hürde bei Patienten mit Insulintherapie sind [Edwards 2022 EK IIb; Munshi 2019 EK IIa; Robinson 2021 EK Ia].

In einer prospektiven Studie pädiatrischer Patienten mit Typ-1 Diabetes konnte eine Verringerung von Hypoglykämien und der Zeit unterhalb des Zielbereichs (TBR) bei der Verwendung von digitalen Insulinpens gezeigt werden [Adolfsson 2022 EK IIb].

Digitale Insulinpens können im Rahmen einer ICT-Therapie von allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes genutzt werden [Adolfsson 2022 EK IIb; Adolfsson 2020 EK IIb; Toschi 2020 EK IIb].

6.2 Insulinpumpentherapie

Die Anwendung von Insulinpumpen ist in allen Altersgruppen in den letzten Jahren angestiegen [Schöttler 2020]. Bei Kleinkindern < 6 Jahren und Schulkindern < 14 Jahren gilt sie als Standardtherapie [van den Boom 2019 EK III]. Metanalysen und systemische Reviews zeigen, dass die Insulinpumpentherapie in allen Altersgruppen im Vergleich zur ICT-Therapie eine geringe und in Einzelstudien signifikante HbA1c-Verbesserung erzielt [Dos Santos 2021 EK Ia; Qin 2018 EK Ia]. Andere glykämische und gesundheitsbezogene Parameter (HRQoL) zeigen sowohl in randomisierten (RCT) als auch in nicht-randomisierten Studien (NRS) im Langzeitverlauf keine eindeutigen Unterschiede, zu Beginn ist eine signifikante Verbesserung der QoL-Parameter nachweisbar [Rosner 2019 EK Ia]. In den verschiedenen Studien gibt es eine zu große Heterogenität bei den verwendeten QoL-Bewertungsinstrumenten, so dass eine effektive Metaanalyse erschwert ist. In einer großen, jedoch nicht randomisierten Studie konnte

unter Insulinpumpentherapie ein reduziertes Risiko für schwere Hypoglykämien und diabetische Ketoazidose sowie eine verbesserte Stoffwechseleinstellung im Vergleich zur ICT-Therapie festgestellt werden [Karges 2017 EK IIb].

Eine Insulinpumpentherapie (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion) soll allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes so früh wie möglich nach Manifestation angeboten werden. Der frühe Beginn einer Insulinpumpentherapie ist mit signifikant niedrigeren HbA1c-Werten, einem höheren Anteil von Kindern und Jugendlichen, die das HbA1c-Ziel von < 7,5% erreichen, niedrigeren Raten eines hypoglykämischen Komas und Hospitalisation, niedrigerem systolischen Blutdruck- und höheren HDL-Cholesterin-Werten verbunden. Außerdem ist ein früher Pumpen-Therapiebeginn assoziiert mit einer geringeren Abbruchrate dieser Therapieform. [Kamrath 2021 EK IIb].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>6-1</p> <p>Eine Insulinpumpentherapie soll allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes direkt nach Manifestation oder mit ICT-Therapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern / Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden. Die Möglichkeit zur Erweiterung zum AID-System muss gegeben sein.</p> <p>[Dos Santos 2021 EK Ia; Kamrath 2021 EK IIb; Qin 2018 EK Ia; Rosner 2019 EK Ia]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

Um signifikant Hypoglykämien, besonders schwere, zu reduzieren bzw. zu vermeiden ist eine Kombination mit einem CGM-System mit prädiktiver Insulinabschaltung (PLGS) erforderlich. Um andere glykämische Faktoren wie Zeit im Zielbereich (TiR), Glukosevariabilität, verschiedene Levels der Hyperglykämien zu verbessern, ist eine sensorintegrierte Pumpentherapie im Sinne eines erweiterten AID-Systems zu empfehlen.

6.3 Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)

Seit 2015 ist die Anwendung der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM = continuous glucose monitoring) in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes in allen Altersgruppen, besonders aber bei den Kleinkindern, sprunghaft angestiegen [van den Boom 2019 EK III]. Dies ist bedingt durch die Erstattungsfähigkeit der CGM-Systeme. CGM wird im Kindes- und Jugendalter vermehrt in Kombination mit einer Insulinpumpe angewendet im Sinne einer sensorunterstützten oder sensorintegrierten Pumpentherapie (SuP, SiP).

CGM hat entscheidend das Management des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen verändert. Ein systematischer Review aller bisherigen randomisierten, kontrollierten Studien zeigt, dass CGM in Kombination mit automatischer Insulinabschaltung Hypoglykämien verhindert, Hypoglykämie-Angst reduziert und die QoL verbessert, zusammen mit Steigerung der TiR und verbesserten HbA1c-Werten [Ridder 2019 EK Ia]. Die HbA1c-Reduktion ist am stärksten bei Kindern und Jugendlichen mit initial höheren HbA1c-Werten, gut eingestellte Patienten verbessern sich durch erhöhte Zeiten in der TiR und weniger Hypoglykämien. TiR erhöht sich

deutlich bei Anwendung von CGM-Systemen. Eine erfolgreiche Anwendung dieser Systeme ist abhängig von einer adäquaten Schulung, der Fähigkeit und Motivation im Umgang mit den neuen Technologien.

CGM kann bei kontinuierlicher Anwendung Hyperglykämien signifikant reduzieren. Die HbA1c-Veränderungen sind initial am größten, aber auch anhaltend. Die Unterschiede im HbA1c sind abhängig vom HbA1c bei Beginn [Evans 2020 EK Ia]

CGM verbessert die Stoffwechseleinstellung (HbA1c) bei Kindern und Jugendliche mit Typ-1 Diabetes, auch im Langzeitverlauf (7 Jahre), besonders wenn CGM innerhalb des ersten Jahres nach Diabetes-Manifestation gestartet wird (Champakanath et al. 2022 EK IIa). Wesentliche Verbesserungen in der CGM-Technologie haben zu größerer Genauigkeit, Nutzen und Anwendbarkeit der verschiedenen rt-CGM-Systeme ohne bestätigende Blutglukosemessung geführt. Im Vergleich zur ersten großen JDRF-CGM-Studie von 2008 nutzen auch Jugendliche und junge Erwachsene CGM häufiger mit geringer, statistisch signifikanter HbA1c-Verbesserung [Laffel 2020 EK Ib]. Aktuell werden nur noch real-time-CGM, kurz rt-CGM-Systeme bei Kindern und Jugendlichen verwendet.

In einer aktuellen DPV-Auswertung an über 32 000 Menschen mit Typ-1 Diabetes (Alter 1,5 – 25 Jahren) konnte signifikant gezeigt werden, dass eine CGM-Anwendung schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen in Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle reduzieren kann [Karges 2023 EK III].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>6-2</p> <p>CGM soll allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes und ICT- oder Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern / Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden. Die Auswahl des CGM-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten erfolgen. Die Erweiterung zum AID-System muss gegeben sein.</p> <p>[Champakanath 2022 EK IIa; Evans 2020 EK Ia; Laffel 2020 EK Ib; Ridder 2019 EK Ia]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

6.4 Sensorunterstützte bzw. sensorintegrierte Insulintherapie

Für den Einsatz von CGM-Systemen in Kombination mit der bisherigen Insulin-/Pumpentherapie gibt es verschiedene Möglichkeiten:

- Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP, SAP = sensor augmented pump therapy): Insulinpumpe und CGM-System
- Sensorunterstützte Insulintherapie (SuT): intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT) mit Pens oder digitalen Insulinpens und CGM-System
- Sensorintegrierte Pumpentherapie (SiP): Insulinpumpe, die von einem CGM-System gesteuert wird

CGM kann die bisherige intensivierte Insulintherapie (ICT/Pumpe) „unterstützen“, also das bisherige Diabetes-Management durch Trendanzeige und Alarmmeldungen erleichtern und ergänzen, aber auch durch Interaktion beider Systeme („Integration“) therapeutisch erweitern. Aktuelle Pumpenmodelle unterbrechen die Insulininfusion bereits dann, wenn eine Hypoglykämie vorausberechnet in einem gewissen Zeitraum eintreten wird (Vorausberechnete Insulinabschaltung, Predictive Low-Glucose-Suspend, PLGS). Dadurch können nachweislich besonders nachts Hypoglykämien verhindert und die Patienten vor schweren Hypoglykämien geschützt werden, sowie vor allem Eltern von Kleinkindern eine ganz entscheidende Erleichterung und Beruhigung gegeben werden.

Stärkere CGM-Nutzung ist mit einer verbesserten glykämischen Kontrolle nach 6 Monaten verbunden.

PLGS vermindert milde bis moderate Hypoglykämien, sowohl tagsüber als auch nachts ohne Zunahme von Hyperglykämien oder Ketoazidosen. In einem systematischen Review und Metaanalyse konnte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes gezeigt werden, dass PLGS milde bis moderate Hypoglykämien (< 70 mg/dl, $< 3,9$ mmol/l) um 17,4 min/d tagsüber und nächtliche Hypoglykämien (< 70 mg/dl, $< 3,9$ mmol/l) um 26,3 min/d reduziert [Alotaibi 2020 EK Ia]. In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie konnte signifikant die Anzahl von Hypoglykämien (< 65 mg/dl, $3,6$ mmol/l) gesenkt werden. Jedoch kam es zu einem signifikanten Anstieg der Zeit mit Glukosewerten > 140 mg/dl, $7,8$ mmol/l [Battelino 2017 EK Ib].

Der PLGS-Algorithmus ist Voraussetzung für eine sichere und effektive Anwendung der AID-Systeme. In einer internationalen Closed-Loop-Studie konnte gezeigt werden, dass die Zeit mit Glukosewerten < 70 mg/dl, $< 3,9$ mmol/l und < 54 mg/dl, $< 3,0$ mmol/l signifikant reduziert werden konnte [Brown 2019 EK Ib].

6.5 Automated insulin delivery (AID)-Systeme / Closed-Loop (CL)-Systeme

CGM-Systeme haben inzwischen eine so hohe Messqualität erreicht, dass automatisierte therapeutische Entscheidungen und eine bedarfsgerechte automatisierte Insulinzufuhr möglich geworden sind. Dazu werden CGM und Insulinpumpen zu einem AID-System zusammengeführt. Ein Algorithmus errechnet dabei kontinuierlich aus den gemessenen Glukosewerten unter Berücksichtigung individueller Nutzerdaten die Insulindosis. Die Insulinpumpe gibt in kurzen Minutenabständen die errechnete Insulindosis ab, die nötig ist, einen vorgegebenen Zielwert bzw. Zielkorridor zu erreichen und zu halten, bzw. schaltet sich temporär ab. AID-Systeme werden auch Hybrid Closed-Loop-Systeme (HCL) genannt. Dabei bezeichnet der Begriff „Hybrid“ die automatische adaptive Zufuhr des nahrungsunabhängigen, basalen Insulinanteils und die weiter notwendige manuelle Abgabe des Insulinbolus zu den Mahlzeiten.

Allen Kindern und Jugendlichen soll ein AID-System angeboten werden, wenn sie selbst oder ihre Eltern /Betreuer ein solches System sicher bedienen können und die Voraussetzungen dafür vorhanden sind [Draznin 2022 EK IV].

Die Anwendung eines AID-Systems führt bei Kindern von 6-13 Jahren im Vergleich zur sensorunterstützten Insulinpumpentherapie (SAP) zu einer signifikanten Verbesserung der Zeit im Zielbereich (Time in Range) über 28 Wochen [Kanapka 2021 EK IIa]. Diese erhebliche Verbesserung der TIR tritt am ersten Tag der Anwendung des AID-System auf. Zusätzlich reduziert sich die Zeit im hypoglykämischen Bereich (< 70 mg/dl, $< 3,9$ mmol/l) weiter signifikant.

Im Vergleich zu sensorunterstützte Insulinpumpentherapie verbessert die Therapie mit einem AID-System auch bei jungen Kindern (2-6 jährige) mit Typ-1 Diabetes über einen Zeitraum von 16 Wochen die Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Reduktion um 0,4%, 8,7% mehr Zeit im Zielbereich von 70-180 mg%, 3,9-10 mmol/l, entsprechend 125 Minuten am Tag und 8,5% weniger im hyperglykämischen Bereich > 180 mg/dl, > 10 mmol/l, [Ware 2022 EK Ib]. In der Gruppe der Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter 17 Jahre) zeigt eine randomisierte Studie über 6 Monate, dass die Anwendung eines AID-Systems im Vergleich zu einer SAP-Therapie eine signifikante Zunahme der TIR und eine HbA1c-Verbesserung erbringt [Is-ganaitis 2021 EK Ib]. Bemerkenswert ist, dass die größten Unterschiede in der TIR zwischen den beiden Gruppen zugunsten der AID-Systeme in der Nacht zwischen 01.00 und 08.00 Uhr sind. Beim Vergleich von 3 verschiedenen CSII-Systemen (Nicht-automatische Insulinpumpen, PLGS- und Hybrid-Closed-Loop-Systemen) zeigten die Kinder und Jugendlichen mit HCL-Systemen im Langzeitverlauf signifikant verbesserte Glukosewerte (verbesserte Zeit im Zielbereich, eine geringere Glukosevariabilität und geringere hyperglykämische Glukosewerte > 250 mg/dl = 13,9 mmol/l, [Bombaci 2022 EK IIa].

Ein systematischer Review und Metanalyse zeigt, dass besonders Kinder und Jugendliche mit einem AID-System auch im Sport oder bei gesteigerter Aktivität deutlich mehr Zeit im TIR im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie erzielen [Eckstein 2021 EK Ia].

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

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

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

In den letzten Jahren ist es im Management des Typ-1 Diabetes zu einem erfolgreichen Übergang von Closed-Loop-Systemen von der Forschung in die klinische Praxis gekommen. Zukünftige Systeme werden von verbesserten individuellen Komponenten, noch genaueren CGM-Systemen mit längerer Tragezeit und kleineren Insulinpumpen sowie benutzerfreundlicherer Steuerung via Smartphone oder Smartwatch profitieren. Interoperabilität und verbessertes Datenmanagement werden zu mehr Flexibilität und individuelleren Therapieformen führen. Sogenannte bihormonelle Closed-Loop Systeme (Insulin und Glukagon) befinden sich in der klinischen Erprobung.

In Registerstudien wurde deutlich, dass der Zugang zu diesen Therapieoptionen (CSII, SuP und AID) nicht für alle Menschen mit Diabetes gleich ist. Sozio-ökonomische, kulturelle und

sprachliche Barrieren sowie ein Migrationshintergrund sind häufig Gründe, dass moderne Therapieoptionen nicht eingesetzt werden. Dies sollte in Zukunft verbessert werden [Addala 2021 EK Ib; Auzanneau 2021 EK Ib; Mönkemöller 2019 EK Ib].

In ersten aktuellen internationalen Konsensusempfehlungen wird ausführlich auf die klinische Bedeutung der AID-Systeme für Menschen mit Typ-1 Diabetes hingewiesen, auf die Wichtigkeit der optimalen Schulung und Anwendung sowie die finanziellen Übernahme durch die Kostenträger [Phillip 2023].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>6-3</p> <p>Ein AID-System sollte allen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1 Diabetes und Insulinpumpentherapie angeboten werden, wenn sie oder ihre Eltern/Betreuer in der Lage sind, diese Therapieform sicher anzuwenden.</p> <p>Die Auswahl des AID-Systems soll individuell, nach den Erfordernissen und den Umständen des jeweiligen Patienten und nach den aktuellen Zulassungen erfolgen.</p> <p>[Isganaitis 2021 EK Ib; Kanapka 2021 EK IIa; Ware 2022 EK Ib]</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	<p>B</p> <p>A</p>

7 Therapieziele und Parameter

7.1 Allgemeine Ziele

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-1 Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sollen von einem kinderdiabetologisch erfahrenen Team (Kinder- und Jugendärzte mit der Zusatzanerkennung Diabetologie oder Kinder- und Jugendärzte mit der Weiterbildung Kinderendokrinologie und -Diabetologie bzw. Kinder- und Jugendärzte „Diabetolog/in DDG“, Diabetesberater/-innen, Diätassistent/-innen bzw. Ernährungsfachkräfte sowie geschulte Psychologen und diabetologisch erfahrene Sozialarbeiter) betreut werden. Expertenkonsens (Konsens)	A

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

Der junge Mensch mit Diabetes und dessen unmittelbares Umfeld sollen im Zentrum des Behandlungsteams stehen und auf dessen Bedürfnisse und Erfordernisse eingegangen werden [Brorsson 2019].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-2 Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz der Familie und des Kindes/Adoleszenten in Abhängigkeit von dessen Alter und vorhandenen familiären Ressourcen im Umgang mit der Diabeteserkrankung sowie Selbständigkeit und Eigenverantwortung zu stärken (Empowerment). Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-3 Alle an der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Beteiligten sollen den Erhalt bestmöglicher Gesundheit, lebenslange Teilhabe und gute Lebensqualität des Kindes und seiner Familie zum Ziel haben. Expertenkonsens (starker Konsens)	A
7-4 Die Schulung und Beratung zur Behandlung des Typ-1-Diabetes durch das Behandlungsteam soll umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Moderne Insulintherapie (siehe Kapitel 5 Insulintherapie) • Individuelle Stoffwechselselbstkontrolle • altersadaptierte strukturierte Schulung (siehe Kapitel 11 Diabetes-schulung) • Gesundheitsfördernde Lebensweise, Ernährung und regelmäßige Bewegung • psychosoziale Betreuung der betroffenen Familie (siehe Kapitel 13 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen) Expertenkonsens (starker Konsens)	A

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

- Vermeidung akuter Stoffwechselentgleisungen, insbesondere schwere Hypoglykämie oder Ketoazidose bzw. diabetisches Koma (siehe Kapitel 8 Akutkomplikationen).
- Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium. Dies setzt eine Glukoseeinstellung voraus, die das Risiko von Folgeerkrankungen minimiert (s.u.) sowie die frühzeitige Diagnose und Therapie von zusätzlichen Risikofaktoren (Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas sowie Vermeidung von Rauchen) voraus (siehe Kapitel 14 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)).
- normale körperliche Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn), altersentsprechende Leistungsfähigkeit.
- Unbeeinträchtigte psychosoziale Entwicklung der Patient:innen
- Inklusion und Teilhabe in Kindergarten, Schule und Berufsausbildung
- soll durch den Diabetes und seine Therapie so wenig wie möglich beeinträchtigt werden

Dafür ist ein individuell angepasstes Therapiekonzept zu wählen, welches eine Abstimmung von Mahlzeiten und Insulingaben an den Tagesablauf und die psychosozialen Bedürfnisse des Kindes und Jugendlichen gewährleistet [Danne 2014 EK IV; Valenzuela 2006 EK IIb].

7.2 Individuelle Therapieziele

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-5 Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (HbA1c-Wert, Anteil TIR, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, u. a.). Expertenkonsens (Konsens)	A

7.2.1 Glykämische Kontrolle

Zielwerte der Glukosekontrolle für junge Menschen mit Diabetes sind notwendig, da eine optimale Glukoseeinstellung kurz- und langfristige Komplikationen reduziert [Nathan 2005; Reichard 1993]. Neben dem Schutz vor mikro- und makrovaskulären Komplikationen ist die negative Assoziation von Hypoglykämie und Hyperglykämie mit der Kognition und der Hirnstruktur in der Pädiatrie von besonderer Bedeutung [Nevo-Shenker 2021], insbesondere bei Kindern mit früher Manifestation eines Diabetes [Ferguson 2005]. Darüber hinaus sind die weitreichenden Auswirkungen von Diabetes auf die Gesundheitssysteme und die Gesundheitsökonomie ein wichtiger Faktor, um eine bessere Behandlung anzustreben [Auzanneau 2021; Tao 2010].

Diabetesregister haben gezeigt, dass sich der durchschnittliche HbA1c-Wert in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert hat, dennoch erreicht nur eine Minderheit der jungen Menschen die aktuellen Therapieziele [Bak 2021]. Die nachgewiesenen Verbesserungen können auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden, darunter die Art und Weise, wie Diabetesteam Therapieziele festlegen und kommunizieren, verbesserte Therapeutika (Insulinanaloga, CSII, CGM), gut geschultes und sachkundiges Personal und in jüngster Zeit der Einsatz automatischer Insulinabgabesysteme (AID). Dennoch stellen die sozialen Determinanten der Gesundheit, wie z. B. die Herkunft, nach wie vor erhebliche Hindernisse dar, die junge Menschen daran hindern, ihre Therapieziele zu erreichen, und dadurch auch gesundheitliche Ungleichheiten fördern [Addala 2021; Auzanneau 2021].

Die Festlegung von Therapiezielwerten gehört seit 20 Jahren zur Standardpraxis der Diabetesorganisationen, darunter ISPAD, die American Diabetes Association (ADA) und das National Institute of Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien, und wird regelmäßig aktualisiert, wenn sich die Erkenntnisse ändern [Redondo 2021]. Als beispielsweise verschiedene Interessengruppen unterschiedliche HbA1c-Zielwerte veröffentlichten und sich herausstellte, dass niedrigere HbA1c-Zielwerte die Rate schwerer Hypoglykämien nicht erhöhten, wurden schrittweise niedrigere Zielwerte festgelegt. Dies wird durch die Beobachtung belegt, dass eine Kombination aus der Festlegung eines niedrigeren HbA1c-Ziels und der Kohärenz zwischen den Teammitgliedern innerhalb der Zentren mit einem niedrigeren HbA1c-Wert in den Zentren einhergeht [Karges 2014; Maahs 2014 EK III; Swift 2010 EK III]. Es ist entscheidend, dass die Zielsetzung in Zusammenarbeit mit der Familie und dem medizinischen Personal erfolgt. Darüber hinaus werden prospektive Audits, die Teilnahme an Datenregistern und klinisches Benchmarking, einschließlich der Umsetzung von Qualitätsverbesserungen, mit allgemeinen Verbesserungen der glykämischen Ergebnisse in Verbindung gebracht [Samuelsson 2018].

Obwohl in der Vergangenheit ein niedriger HbA1c-Wert als Risikofaktor für schwere Hypoglykämien galt, wird dieser Zusammenhang bei der heutigen intensiven Behandlung nicht mehr beobachtet. So haben Datenregister gezeigt, dass die Gesamthäufigkeit schwerer Hypoglykämien gleichzeitig mit einem verbesserten Gesamt-HbA1c-Wert abnimmt [Karges 2014].

Der Zugang zu Diabetestechnologie, einschließlich CGM mit oder ohne Automatisierung der Insulinabgabe, kann dieses Risiko weiter verringern und gleichzeitig die angestrebte glykämischen Therapieziele erreichen [Tauschmann 2020].

Wird jedoch davon ausgegangen, dass die Festlegung strenger Glykämieziele insgesamt negative Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden hat (entweder für den jungen Menschen mit Diabetes und/oder seine Betreuer), wozu auch starke Ängste gehören können, die den langfristigen Nutzen einer Optimierung der Glukosewerte überwiegen, kann ein höheres Glykämieziel in Kombination mit Bemühungen zur Beseitigung der Hindernisse für eine strengere Kontrolle angemessen sein. Weitere Ausnahmen gibt es in seltenen Situationen bei Neugeborenen-Diabetes, bei denen das Anstreben eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels eine zusätzliche Belastung für das Management darstellt, die jede Verbesserung der kurz- oder langfristigen Morbidität und Mortalität überwiegt.

7.2.2 HbA1c-Wert

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-6 a Der angestrebte HbA1c-Wert soll $< 7,0\%$ ($< 53\text{ mmol/mol}$) sein, ohne dass schwere Hypoglykämien auftreten.	A
7-6 b Ergänzend sollten Sensorparameter wie z. B der GMI, die Zeit im Zielbereich (TiR 70-180mg/dl, 3,9–10 mmol/l) von $> 70\%$ und TBR $< 4\%$ (Zeit unterhalb des Zielbereichs) verwendet werden. Glukoseschwankungen sollten möglichst geringgehalten werden (CV $< 36\%$) <i>[Beck 2019 EK IV; Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Karges 2023 EK II; Lind 2019 EK III]</i> Evidenz basiert (Konsens)	B

Ein HbA1c-Schwellenwert, unterhalb dessen kein Risiko für Folgeerkrankungen besteht, existiert nicht [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sind deshalb möglichst niedrige (normoglykämienahe) HbA1c-Werte erforderlich. Jedes Kind und jeder Jugendliche mit Diabetes sollten demzufolge den ihm möglichen, niedrigsten, normnahen HbA1c-Wert dauerhaft erreichen

Der Zielbereich für den HbA1c-Wert $< 7,0\%$ wurde gewählt, da es nur wenige Belege dafür gibt, dass ein HbA1c-Wert von $< 6,5\%$ einen signifikanten zusätzlichen Nutzen für die Vermeidung mikrovaskulärer Komplikationen gegenüber dem Bereich von $6,5\text{--}7,0\%$ bietet [Lind 2019].

Individuell abweichende Therapieziele sind gemeinsam mit den PatientInnen und seinen Eltern festzulegen. Im Einzelfall wird sich das Ziel bezüglich der glykämischen Kontrolle an dem orientieren, was psychosozial und individuell entsprechend der Lebenssituation möglich ist. Wenn Zielwerte nicht erreicht werden, sollte konsequent eine stufenweise Verbesserung durch das Festlegen kurzfristig erreichbarer Ziele angestrebt werden.

7.2.3 Parameter des kontinuierlichen subkutanen Glukosemonitoring

Die kontinuierliche Glukosemessung bietet gegenüber der Blutzuckermessung deutliche Vorteile (siehe Kapitel 6 Diabetes und Technologie. Seit 2019 nutzt mehr als die Hälfte der pädiatrischen Patienten einen Glukosesensor mit weiter steigender Tendenz, zuletzt $>80\%$ [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2022]. Die Sensormessung ist somit bereits jetzt der Standard in der Stoffwechselkontrolle. Daraus abgeleitete Parameter sind daher verfügbar zur Stoffwechselkontrolle, Bewertung und Beratung.

Mit der weit verbreiteten Verfügbarkeit von CGM insbesondere in der Pädiatrie [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2022; van den Boom 2019] ist ein solches Messsystem in überwiegendem Teil des pädiatrischen Kollektivs in Deutschland vorhanden. Somit sind mehrere neue Parameter als Informationsquellen verfügbar geworden, darunter *mittlerer Glukosewert* (vorzugsweise über einen Zeitraum von 14 Tagen gemessen), *Variabilität* (Standardabweichung [SD] und %CV des Glukosewertes, und *Prozentsatz der Zeit*, die in Hypoglykämie (Time below Range, TbR), im Zielbereich (Time in Range, TiR) und in Hyperglykämie (Time above Range, TaR) verbracht wurde. Für die CV haben Karges et al gezeigt, dass eine höhere Variabilität sowie eine hohe Zeit unterhalb des Zielbereiches ein Prädiktor für schwere Hypoglykämien sind [Karges 2023]. Für diabetische Ketoazidosen sind eine niedrige Zeit im Zielbereich und eine hohe Zeit oberhalb des Zielbereiches geeignete Prädiktoren.

Ein internationales Expertengremium erzielte einen Konsens über den Einsatz von CGM und die daraus zu generierenden Parameter auf der Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) im Jahr 2017 [Danne 2017]. Im Jahr 2019 wurden dann die klinischen Grenzwerte für die Bewertung von CGM-Daten in klinischen Versorgungssituationen im Rahmen der ATTD formuliert [Battelino 2019].

Die Verfügbarkeit geeigneter Glukosedaten für die Auswertung ist für eine genaue und aussagekräftige Interpretation von CGM Daten Voraussetzung. Es hat sich gezeigt, dass eine $>70\%$ ige Nutzung von CGM in den letzten 14 Tagen stark mit dem 3-Monats-Mittelwert von Glukose, TIR und Zeit in Hyperglykämie korreliert. [Herrero 2021; Riddlesworth 2018]

Der GMI (Glucose management indicator) ist eine neue Messgröße, die den geschätzten HbA1c-Wert ersetzt. Die GMI-Metrik verwendet eine Formel, die auf CGM-Daten aus der HypoDE-Studie und 3 weiteren Studien [Heinemann 2018] basiert. Der GMI liefert eine Schätzung des A1C-Wertes auf der Grundlage eines Durchschnitts der CGM-Glukosewerte, die eine Person über einen Zeitraum von mehreren Wochen hatte. [Bergenstal 2018]

Tabelle 3: Beziehung zwischen dem durchschnittlichen CGM-Glukosewert und dem GMI-Wert [Bergenstal 2018]

CGM-Mittelwerte (mg/dL)	Glucose Management Indicator (GMI) (%)*
100	5,7
125	6,3
150	6,9
175	7,5
200	8,1
225	8,7
250	9,3
275	9,9
300	10,5

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen HbA1c, mittlerer Glukose und TIR in klinischen Studien

	Beck 2019		Vigersky 2019		Mittelwert Beck und Vigersky	
TIR (70-180 mg/dl)[%]	HbA1c [%]	Mittlere Glukose [mg/dl]	HbA1c [%]	Mittlere Glukose [mg/dl]	HbA1c [%]	Mittlere Glukose [mg/dl]
20	9,4	223	10,6	256	10,0	239
30	8,9	210	9,8	236	9,4	223
40	8,4	194	9,0	212	8,7	202
50	7,9	181	8,3	191	8,1	185
60	7,4	165	7,5	170	7,5	167
70	7,0	154	6,7	147	6,9	151
80	6,5	141	5,9	125	6,2	131

	Beck 2019		Vigersky 2019		Mittelwert Beck und Vigersky	
90	6,0	125	5,1	99	5,6	113

Wichtig ist, dass der GMI-Wert weniger beeinflusst wird von Bedingungen wie Anämie [Katwal 2020], veränderte Lebensdauer der roten Blutkörperchen [Cohen 2008], Hämoglobinopathien [Bry 2001], Eisenmangel [FORD 2011], und Schwangerschaft, als HbA1c-Messungen. Da die gemessenen HbA1c-Ergebnisse jedoch durch diese Bedingungen verändert werden können, kann die Korrelation zwischen dem GMI, der mittleren Glukose und HbA1c schwanken. In einer Studie mit 641 Personen zeigte sich bei 11 % der Teilnehmer eine Diskordanz zwischen dem HbA1c-Wert und dem GMI von <0,1 %, bei 50 % Unterschiede von 0,5% und 22 % wiesen Unterschiede von 1,0 % auf. [Beck 2017]

Drei Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass es möglich ist, den GMI als Schätzung des HbA1c zu verbessern, indem CGM-Daten, die Schätzung der Lebensdauer der Erythrozyten und der Glykierungsrate des Hämoglobins einbezogen werden. [Chrzanowski 2021].

In mehreren Studien wurde eine nahezu lineare Beziehung zwischen %TIR und HbA1c gesehen [Beck 2019; Rodbard 2020; Vigersky 2019]. Eine Analyse von Datensätzen aus 4 RCTs, die zentrale Labor-A1C-Messungen von 545 Erwachsenen mit T1D umfasste, zeigte eine starke Korrelation zwischen dem %TIR (70-180 mg/dl) und dem HbA1c-Wert [Beck 2019]. Im Durchschnitt wurden 70 % TiR im Bereich von 70 bis 180 mg/dl als fast gleichwertig mit einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von 7,0 % gesehen.

Ähnliche Beobachtungen wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 gesehen, die 18 RCTs auswertete, in denen mehr als 2500 Personen mit T1D und T2D über eine Reihe von Altersgruppen und HbA1c-Werten eingeschlossen waren.

Eine nahezu lineare Beziehung wurde auch zwischen %TIR und dem mittleren Blutzucker beobachtet.

Tabelle 5 zeigt die numerische Beziehung zwischen %TIR, HbA1c, und den mittleren Glukosewerten aus diesen beiden Arbeiten, und stellt einen Durchschnitt dieser Ergebnisse dar.

Neuere Studien haben Korrelationen gezeigt zwischen erhöhtem %TIR (70-180 mg/dl, 3,9-10 mmol/l) und einer Verringerung der diabetischen Retinopathie, Nierenerkrankungen, peripherer Neuropathie und kardiovaskulärer autonomer Neuropathie, dieses aber alles bisher nur bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes [Fonda 2016; Vigersky 2019].

Etablierte klinische Zielwerte sollten verwendet werden, um die glykämischen Ziele und die Anpassung der Therapie auf der Grundlage der allgemeinen Entwicklungs- und Lebenssituation und dem Risiko einer Hypoglykämie zu bewerten:

Tabelle 5: Ziele für alle Kinder und Jugendlichen mit Diabetes

- Anzahl der Tage mit aktiver CGM-Anwendung: 14 Tage bevorzugt
- Prozentsatz der verfügbaren Daten aus aktiver CGM-Nutzung: >70% der Daten aus 14 Tagen
- Mittlerer Blutzucker: Individualisiert auf Zielwerte

- GMI: Individuell auf Zielwerte abgestimmt
- Glykämische Variabilität, %CV: <36 %.
- %TIR 70 bis 180 mg/dL, 3,9-10 mmol/l: >70%
- %TBR <70 mg/dL, < 3,9 mmol/l: <4%
- %TBR <54 mg/dL, < 3,0 mmol/l: <1%
- %TAR >180 mg/dL, > 10 mmol/l: <25%
- %TAR >250 mg/dL, > 13,9 mmol/l: <5%

[Battelino 2019 EK IV]

7.2.4 Blutzuckerzielbereiche

Auch wenn die Selbstmessung der Blutglukose (SMBG) durch kapilläre Einzelmessung immer mehr in den Hintergrund rückt, hat sie weiterhin eine Berechtigung, z. B. bei Diabetesformen und -Stadien, die keine intensivierete Insulintherapie benötigen

Der Stellenwert der Blutzuckermessung ist weiterhin wichtig, wenn eine Sensormessung der Gewebsglukose nicht verfügbar oder valide ist. Dieses kann bei Gerätefehlfunktion, Wechsel des Sensors oder bei nicht zum Körpergefühl passenden Werten der Fall sein.

Wenn eine Sensornutzung nicht möglich ist (z. B. bei allergischem Kontaktekzem), muss weiterhin die Blutzuckermessung für die Therapiekontrolle verwendet werden.

Die SMBG-Werte sollten so angestrebt werden, dass sie einem HbA1c <53 mmol/mol (<7%) entsprechen, welches in einem Bereich von 3,9-10 mmol/l [70-180mg/dL] der Fall ist.

Dies entspricht dem Zielwert von >70% für die CGM-Zeit im Bereich zwischen 3,9 und 10 mmol [70-180 mg/dl] bei der bereits erwähnten starken Korrelation zwischen CGM-Messwerten und HbA1c. Um das oben genannte HbA1c-Ziel zu erreichen, wird ein engerer Nüchternzielbereich von 4 - 8 mmol/L [70 - 144 mg/dl] empfohlen. Frühere ISPAD-Leitlinien und die aktuellen ADA- und NICE-Leitlinien haben eine Vielzahl von Glukosewertebereichen empfohlen, die von der Tageszeit und dem zeitlichen Verhältnis zu den Mahlzeiten abhängig sind [Dimeglio 2018]. Auch ohne empirische Belege dafür, dass eine solche spezifische Zielsetzung Hyperglykämien oder Hypoglykämien reduziert, bieten die neu definierten SMBG-Zielwerte eine pragmatische Lösung. Vor dem Schlafengehen sind Werte von über 3,9 mmol/L [70 mg/dl] angemessen, um ausreichenden Abstand zur klinisch relevanten Hypoglykämie herzustellen, wenn ein System mit Warnmeldungen vorhanden ist, da dieses der physiologische Bereich bei Menschen ohne Diabetes in allen Altersklassen ist [DuBose 2022; DuBose 2021; Shah 2019; Sundberg 2018].

Die Anzahl von 5-6 Messungen am Tag hat sich als optimale Menge zwischen Aufwand und Nutzen gezeigt [Ziegler 2011].

8 Akutkomplikationen

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

8.1 Diabetische Ketoazidose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-1</p> <p>Die diabetische Ketoazidose ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie soll umgehend in einer spezialisierten Einrichtung von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam behandelt werden. Es soll ein schriftlicher Behandlungsplan zur Behandlung von diabetischen Ketoazidosen bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.</p> <p>[Fiordalisi 2007 EK III; Glaser 2022; Glaser 2006 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (Konsens)</p>	A

Die diabetische Ketoazidose ist eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität von Kindern mit Typ-1-Diabetes bei Manifestation und im weiteren Krankheitsverlauf. Die Ketoazidosehäufigkeit bei Diabetesmanifestation variiert stark in Abhängigkeit von der geographischen Region. Für Europa und Nordamerika findet man Angaben zwischen 15 und 70% [Cherubini 2020 EK III; Lévy-Marchal 2001 EK III; Rewers 2008 EK III], für Deutschland liegen Angaben zwischen 16 % und 35,2 % vor [Manuwald 2019 EK III; Neu 2003 EK III; Rosenbauer 2002 EK IIb]. Für die Vor-Corona-Ära wurde für die Jahre 2006 - 2019 eine mittlere Ketoazidoserate von 20,3% bei Manifestation in Deutschland ermittelt [Birkebaek 2022 EK III].

Das Ketoazidoserisiko bei Diabetesmanifestation ist erhöht in jungem Alter (< 2 Jahre), bei Mädchen, bei verzögerter Diagnosestellung, niedrigem Sozialstatus und in Niedrigprävalenz-Ländern [Glaser 2022 EK IV; Segerer 2021 EK III; Wolfsdorf 2018 EK IV].

Das Risiko einer Ketoazidose im Verlauf eines bereits diagnostizierten Diabetes liegt bei ca. 1-10 % pro Patient pro Jahr [Dunger 2004 EK IV; Maahs 2015 EK III], in Deutschland bei 4,81% [Karges 2015 EK III]. Die höchsten DKA-Raten fanden sich bei Patienten mit HbA1c-Werten $\geq 9,0\%$, im Alter von 15 bis 20 Jahren und bei einer Diabetesdauer zwischen 2 und 5 Jahren. Mädchen haben höhere DKA-Raten als Jungen, Migranten höhere als Nicht-Migranten [Karges 2015 EK III]. Gefährdet sind auch Kinder und Jugendliche, die unter einer Angststörung leiden [Galler 2021 EK III]. Das Ketoazidoserisiko bei Patienten mit einer Insulinpumpentherapie ist niedriger als bei Patienten mit einer Insulininjektionsbehandlung (9.55 vs. 13.97 pro 100 Patientenjahre [Karges 2017 EK III].

Für die komplexe Behandlung der Ketoazidose ist ein an die Gegebenheiten der jeweiligen Einrichtung angepasster, detaillierter Behandlungsplan bzw. Behandlungsalgorithmus unter Berücksichtigung von Schweregrad und potentiellen Komplikationen im Verlauf der Behandlung erforderlich. Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität sollte die Behandlung der DKA in einem Zentrum mit Erfahrungen in der Behandlung diabetischer Ketoazidosen bei Kindern erfolgen [Wolfsdorf 2018 EK IV].

8.1.1 Diagnose der diabetischen Ketoazidose

Die biochemischen Kriterien für die Ketoazidose umfassen:

- pH < 7,3,
- Bikarbonat < 18 mmol/L,
- Hyperglykämie > 11 mmol/L, > 200 mg/dl,
- assoziiert mit Ketonurie oder Ketonnachweis im Serum.

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

Drei Schweregrade der Ketoazidose werden nach internationaler Übereinkunft unterschieden:

- leicht (pH < 7,3; Bikarbonat <18 mmol/L),
- mittelschwer (pH <7,2; Bikarbonat <10 mmol/L),
- schwer (pH < 7,1; Bikarbonat <5 mmol/L)

[Wolfsdorf 2018 EK IV].

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

Das seltene hyperglykämische hyperosmolare Syndrom (HHS) muss als Differentialdiagnose zur diabetischen Ketoazidose beachtet werden (siehe Kapitel 8.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom). Dabei kann es zwischen den beiden Krankheitsbildern auch eine Überlappung geben. Beispielsweise können Jugendliche mit Ketoazidose, die stark kohlenhydrathaltige Getränke konsumiert haben, auch Charakteristika des HHS zeigen [Wolfsdorf 2018 EK IV].

8.1.2 Behandlung der diabetischen Ketoazidose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-2</p> <p>Folgende Ziele sollen bei einer Ketoazidose angestrebt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreislaufstabilisierung mit initialem Volumenbolus mit isotoner Lösung, • dann bilanzierter Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich, • Ausgleich von Azidose und Ketose durch Insulintherapie, • Senkung der Blutzuckerwerte, • Vermeidung von Therapiekomplicationen (Hirnödem, Hypokaliämie, schwere Hypophosphatämie), • Diagnose und Therapie auslösender Faktoren. <p>[Wolfsdorf 2018 EK IV]</p>	A

Evidenz basiert (starker Konsens)

8.1.2.1 Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich

Bei ausgeprägtem Volumendefizit sollte als Akutmaßnahme zur Kreislaufstabilisierung der Ausgleich mit NaCl 0,9 % Lösung in einer Dosis von 10-20 ml/kg über ein bis zwei Stunden erfolgen. Danach wird das Flüssigkeitsdefizit über einen Zeitraum von 24-48 Stunden ausgeglichen. Besonders in den ersten vier bis sechs Stunden sollen nur plasmaisotone Elektrolytlösungen (NaCl 0,9 % oder Ringerlösung) verwendet werden. Allerdings verzögert Ringerlaktatlösung möglicherweise die Normalisierung der Glukose und zeigte bei Erwachsenen keinen Vorteil in der Normalisierung des pH-Wertes [van Zyl 2012 EK Ib]. Studien zur Verwendung von Ringeracetat im Vergleich zu NaCl 0.9% liegen nicht vor.

Auch anschließend sollten plasmaisotone Lösungen infundiert werden, eine NaCl Konzentration von mindestens 0,45 % sollte eingehalten werden. Um eine Überinfusion mit dem Risiko eines symptomatischen Hirnödems zu vermeiden, sollte die tägliche Infusionsmenge das 1,5- oder zweifache des normalen täglichen Bedarfs in Bezug auf Alter und Gewicht/Körperoberfläche nicht übersteigen [Craig 2011 EK IV EK IV; Wolfsdorf 2018 EK IV].

Bei der diabetischen Ketoazidose besteht ein ausgeprägtes Defizit des Gesamtkaliums (3-6mmol/kg; v.a. intrazellulär), wobei der Serumkaliumspiegel normal sein kann. Durch Insulintherapie und Azidoseausgleich kommt es zu einer Rückverlagerung des Kaliums nach intrazellulär mit der Gefahr einer Hypokaliämie. Deshalb ist bei der Behandlung der diabetischen Ketoazidose eine Kaliumsubstitution erforderlich (3-6 mmol/kg/Tag). Bei Hypokaliämie sollte die Kaliumsubstitution bereits im Rahmen des initialen Volumenausgleichs erfolgen, bei Normokaliämie sollte die Kaliumsubstitution mit der Insulintherapie beginnen. Bei Hyperkaliämie sollte die Kaliumsubstitution erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion erfolgen [Wolfsdorf 2018 EK IV].

Die Steuerung der Kaliumsubstitution und der notwendigen Elektrolytkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplikationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 8.1 Diabetische Ketoazidose und 8.3 Hypoglykämie).

Im Rahmen der Ketoazidose kann es zum Phosphatmangel kommen bedingt durch die osmotische Diurese, verringerte tubuläre Rückresorption und einen intrazellulären Verlust des Phosphats durch die Azidose. Durch die Flüssigkeitsgabe und die Insulintherapie kommt es zu einer Verdünnung im Plasma und einem Phosphateintritt in die Zelle, somit also zu einem weiteren Absinken des Phosphatspiegels. Dies wird in 50-60% der Fälle beobachtet [Kuppermann 2018]. Das Ausmaß der Hypophosphatämie wird im Wesentlichen vom Grad der Azidose bestimmt [van der Vaart 2021]. Der Nutzen einer routinemäßigen Phosphatsubstitution ist strittig, nicht zuletzt deshalb, weil die Phosphatgabe mit dem Risiko der Hypokalzämie assoziiert ist. Ein regelmäßiges Monitoring sowie in schweren Fällen die Substitution von Kaliumphosphat wird empfohlen [Wolfsdorf 2018 EK IV].

8.1.2.2 Langsame Normalisierung des Blutzuckers

In aller Regel erfolgt die Insulingabe intravenös [Wolfsdorf 2018 EK IV]. Bei geringer Dehydratation (<5%), milder oder moderater Azidose und ausreichender peripherer Perfusion kann eine subkutane Insulintherapie gleichfalls effektiv sein [Bakes 2016 EK Ib; Cohen 2017 EK III; Razavi 2018 EK Ib; Wolfsdorf 2018 EK IV]. Überwiegend kommen dabei Normalinsuline oder kurzwirksame Insulinanaloga zum Einsatz [Andrade-Castellanos 2016; Wolfsdorf 2018 EK IV].

Bereits die i.v. Gabe von Flüssigkeit vor der Gabe von Insulin im Rahmen der Rehydratationstherapie senkt den Glukosewert. Lässt sich der Glukosespiegel durch alleinige Flüssigkeitsgabe nicht weiter senken - spätestens nach 1-2 Stunden - sollte die Insulinsubstitution mittels i.v. Perfusor starten. Die Dosis von 0,05 - 0,1 U/kg/h sollte bis zum Ausgleich der Azidose (pH > 7,3) beibehalten werden. Retrospektive Daten [Al Hanshi 2011 EK III; Kapellen 2012 EK III; Puttha 2010 EK III] und eine randomisierte Studie [Nallasamy 2014 EK Ib] konnten die Überlegenheit einer Dosis von 0.1IE/kg/h nicht belegen. In der randomisierten Studie wurde eine geringere (wenn auch nicht signifikante) Rate von Hypokaliämien bei einer Dosis von 0.05 IE/kg/h gefunden [Nallasamy 2014 EK Ib].

Durch die Insulingabe wird der Glukosewert um etwa 2-5 mmol/L/h (36-90 mg/dl/h) gesenkt. Zu Beginn erfolgt durch den Ausgleich des Volumendefizits eine schnellere Absenkung. Bei einem Glukosewert von ca. 15 mmol/L (270 mg/dl) oder bei zu schnellem Glukoseabfall sollte zusätzlich Glukose zur Infusionslösung (Endkonzentration: 5 % Glukose/0,45 % NaCl-Lösung) verabreicht werden. Eine Unterbrechung der Insulinzufuhr gilt es zu vermeiden [Wolfsdorf 2018 EK IV]. Die Steuerung der Insulintherapie inklusive der notwendigen Laborkontrollen muss im schriftlichen Behandlungsplan zur Vermeidung von Therapiekomplicationen eindeutig hinterlegt sein (siehe Kapitel 8.1 Diabetische Ketoazidose und 8.3 Hypoglykämie).

8.1.2.3 Ausgleich der Azidose

Der Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich zusätzlich zur Gabe von Flüssigkeit und Insulin hat in kontrollierten Studien keinen Vorteil gezeigt [Glaser 2001 EK III; Green 1998; Hale 1984 EK IIa; Morris 1986; Okuda 1996]. Bikarbonat ist im Gegenteil assoziiert mit dem Auftreten einer paradoxen ZNS-Azidose und – aufgrund von Elektrolytverschiebungen – mit dem Risiko oder der Verschlechterung eines Hirnödems [Glaser 2001 EK III]. Eine vorsichtige Bikarbonatgabe kann in Erwägung gezogen werden bei lebensbedrohlicher Hyperkaliämie oder anhaltend nicht beeinflussbarer, schwerer Azidose mit drohender Kreislaufdekompensation. Für diesen Fall wird die Dosierung von 1-2 mmol/kg über 60 min empfohlen [Craig 2011 EK IV; Wolfsdorf 2018 EK IV].

8.1.2.4 Vermeidung von Therapiekomplicationen

Ein sorgfältiges Monitoring reduziert das Risiko für ein therapiebedingtes Hirnödem, inadäquate Rehydratation, Hypoglykämien, Hypokaliämie, Hypophosphatämie und hyperchlorämische Azidose (siehe Empfehlung 8-3).

8.1.2.5 Diagnose und Therapie auslösender Faktoren

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

Tabelle 6: Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose

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

Behandlungsziel/ Indikation	Medikament	Dosis	zeitl. Abfolge/Zeitraum
Initiale Kreislaufstabilisierung (falls erforderlich)	NaCl 0,9 %	10-20 ml/kg i.v.	sofort über 1-2 Stunden
Flüssigkeitsausgleich nach initialer Kreislaufstabilisierung	NaCl 0,9 % oder Ringerlösung nach 4-6 h auch NaCl 0,45 % möglich	Maximale i.v. Tagesdosis < 1,5- bis 2fach des Erhaltungsbedarfs in Bezug auf Alter/Gewicht/Körperoberfläche	über 24-48 h
Glukosesenkung	Normalinsulin	0,1 U/kg/h i.v. bei jüngerem Kind 0,05 U/kg/h	Beginn der Insulingabe 1-2 h nach Beginn der Volumengabe; Keine Unterbrechung der Insulinzufuhr bis pH > 7,3; Senkung der Glukose um 2-5 mmol/L/h (36-90 mg/dl/h)
Vermeidung von Hypoglykämie	Glukose	Endkonzentration: 5 % Glukose/0,45 % NaCl-Lösung	Beginn ab BZ von 15 mmol/L (270 mg/dl) oder bei BZ-Senkung > 5 mmol/L/h (90 mg/dl/h)
Kaliumausgleich	KCl	Startinfusion mit 40 mmol/l Volumen; 3-6 mmol/kg/Tag i.v.; nicht > 0.5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie sofort, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe, bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion; kontinuierliche Gabe bis Beendigung des Volumenausgleichs
Phosphatausgleich	Kaliumphosphat	Bei schwerer Hypophosphatämie die Hälfte der Kaliumsubstitution als Kaliumphosphat	Bis zur Normalisierung des Phosphatspiegels

8.1.3 Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-3</p> <p>Während der Behandlung der schweren diabetischen Ketoazidose sollen klinische Beobachtung und Monitoring mindestens stündlich erfolgen.</p> <p>[Craig 2011 EK IV; Edge 2006 EK II; Wolfsdorf 2018 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

Generell erfordert jede Form der Ketoazidose eine regelmäßige und engmaschige Überwachung. Im Falle der schweren Ketoazidose bedeutet dies:

- Stündliche Messung von Puls, Atemfrequenz, Blutdruck und EKG-Monitoring,
- 2-4 stündlich Messung der Temperatur,
- stündliche Ein- und Ausfuhrdokumentation, Flüssigkeitsbilanz alle 2h, ggf. mit Hilfe eines Blasenkatheters,
- mindestens stündliche, ggf. häufigere neurologische Beurteilung (Glasgow Coma Scale) im Hinblick auf Warnzeichen oder Symptome eines Hirnödems (siehe 8.1.4.2 Diagnose des symptomatischen Hirnödems),
- stündlich kapilläre Blutzucker-Messung,
- zunächst stündliche Laboruntersuchungen (Elektrolyte, Hämatokrit, Harnsäure, BZ, Blutgase, Phosphatspiegel alle 3-4 Stunden,
- Bestimmung der Ketone im Urin, bis diese nicht mehr nachweisbar sind.

8.1.4 Risikofaktoren, Diagnose und Behandlung des Hirnödems bei diabetischer Ketoazidose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-4</p> <p>Patienten mit schwerer Ketoazidose und erhöhtem Risiko für Hirn-ödem sollen umgehend von einem mit Kindern erfahrenen Diabetesteam auf einer Intensivstation oder einer spezialisierten Diabetesstation mit vergleichbarer Ausstattung behandelt werden.</p> <p>Patienten mit Verdacht auf Hirn-ödem sollen auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam betreut werden.</p> <p>[Craig 2011 EK IV; Wolfsdorf 2018 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (Konsens)</p>	A

Ursache der Mortalität bei diabetischer Ketoazidose ist das Auftreten eines Hirnödems mit zerebraler Krise, welches in 0,3 bis 1 % der Episoden bei Kindern beschrieben wird [Dunger

2004 EK IV; Hanas 2007 EK III]. Die Letalität ist hoch und liegt bei 21% - 24% [Edge 2006 EK II; Glaser 2001 EK III; Lawrence 2006 EK IIb].

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

8.1.4.1 Risikofaktoren für das symptomatische Hirnödem

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

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

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

- ausgeprägte Dehydratation,
- erhöhter Harnstoff (vermutlich als Ausdruck der Dehydratation),
- schwere Azidose,
- niedriger initialer pCO₂,
- mangelnder Anstieg oder Abfall des Serumnatriums während der ersten Stunden des Volumenausgleichs.

[Craig 2011 EK IV]

Iatrogen ist das Auftreten eines symptomatischen Hirnödems assoziiert mit dem Einsatz von Bikarbonat zum Azidoseausgleich, zu früher und zu hoher Insulingabe (v. a. in der ersten Stunde) und der Infusion großer Flüssigkeitsmengen in den ersten vier Stunden [Craig 2011 EK IV; Edge 2006 EK II; Fiordalisi 2007 EK III; Glaser 2006 EK III].

8.1.4.2 Diagnose des symptomatischen Hirnödems

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

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

Für den in Tabelle 7 dargestellten Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem ist eine Sensitivität von 92 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 4 % beschrieben [Muir 2004 EK IIb-III].

Tabelle 7: Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem

Die Diagnose erfolgt entweder aufgrund eines direkten diagnostischen Kriteriums oder aufgrund indirekter Kriterien (zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien) [Muir 2004 EK IIb-III].

1. Direkte diagnostische Kriterien

- Abnorme motorische oder verbale Reaktion auf Schmerzreize,
- Dezerebrationsstarre bei Mittelhirneinklemmung (erhöhter Muskeltonus, Opisthotonus und Beugung der Hand- und Fingergelenke) oder Dekortikationsstarre bei diffuser (hypoxischer) Schädigung des Großhirns (überstreckte Beine und im Ellbogengelenk gebeugte Arme ohne Opisthotonus,
- Hirnnervenparese (insbesondere III, IV, VI),
- Abnormes neurogenes Atemmuster (z. B. Cheyne-Stokes-Atmung bei Schädigung beider Hemisphären oder hyperventilatorische Maschinenatmung bei Mittelhirnläsionen).

2. Indirekte Kriterien: Hauptkriterien

- veränderte mentale Aktivität/wechselnder Bewusstseinszustand,
- anhaltendes Absinken der Herzfrequenz (> 20 Schläge pro Minute), nicht zurückzuführen auf Volumengabe oder Schlaf,
- altersinadäquate Inkontinenz.

3. Indirekte Kriterien: Nebenkriterien

- Erbrechen,
- Kopfschmerz,
- Lethargie oder schwere Erweckbarkeit,
- diastolischer Blutdruck > 90 mmHg,
- Alter < 5 J.

8.1.4.3 Behandlung des symptomatischen Hirnödems

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-5</p> <p>Patienten mit deutlichen Zeichen eines Hirnödems sollen umgehend vor Einleitung weiterer diagnostischer Maßnahmen (MRT) mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung entsprechend der Angaben im Hintergrundtext behandelt werden.</p> <p>[Banks 2008 EK III; Craig 2011 EK IV; Fiordalisi 2007 EK III; Franklin 1982 EK III; Hanas 2007 EK III; Roberts 2001 EK III; Wolfsdorf 2018 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

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

Zur therapeutischen Wirksamkeit einer frühzeitigen, gegebenenfalls (nach 30 min) wiederholten intravenösen Mannitolgabe (0,5 - 1 g/kg) über 10 - 15 Minuten bei symptomatischem Hirnödem liegen Fallberichte bzw. Fallserien vor [Fiordalisi 2007 EK III; Franklin 1982 EK III; Hanas 2007 EK III; Roberts 2001 EK III]. Seit 2001 ist auch der erfolgreiche Einsatz 3%iger hypertoner Kochsalzlösung i.v. (2,5-10 ml/kg über 10 - 15 Minuten) als Alternative oder nach erfolgloser Mannitolgabe bei diabetischer Ketoazidose in Fallberichten dokumentiert [Wolfsdorf 2018 EK IV]. Bei alleiniger Verwendung von NaCl 3% fand sich allerdings in einer retrospektiven Analyse von pädiatrischen DKA Fällen eine erhöhte Mortalität [Decourcey 2013 EK III; Wolfsdorf 2018 EK IV].

Neben der Gabe von Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung ist die Infusionsmenge auf ca. 1/3 zu reduzieren und auf Kopfhochlagerung zu achten. Gegebenenfalls sind Intubation und künstliche Beatmung erforderlich [Craig 2011 EK IV]. Nach Initiierung der Akutmaßnahmen und Stabilisierung kann ein MRT erwogen werden, um andere zerebrale Ursachen für die neurologische Symptomatik bzw. Komplikationen aufzuzeigen, die eine evtl. neurochirurgische Intervention erfordern (intrakranielle Blutung, raumforderndes Ödem, Thrombose). Bei fehlender Verfügbarkeit kann im Notfall die Computertomografie als alternatives Schnittbildverfahren eingesetzt werden [Keane 2002 EK IV; Wolfsdorf 2018 EK IV].

8.1.5 Langfristige Folgen einer Ketoazidose

Ob eine Ketoazidose bei Manifestation den weiteren Verlauf eines Typ-1-Diabetes beeinflusst, ist strittig: Während einerseits 6 Monate nach Manifestation keine Abhängigkeit vom Schweregrad einer DKA bei Manifestation gefunden wurde [Khanolkar 2017 EK III], fanden andere Autoren im Verlauf schlechtere Stoffwechseleinstellungen und signifikant höhere HbA1c-Werte ein Jahr nach Manifestation mit DKA [Duca 2017; Shalitin 2018 EK III].

Dass bereits eine einzelne DKA-Episode bei Manifestation morphologisch messbare Veränderungen am sich entwickelnden Gehirn zeigt, ist sowohl durch kernspintomografische Untersuchungen als auch durch neurokognitive Nachuntersuchungen belegt [Aye 2019 EK III; Cameron 2014 EK III; Ghetti 2020 EK III].

8.1.6 Ketoazidose-Prävention

Bei Manifestation ist die rasche Diagnosestellung und Therapieeinleitung von Bedeutung [Wersäll 2021 EK III]: Kinder, die rasch in ein nahegelegenes Zentrum eingeliefert werden können, zeigen seltener eine DKA als Kinder mit längeren Transportwegen [Małachowska 2014 EK III]. In der Regel werden Kinder mit einer DKA bei Manifestation in das nächstgelegene Krankenhaus eingeliefert [Nagl 2020 EK III].

Aufklärungskampagnen über die Symptome eines Typ-1-Diabetes bei Kindern können eine deutliche Reduktion der Ketoazidoserate erzielen: In Italien wurde diese um 65% [Vanelli 1999 EK IIa], in Australien um 25% [King 2012 EK IIa] reduziert. Auch wenn nicht alle Kampagnen dieser Art in gleichem Maße erfolgreich waren - in Österreich fand sich keine Reduktion der DKA-Rate [Fritsch 2013 EK IIa] - ist die Effektivität von Präventionskampagnen eindeutig belegt [Cherubini 2021]. Ein Modellprojekt im Großraum Stuttgart erzielte eine Reduktion der Ketoazidoserate von 28 auf 16% binnen 3 Jahren [Holder 2020 EK IIa].

Weil Ketoazidosen im Verlauf prädisponierend sind für nachfolgende weitere Episoden, dient die engmaschige Nachbetreuung der Vorbeugung weiterer metabolischer Entgleisungen.

[Hammersen 2021]

8.2 Hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom

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

Diagnosekriterien des HHS sind [Wolfsdorf 2018 EK IV]:

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

Das vorrangige Therapieziel beim hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom ist die Flüssigkeitssubstitution entsprechend dem Vorgehen bei der diabetischen Ketoazidose. Beim Ausgleich der Hyperglykämie ist eine erhöhte Insulinempfindlichkeit zu beachten. Die Insulinzufuhr nach initialer Flüssigkeitsgabe sollte deshalb nur $0,025 - 0,05 \text{ U/kg/h}$ betragen. Das Monitoring entspricht dem in 8.1.3 Monitoring bei schwerer diabetischer Ketoazidose beschriebenen Vorgehen. Patienten mit Verdacht auf HHS sind grundsätzlich auf einer Intensivstation in Kooperation mit einem erfahrenen Diabetesteam zu behandeln.

8.3 Hypoglykämie

Hypoglykämien sind die häufigsten Akutkomplikationen bei Diabetes [Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib]. Eine retrospektive Auswertung bei Kindern und Erwachsenen in England ergab, dass Hypoglykämie die häufigste diabetesbedingte Notfall-einweisungsdiagnose war [Brackenridge 2006 EK III]. Allerdings gibt es Daten, die belegen, dass die Frequenz schwerer Hypoglykämien mit nachfolgendem stationärem Aufenthalt rückläufig ist und nur bei 1,45 pro 100 Patientenjahre liegt. Migranten und Kinder mit einer vorausgegangenen schweren Hypoglykämie in den zurückliegenden 12 Monaten sind häufiger betroffen [Karges 2015 EK III].

Die Definition einer Hypoglykämie umfasst nach internationaler Übereinkunft alle Episoden mit einer Plasmaglukose, die so niedrig ist, dass sich klinische Symptome zeigen [Battelino 2019].

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

8.3.1 Schweregrade der Hypoglykämie

Es gibt keine einheitliche Definition der Hypoglykämie in Bezug auf die Höhe des Blutzuckerspiegels, da das Auftreten von Symptomen individuell sehr unterschiedlich sein kann. Einige Publikationen verzichten deshalb auf eine numerische Definition und beschreiben die Hypoglykämie als Glukoseabfall, der den Patienten einer möglichen Gefährdung aussetzt [Ly 2014 EK IV].

Unterschieden werden [Battelino 2019] folgende Ausprägungen:

- Gefahr der Hypoglykämie: Glukose < 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Gegenmaßnahmen erforderlich.
- Klinisch relevante Hypoglykämie: Glukose < 54 mg/dl (3,0 mmol/l). Sofortige Reaktion erforderlich.
- Schwere Hypoglykämie (Koma, Krämpfe, schwere kognitive Dysfunktion): keine spezifische Glukoseschwelle; nur durch Fremdhilfe zu beheben.

8.3.2 Risikofaktoren für Hypoglykämie

Meist sind Hypoglykämien singuläre Ereignisse. Ein erhöhtes Risiko für Unterzuckerungen besteht

- bei Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z. B. außergewöhnlicher sportlicher Aktivität),
- bei schweren Unterzuckerungen in den vorausgegangenen 4 Jahren,
- bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung,
- bei längerer Diabetesdauer,
- nach Alkoholkonsum
- und bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison

[Clarke 2008 EK IV; Pacaud 2018 EK IV]

Lange galt das Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung als kombiniert mit einem erhöhten Risiko für Unterzuckerungen. Heute gilt die Assoziation zwischen dem HbA1c-Wert und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien als widerlegt. Vielmehr ist die Häufigkeit der Hypoglykämien assoziiert mit dem jeweiligen Therapieregime. [Birkebaek 2017; Cherubini 2019; Haynes 2019]. Insbesondere die Insulinpumpentherapie geht mit einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien einher [Birkebaek 2017; Karges 2017]; die Option einer Abschaltung der Insulinzufuhr bei drohendem Glukoseabfall (PLGS = predictive low glucose suspend) hat wesentlich dazu beigetragen [Battelino 2017].

8.3.3 Vorbeugung und Behandlung von Hypoglykämien

Der frühzeitige Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung scheint mit einer sehr niedrigen Rate schwerer Hypoglykämien einherzugehen [Addala 2021; Tauschmann 2020]. Eine umfangreiche Schulung zur Prävention und im Umgang mit Hypoglykämien ist trotz des verbesserten Monitorings und der rückläufigen Häufigkeit schwerer Hypoglykämien unerlässlich.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
8-6 a. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen immer schnell wirkende Kohlenhydrate in Form von Traubenzucker o. ä. bei sich tragen, um bei leichten Unterzuckerungen sofort handeln zu können und so einer schweren Unterzuckerung vorzubeugen. Eltern bzw. andere primäre Betreuungspersonen sollen in der Anwendung von Sofortmaßnahmen unterwiesen werden.	A
b. Betreuer/innen z. B. in Kindergärten, Kindertagesstätten und Lehrkräfte in Schulen sollten ebenfalls eine Einweisung über die Prävention, Früherkennung und Behandlung der Unterzuckerung erhalten. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

Da Unterzuckerungen nicht an einer bestimmten Glukosegrenze festgemacht werden können, haben Hypoglykämieschulungen über spezifische Symptome, Ursachen und sofortige Maßnahmen besondere Bedeutung zur Vermeidung von Hypoglykämien. Nur durch Kenntnis der Zusammenhänge von Insulinwirkung, Nahrungszusammensetzung und körperlicher Aktivität kann Unterzuckerungen wirksam vorgebeugt werden.

Neben der altersadaptierten Schulung von Kindern und Jugendlichen müssen auch Eltern und Betreuer geschult werden. Auch wiederholende/auffrischende Schulungen oder Rehabilitationsmaßnahmen können das Hypoglykämierisiko senken (siehe Kapitel 11 Diabetesschulung) [Nordfeldt 1999 EK IIb; Stachow 2013 EK III].

Weiterhin trägt die Behandlung durch ein interdisziplinäres Diabetesteam dazu bei, die Hypoglykämiehäufigkeit zu senken [Craig 2011 EK IV].

Insbesondere Kleinkinder bis fünf Jahre, profitieren nachweislich von einer regelmäßigen Betreuung durch ein erfahrenes Diabetesteam im Hinblick auf das Auftreten von schweren Hypoglykämien [Wagner 2005 IIb-III].

Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen sind gekennzeichnet durch eine verminderte Fähigkeit, Hypoglykämien wahrzunehmen. Im Erwachsenenalter sind etwa 25% der Menschen mit Typ-1-Diabetes davon betroffen. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen lassen sich im Kindesalter schwer erfassen. Deshalb ist die tatsächliche Häufigkeit unklar [Graveling 2014]. In älteren Studien werden sie mit einer Häufigkeit von 19–37% angegeben [Barkai 1998; Johnson 2013; Ly 2009], jüngere Untersuchungen dokumentieren 21% [Abraham 2017].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>8-7</p> <p>Bei Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollte vorübergehend ein höheres Glukoseniveau angestrebt werden.</p> <p>Ein CGM-System oder ein AID-System sollte genutzt werden.</p> <p>[Clarke 2008 EK IV; Cranston 1994 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

Schon nach Auftreten nur einer schweren Hypoglykämie kann die gegenregulierende neuroendokrine Reaktion herabgesetzt sein.

Für die Behandlung von Hypoglykämien stehen rasch wirksame Kohlenhydrate und Glukagon zur Verfügung. Für Kinder werden rasch wirkende Kohlenhydrate in einer Dosis von 0,3 g/kg KG empfohlen, um den Blutzucker um 1-1,3 mmol/L (18 - 23 mg/dl) binnen 10 Minuten und um 2-2,1 mmol/L (36 - 38 mg/dl) binnen 15 Minuten anzuheben ohne gleichzeitig einen überschießenden Blutzuckeranstieg zu provozieren [McTavish 2011]. Eine Basalratenabschaltung bei Kindern mit Insulinpumpentherapie wird empfohlen bei Werten < 3 mmol/L (54 mg/dl) [McTavish 2018].

Die Wirksamkeit oraler Glukosegels wird unterschiedlich beurteilt [Chandrasekharan 2017]. Allerdings haben diese Präparationen praktische Vorteile, weil die Darreichungsform insbesondere für unterwegs praktikabel erscheint.

Glukagon kann bei bewusstseinsgestörten Kindern oder Kindern, die nicht in der Lage sind zu schlucken, intravenös, intramuskulär, subkutan oder intranasal verabreicht werden [Pearson 2008; Sherr 2016]. Glucagen Hypokit® ist als injizierbares Notfallset verfügbar, für alle Altersklassen zugelassen und wird gewichtsabhängig dosiert: 1mg bei KG > 25 kg und 0,5 mg bei KG < 25 kg. Baqsimi® ist ab > 4 Jahren zugelassen und wird intranasal mit 3mg als Einzeldosis verabreicht. Das Präparat Ogluo® mit 0,5 mg (Dosis unter 6 Jahren) oder 1 mg (Dosis ab 6 Jahren) Glukagon in Form eines Fertigpens ist für Kinder ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen.

8.3.4 Komplikationen und langfristige klinische Folgen von schweren Hypoglykämien

Schwere Unterzuckerungen können akut mehrere Organsystem betreffen (zerebrale Dysfunktion mit Koma und Krampfanfall, temporäre fokale Ausfälle, Gedächtnisverlust, kardiovaskuläre Effekte). In Einzelfällen kann dieses Ereignis mit Todesfolge einhergehen. Dies ist zwar selten, macht jedoch bis zu 10% der Todesursachen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes < 40

Jahren aus [Amiel 2021; Gagnum 2017]. Während der EDIC-Studie (Laufzeit 18 Jahre) verstarben 3 Patienten an den Folgen einer Hypoglykämie (entspricht 0,2 % aller Episoden mit schwerer Hypoglykämie) [Jacobson 2007 EK Ib].

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

Auch für Kinder, die im jungen Alter erkranken, gibt es Hinweise dafür, dass eine beeinträchtigte intellektuelle Entwicklung eher mit schlechter Stoffwechseleinstellung als mit schweren Hypoglykämien assoziiert sein könnte [Cameron 2019; Schoenle 2002 EK III].

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

Auch beim sogenannten „Dead-in-bed-Syndrom“ dürften Hypoglykämien neben anderen Faktoren (QT-Zeit-Verlängerung, Hypokaliämie) eine Rolle spielen. Dieses Syndrom macht rund 15% der Todesfälle bei jungen (≤ 40 Jahre), männlichen Erwachsenen mit Diabetes aus [Kacheva 2017; Tu 2008].

Schwere Hypoglykämien sind häufig mit einer gravierenden psychischen Belastung der Betroffenen und ihrer Familien [Amiel 2021; Nordfeldt 2005 EK III] verbunden. Darüber hinaus können sie sich negativ auf das nachfolgende Diabetesmanagement auswirken [Driscoll 2016] und mit einer möglichen Beeinträchtigung der sozialen Integration und Lebensqualität einhergehen [Johnson 2013]. Deshalb sollte nach einer schweren Hypoglykämie psychosoziale Hilfestellung und Begleitung angeboten werden. Verhaltenstherapeutische Interventionen oder der Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung können Instrumente zur Reduktion einer Hypoglykämieangst darstellen [Abraham 2018b; Abraham 2018a; Driscoll 2016].

9 Ernährungstherapie

Die Ernährungstherapie ist einer der Eckpfeiler der Diabetesaufklärung und -versorgung. Eine Ernährungstherapie wird für alle Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus empfohlen. Die Ernährungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus orientieren sich an den Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung auf Bevölkerungsebene und unterscheiden sich nicht von den Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung bei gleichaltrigen, gesunden Kindern und Jugendlichen (D-A-CH Referenzwerten, den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., Konzept der Optimalen Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland [Kersting 2017]). Es konnte nachgewiesen werden, dass Therapiekonzepte, die Ernährungsempfehlungen beinhalten, zu einer verbesserten Stoffwechselkontrolle beitragen [Bell 2014; Cadario 2012 EK IIb; Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1994 EK Ib; Zhong 2016 EK IIb]

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-1</p> <p>Die Ernährungsberatung im Rahmen der Schulung ist ein wichtiger Teil des umfassenden Therapieplanes und soll folgende Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen • Stärkung einer gesunden, ausgewogenen Ernährungsweise in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen mit dem Ziel Übergewicht vorzubeugen und das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren • Ernährung bei Krankheit und Sport <p>Die Ernährungsberatung soll familiäre Gewohnheiten, Essensvorlieben, religiöse und kulturellen Bedürfnisse, die Finanzen sowie die Fähigkeiten der Familie in den Bereichen Rechnen, Lesen, Schreiben und im Selbstmanagement, berücksichtigen.</p> <p>(modifiziert nach [Annan 2022 EK IV])</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

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

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-2</p> <p>Die Ernährungsberatung sollte durch Fachkräfte für Ernährung (DiätassistentInnen/ÖkotrophologInnen) erfolgen, die über fundierte Kenntnisse in der Ernährung von Kindern und Jugendlichen und in der Insulintherapie verfügen.</p> <p>[Craig 2011 EK IV; Smart 2014 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

Daten aus der Versorgungsforschung bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus [Briggs Early 2018; Marincic 2017] und anderen Langzeiterkrankungen [Jortberg 2014] belegen die Wirksamkeit von qualifizierten Diätassistenten und Ernährungsfachkräften als Teil des multidisziplinären Behandlungsteams. Daher empfehlen sowohl die ISPAD- [Annan 2022 EK IV] als auch die australische Leitlinie [Craig 2011 EK IV; Smart 2014 EK IV] eine Ernährungsberatung durch Fachkräfte, d. h. dies ist ein internationaler Standard. Es handelt sich dabei um einen Expertenkonsens.

Eine Ernährungstherapie kann, wenn sie in Kombination mit anderen Komponenten der Diabetesbehandlung eingesetzt wird, die klinische und metabolische Ergebnisse verbessern [Franz 2017]. Ernährungs- und Lebensstilberatung sollten auf die individuellen Bedürfnisse abgestimmt sein und in einer personenzentrierten Weise durchgeführt werden. Die Schulung kann sowohl für das einzelne Kind und die Familie als auch in kleinen Gruppen durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass die gesamte Familie in angemessene Veränderungen auf der Grundlage ausgewogener Ernährungsprinzipien einbezogen wird. Regelmäßige Essenszeiten und Routinen, bei denen das Kind und die Familie zusammensitzen und gemeinsam essen, helfen bessere Essgewohnheiten zu etablieren und die Nahrungsaufnahme zu überwachen. Es hat sich gezeigt, dass dies mit besseren glykämischen Ergebnissen assoziiert ist [Overby 2007 EK IIb; Patton 2009].

Die Auswirkungen des Typ-1-Diabetes auf das Essverhalten dürfen nicht unterschätzt werden [Annan 2022 EK IV]. Daher sollten erfahrene Fachkräfte die Umstellung der Ernährung und des Lebensstils adäquat schulen. Die Schulung sollte Ansätze zur Verhaltensänderung, Motivationsgespräche und/oder Beratung umfassen und die Ernährungsweise sollte regelmäßig überprüft werden, um den sich ständig ändernden Bedürfnissen und Anforderungen des sich entwickelnden Kindes gerecht zu werden. Um möglichst effektiv zu sein, muss der Ernährungstherapeut eine beständige, vertrauensvolle und unterstützende Beziehung zu den betroffenen Familien aufbauen [Doherty 2005; Funnell 2004] und es müssen klare Ziele mit dem multidisziplinären Team vereinbart werden [Cameron 2013 EK IIb].

Weiterhin sollte darauf hingewiesen werden, dass eine speziell ausgezeichnete ‚Diabetiker-kost‘ nicht erforderlich ist.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>9-3</p> <p>Ernährungsempfehlungen sollten alle Nahrungskomponenten und deren Anteil an der täglichen Energiezufuhr umfassen (entsprechend Tabelle 8).</p> <p><i>[Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) et al. 2015 EK IV]</i></p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	B

9.1 Energiezufuhr

Wenn bei einem Kind Typ-1-Diabetes diagnostiziert wird, sollte ein spezialisierter pädiatrischer Ernährungstherapeut die Nahrungsaufnahme und die Essgewohnheiten jeder Familie beurteilen und sie bei der Entwicklung eines Routine-Essensplans beraten, der den Ernährungsbedürfnissen des Kindes entspricht und ausreichend Energie für einen aktiven Lebensstil liefert [Draznin 2022 EK IV; Frohock 2021; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015].

Richtwerte für die durchschnittliche Energiezufuhr bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom Alter, vom Ruheenergieumsatz und der körperlichen Aktivität sind in der Tabelle 14 im Anhang dargestellt (D-A-CH Referenzwerte, gemeinsam veröffentlicht durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE) und der Österreichischen (ÖGE) und der Schweizerischen (SGE) Gesellschaft für Ernährung). Eine regelmäßige Überprüfung der Ernährungsweise kann den Familien helfen die Gesamtenergiezufuhr dem Alter und dem Entwicklungsstand des Kindes anzupassen, um ein optimales Wachstum zu fördern und, um eine restriktive Ernährung oder Überernährung, die zu einer übermäßigen Gewichtszunahme führen kann, zu vermeiden [Gilbertson 2018].

Die aktuellen Richtwerte für die Zufuhr an Kohlenhydraten, Fett, Protein sowie Ballaststoffen und Salz sind im Anhang in den Tabellen Ernährung zusammengefasst. Diese Richtwerte spiegeln die aktuellen Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung bei Kindern und Jugendlichen ohne Diabetes mellitus wieder und basieren auf den aktuellen D-A-C-H Referenzwerten, den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. sowie auf dem Konzept der Optimalen Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland [Kersting 2017].

9.2 Kohlenhydrate

Laut dem Konzept der Optimalen Mischkost können Kinder und Jugendlichen bis zu 50% der Energie aus Kohlenhydraten zu sich nehmen [Kersting 2017]. Dabei sollten primär gesunde Quellen für kohlenhydrathaltige Lebensmittel wie Vollkornbrot und -getreide, Hülsenfrüchte (Erbsen, Bohnen, Linsen), Obst, Gemüse und fettarme Milchprodukte (Vollfettprodukte bei Kindern unter 2 Jahren) gewählt werden. Studien weisen darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit Diabetes bei der Ernährung überwiegend auf die Kohlenhydratzufuhr achten, während der Fettkonsum in der Regel überhöht ist [Baechle 2018 EK IIb; Helgeson 2006 EK III; Overby 2007 EK IIb]. Dies ist bei der Ernährungsberatung besonders zu berücksichtigen.

Süßstoffe können als gelegentlicher Zusatz in Lebensmitteln und Getränken im Rahmen einer diabetesgerechten Ernährung und Insulintherapie sinnvoll sein und sind, sofern sie unter den jeweiligen Höchstmengen konsumiert werden, gesundheitlich unbedenklich [Rubin 2022].

9.2.1 Kohlenhydratarme Ernährung

Aktuell wird der Einsatz einer kohlenhydratarmen Diät (< 26% Energie aus Kohlenhydraten) und sehr kohlenhydratarmen (20-50 g/Tag) Diäten als ergänzende Behandlungsoption bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 diskutiert, denn es gibt vorläufige Belege für eine positive Wirkung auf das Körpergewicht, postprandiale Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und andere kardiometabolische Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 [Dyson 2015; Lennerz 2021].

Ein systematisches Review [Lennerz 2021] und die aktuelle ISPAD Leitlinie (2022) kommen zu dem Schluss, dass bis jetzt nicht ausreichend untersucht ist, ob die Reduktion von Kohlenhydraten bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ-1 mit besseren gesundheitlichen Ergebnissen verbunden ist [Annan 2022]. Eine Studie zur Nahrungsaufnahme bei Kindern und Jugendlichen, die mit einer intensiven Insulintherapie behandelt werden, hat einen Zusammenhang zwischen einer geringeren Gesamtkohlenhydrataufnahme und ungünstigeren glykämischen Ergebnissen berichtet [Nansel 2016]. Eine andere Studie deutet jedoch darauf hin, dass eine geringere tägliche Kohlenhydratzufuhr mit einem niedrigeren HbA1c-Wert verbunden ist [Lennerz 2018].

Derzeit gibt es keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege für die Empfehlung einer sehr kohlenhydratarmen Diät oder einer übermäßigen Kohlenhydratbeschränkung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. Zu den Sicherheitsbedenken bei sehr kohlenhydratarmen Diäten bei Typ-1-Diabetes zählen: Risiko für eine Hypoglykämie, Risiko für eine schwere Ketoazidose, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, Wachstumsstörungen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Essstörungen [Lennerz 2021]. Die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet leidet unter dem Problem der Selektion und der Verzerrung der Berichterstattung, da die meisten Daten von denjenigen Familien/Einzelpersonen stammen, die sich für eine kohlenhydratarme Ernährung entschieden haben, und nicht aus klinischen Studien stammen [Annan 2022]. Hochwertige RCTs, mit intensiver Unterstützung zur Verhaltensänderungen, werden benötigt, um diesen Ansatz der Ernährungstherapie beim Typ-1-Diabetes zu untersuchen und die langfristige Sicherheit und Nachhaltigkeit zu bewerten [Lennerz 2021].

Es gibt zwar keine ausreichenden Belege für die Empfehlung einer kohlenhydratarmen oder sehr kohlenhydratarmen Ernährung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, aber ist es wichtig, die Gründe für die Entscheidung der Familien für eine Kohlenhydratbeschränkung zu erheben. Die Vorstellung davon, was eine Kohlenhydratbeschränkung mit sich bringt, ist bei Familien und dem behandelnden Diabetesteam unterschiedlich. Ein Schwerpunkt sollte auf der Aufrechterhaltung einer positiven Beziehung zwischen der Familie und dem behandelnden Diabetesteam liegen [Annan 2022]. Wenn sich ein einzelnes Kind oder eine Familie dafür entscheidet routinemäßig eine mäßig kohlenhydratarme (< 40 % Energie) oder kohlenhydratarme (< 26 % Energie) Ernährung zu sich zu nehmen, wird empfohlen, dies mit einem Diätassistenten zu besprechen, um sicherzustellen, dass die Diät ernährungsphysiologisch vollständig ist, insbesondere im Hinblick auf die Aufnahme von Kalzium, B-Vitaminen, Eisen und Ballaststoffen [Seckold 2019]. Ein spezialisierter pädiatrischer Ernährungsberater ist in der Lage, gemeinsam mit der Familie eine detaillierte Ernährungsbewertung durchzuführen, um den Grad der Kohlenhydrateinschränkung zu ermitteln, die mit einer restriktiven Ernährung

bei Kindern und Jugendlichen verbundenen Risiken, einschließlich Essstörungen, zu erörtern [Hart 2021] und eine Reihe von Strategien anzubieten, mit denen die Familie sicherstellen kann, dass ihre Ziele mit den medizinischen Bedürfnissen ihres Kindes übereinstimmen [Frohock 2021].

Unabhängig von der Menge der Kohlenhydrate in der Ernährung benötigen Betreuer und Kinder mit Diabetes mellitus Strategien zur Minimierung der durch Kohlenhydrate verursachten postprandialen Ausschläge. In der aktuellen ISPAD Leitlinie werden folgende Strategien beschrieben: Eine frühzeitige präprandiale Insulingabe bis zu 15-20 Minuten vor der Mahlzeit [Bell 2015] oder die Zugabe einer moderaten Menge an Eiweiß zu einer Mahlzeit, die überwiegend Kohlenhydrate enthält [Paterson 2017], um die postprandialen Ausschläge zu reduzieren. Der Ersatz von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index (GI) durch Kohlenhydrate mit niedrigem GI [O'Connell 2008; Ryan 2008] und die Erhöhung der Ballaststoffzufuhr [Nansel 2016] (Nansel et al. 2016) sind weitere nützliche Ernährungsoptionen.

9.2.2 Glykämischer Index und Glykämische Last

In der aktualisierten ISPAD Leitlinie wird beschrieben, dass die Verwendung des glykämischen Index (GI) einen zusätzlichen Nutzen für das Blutzuckermanagement bringt, wenn dieser zusätzlich zu den Gesamtkohlenhydraten verwendet wird (ISPAD 2022). Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte der GI nicht isoliert verwendet werden, sondern zusammen mit einer Methode zur Kohlenhydratquantifizierung. Der Verzehr von ballaststoffreichen Lebensmitteln mit niedrigem GI kann dazu beitragen, dass die Aufnahme von Glukose in den Blutkreislauf verzögert wird. Zur Beurteilung des GI ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den GI-Werten grundsätzlich um Mittelwerte aus mehreren Studien handelt. Der GI eines Lebensmittels wird durch Faktoren wie Koch-/Zubereitungsmethode, physikalische Beschaffenheit eines Lebensmittels, Art der Stärke, Fett- und Proteinmenge, die mit dem Lebensmittel verzehrt wird, beeinflusst. Es gibt bisher keine Evidenz, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes schwermüßig Kohlenhydratträger mit niedrigem GI bevorzugen sollten [Rubin 2022]. In der Praxisempfehlung der DDG zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus wird darauf hingewiesen, dass dem individuellen Testen der Glykämieantwort auf präferierte Lebensmittel und Mahlzeiten einer großen Bedeutung zukommt [Rubin 2022].

Die glykämische Last (GL) ist eine weitere Methode zur Vorhersage der postprandialen Blutzuckerreaktion, die sowohl den glykämischen Index des Lebensmittels als auch die Größe der Kohlenhydratportion berücksichtigt [Barclay 2008].

9.3 Fette

Die American Heart Association Academy empfiehlt eine gesunde Ernährung von Kindern, bei der die gesättigte Fette einschränkt und durch mehrfach und einfach ungesättigte Fette ersetzt werden, um das kardiovaskuläre Risiko im späteren Leben zu verringern [Sacks 2017]. Studien zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mehr Fett und gesättigte Fettsäuren zu sich nehmen als in den Ernährungsempfehlungen empfohlen wird [Mayer-Davis 2006]. In der klinischen Praxis besteht das vorrangige Ziel in Bezug auf Nahrungsfette darin, sicherzustellen, dass die Zufuhr von gesättigten Fettsäuren, trans-Fettsäuren und Gesamtfett die Bevölkerungsempfehlungen nicht übersteigt. Ernährungsmuster, die der mediterranen Ernährung ähneln (auf der Grundlage einfach ungesättigter Fette, Kohlenhydraten aus Vollkornprodukten, der Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln und einem reduzierten Verzehr von

rotem und verarbeitetem Fleisch), sind wahrscheinlich von Vorteil für die langfristige Gesundheit und die Verringerung des CVD-Risikos [Cadario 2012; Zhong 2016]. Bei der Ernährungsaufklärung sollte darauf geachtet werden, dass die Methoden zur Quantifizierung der Kohlenhydrate die Aufnahme von Gesamtfett und/oder gesättigten Fettsäuren nicht erhöhen [Annan 2022 EK IV].

Kinder bis vier Jahren benötigen eine höhere Zufuhr von Fett und Protein als ältere Kinder. Die von der deutschen Gesellschaft für Ernährung angegebenen altersbezogenen Werte für diese Gruppe sind im Anhang in den Tabellen Ernährung aufgeführt.

9.4 Flüssigkeitszufuhr

Die Flüssigkeitszufuhr sollte auf einem der Aktivität angemessenen Niveau gehalten werden, um eine optimale Hydratation zu gewährleisten [Coyle 2004]. Die Ernährungsberatung sollte auch das Trinken über den Tag thematisieren. Die Richtwerte für die Zufuhr von Flüssigkeit im Kindes- und Jugendalter sind altersabhängig, Tabelle 15). In Bezug auf Getränke ist Wasser süßen oder gesüßten Getränken vorzuziehen (nach [Smart 2014 EK IV]).

9.5 Alkohol

Studien zeigen, dass Jugendliche und junge Erwachsene mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Gleichaltrigen ohne Diabetes mellitus einen ähnlichen oder leicht geringeren Alkoholkonsum aufweisen [Roberts 2020]. Bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes kann der Alkoholkonsum zu einer Reihe zusätzlicher Gesundheitsrisiken beitragen, einschließlich einer Hypoglykämie und/oder Hyperglykämie, wodurch sie anfälliger für alkoholbedingte Schäden sind, als Jugendliche ohne Typ-1-Diabetes [Charlton 2020]. Zu den Folgen des Alkoholkonsums bei Typ-1-Diabetes gehören mäßige oder schwere Hypoglykämie aufgrund der Unterdrückung der Gluconeogenese, eine gestörte Wachstumshormonreaktion, alkoholinduzierte Hypo-Wahrnehmungsstörungen und ein erhöhtes Risiko einer verzögerten Hypoglykämie für 8-12 Stunden nach dem Alkoholkonsum [Tetzschner 2018]. Hyperglykämie ist eine weitere Folge, die mit dem Konsum von Alkohol zusammenhängen kann. Sie tritt auf, wenn alkoholische Getränke mit hohem Zuckergehalt konsumiert werden, oder wenn vor und nach dem Trinken zusätzliche Kohlenhydraten konsumiert werden, um eine Hypoglykämie zu verhindern [Charlton 2020]. Folglich gehört auch die Schulung im Umgang mit Alkohol zur Ernährungsberatung. Jugendliche sollten ab 16 Jahren generell und in jüngerem Alter bei entsprechender Anamnese geschult werden.

Tabelle 8: Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen

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

Nahrungs-komponente	%-Anteil Gesamtenergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Kohlenhydrate gesamt	50%	Gesamtanteil = tägliche Energiezufuhr abzüglich Protein und Fett Expertenkonsens EK IV
		Kein konsistenter Effekt von kohlenhydratarmer Kost (< 45 %) mit hohem Gehalt an einfach ungesättigten Fettsäuren auf Lipide und Blutzuckerspiegel (Studien nicht nach glykämischem Index differenziert) [Garg 1998 EK Ia]
		Positiver Effekt auf die Stoffwechselkontrolle durch Kohlenhydrate mit niedrigem glykämischen Index [Brand-Miller et al. 2003 EK Ia]
Freie Zucker ¹	< 10 %	Obergrenze 10 % [Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) 2018; World Health Organization (WHO) 2015 EK IV]
		Bis ca. 50 g/Tag keine negativen Effekte auf glykämische Kontrolle, Lipide und Lipoproteine verglichen mit zuckerfreier Diät [Peterson et al. 1986 EK Ib; Bornet et al. 1985 EK Ib; Slama et al. 1984 EK Ib]
Fette gesamt	30-35% (4-14 Jahre) 30% (ab 15 Jahren)	Risiko der Gewichtszunahme bei Fettkonsum > 35 % [Astrup et al. 2000 EK Ia]
		Verschlechterung der Insulinempfindlichkeit bei hoher Fettaufnahme [Vessby et al. 2001 EK Ib]
Gesättigte Fettsäuren	max. 10 %	Verschlechterung des postprandialen Lipidmusters durch gesättigte Fettsäuren [Thomsen et al. 2003 EK Ib]
		Negativer Effekt von Trans-Fetten auf LDL, HDL, LDL-Partikelgröße und Lipoprotein A

¹ „Freie Zucker“ (free sugars) umfassen nach der Definition der World Health Organization (WHO) wiederum Monosaccharide (Glucose, Fructose, Galactose) und Disaccharide (Saccharose, Lactose, Maltose, Trehalose), die Hersteller oder Verbraucher Lebensmitteln zusetzen, sowie in Honig, Sirupen, Fruchtsaftkonzentraten und Fruchtsäften natürlich vorkommende Zucker

Nahrungs-komponente	%-Anteil Gesamtenergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
		[Katan et al. 1995 EK Ia; Christiansen et al. 1997 EK Ib]
Einfach ungesättigte Fettsäuren	> 10 %	<p>Positive Effekte auf Serum-Lipidspiegel und Lipoprotein-Konzentration und -Zusammensetzung [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]</p> <p>Senkung von LDL-Cholesterin aufgrund des Austausches von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]</p> <p>Verbesserte Insulinempfindlichkeit aufgrund des Austausches von gesättigten Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren [Summers et al. 2002 EK Ib]</p> <p>Senkung des Blutzuckerspiegels durch Austausch von Kohlenhydraten mit hohem glykämischen Index durch einfach ungesättigte Fettsäuren [Garg 1998 EK Ia]</p>
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	7- 10 %	<p>Direkte Evidenz für Grenzwert fehlt; wird aus Sicherheitserwägungen empfohlen, um Risiko der Lipidperoxidation nicht zu erhöhen</p> <p>Effekte der mehrfach ungesättigten Fettsäuren entsprechen denen einfach ungesättigter Fettsäuren [Katan et al. 1995 EK Ia; Howell et al. 1997 EK Ia; Mensink et al. 2003 EK Ia]</p>
n-3-Fettsäuren (cis configuration): Fisch- und Alpha-Linolensäuren aus pflanzlichen Quellen	0,5 %	<p>Senkung des Risikos von Herz-Kreislauferkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus durch regelmäßigen Fischkonsum [Hu et al. 2003 EK III]</p> <p>Kein Konsens über den Einsatz von Supplementen mit n-3-Fettsäuren</p>
Eiweiß	0,9 g/kg Körpergewicht/Tag (4-19 Jahre) (0,8 g/kg Körpergewicht/Tag, weiblich > 15 Jahre)	<p>Keine positive Assoziation zwischen Auftreten von Mikroalbuminurie und Proteinaufnahme in empfohlener Menge [Watts et al. 1988 EK III; Kalk et al. 1992 EK III; Riley et al. 1998 EK III; O'Hayon et al. 2000 EK III]</p>

Nahrungs-komponente	%-Anteil Gesamtenergie, falls nicht anders angegeben	Evidenzbelege
Ballaststoffe (Nahrungsfasern)	≥14.6g/1000 kcal/Tag	Keine direkte Evidenz für genannte Mengenangabe [Expertenkonsens, EK IV]
		Ballaststoffzufuhr in den Studien 40-50 g/Tag (zur Hälfte lösliche Ballaststoffe) Verbesserung des mittleren tägl. Blutzuckerwertes und des HbA1c-Wertes durch ballaststoffreiche Nahrung [Rivellese et al. 1980 EK Ib; Riccardi et al. 1984 EK Ib; Giacco et al. 2000 EK Ib; Chandalia et al. 2000 EK Ib+ Quelle 53, ISPAD]
		Senkung der Anzahl hypoglykämischer Ereignisse [Giacco et al. 2000 EK Ib]
		Signifikante Abnahme der Insulinspiegel i.S. der Abnahme einer Hyperinsulinämie bei Pat. mit Typ-2-Diabetes [Chandalia et al. 2000 EK Ib]
Kochsalz	3 g/Tag (4-8 Jahre) 3,8 g/Tag (> 9 Jahre) [Annan 2022]	Senkung des systolischen Blutdrucks bei Typ-2-Diabetikern durch Salzrestriktion [Dodson et al. 1989 EK Ib]
		Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung anderer Diätmodifikationen durch Salzrestriktion [Ceriello et al. 1991 EK Ib; Appel et al. 2003 EK Ib; Sacks et al. 2001 EK Ib]

10 Telemedizin und Videosprechstunde

Telemedizin beschreibt als Begriff das Angebot medizinischer Leistungen über eine räumliche Distanz hinweg. Telemedizin kann unmittelbar als Videoberatung oder zeitlich versetzt zur Anfrage, z. B. als Antwort per E-Mail erfolgen. Die Leistungen umfassen im Bereich Diabetologie die Diskussion der Glukosewerte und der Insulineinstellung, Besprechung von Laborbefunden aber auch Beratung zu sozialrechtlichen oder sozialmedizinischen Themen. Die dem persönlichen Kontakt am ähnlichsten Kontaktform ist die Videosprechstunde. Speziell die Videokonferenzoption kann auch zur Einzel- oder Gruppenschulung zu verschiedenen Themen genutzt werden.

Grundlage der Videosprechstunde als Ersatz oder Ergänzung von Ambulanzkontakten ist der Zugang zu digitalisierten Therapiedaten (Blutzucker, Sensorzucker, Insulin, Mahlzeiten, Sport, andere Ereignisse).

Empfehlung	Empfehlungsgrad
10-1 Für die stationäre oder ambulante Einstellung auf Insulinpumpen und auf CGM-Systeme sowie für die ambulante Langzeitbetreuung sollte Auslese-Software vorhanden sein. Expertenkonsens (Konsens)	B

Die Vorteile der Videosprechstunde bestehen für Patient/innen bzw. Familien in der Terminwahrnehmung und Beratung unter Einsparung der Anreise zur Klinik oder Praxis und damit Fahrt- und Wartezeiten sowie Kosten für das Transportmittel. Auch wenn der Videosprechstundentermin einen ähnlichen zeitlichen Umfang wie die Beratung in Klinik und Praxis hat, so kann die Videosprechstunde den Workflow in Klinik und Praxis positiv im Sinne einer zeit-effektiveren Tätigkeit verändern [Braune 2021 EK IIb; von Sengbusch 2021 EK III].

Eine Videosprechstunde erfolgt über ein geschütztes, medizinische Videoportal. Auf eine ruhige Umgebung und datenschutzkonforme Bedingungen beim Datenaustausch und der Videosprechstunde soll geachtet werden.

In bestimmten Phasen der Langzeitbetreuung sind häufigere Kontakte der Familien mit dem Diabetesteam nötig. Mangelnde personelle oder räumliche Ressourcen (Fachpersonal, Sprechstundenzeitfenster) können aber eine bedarfsgerechte Versorgung mit zusätzlichen, geplanten Beratungsterminen verhindern. Häufigere Kontakte sind z. B. direkt nach Manifestation, bei Klein- und Vorschulkindern, nach Therapieintensivierung (z. B. Wechsel auf eine AID-Pumpe) und oft auch in der Pubertät bei nachlassender Therapiemotivation nötig. Die Videosprechstunde ermöglicht es dem Diabetesteam, den Familien geplante extra Termine in flexibleren Zeitfenstern anzubieten. Durch häufigere Therapiegespräche und Anpassungen der Insulintherapie kann die Stoffwechsellage verbessert werden [Crossen 2020 EK IIb; Gandrud 2018 EK Ib; von Sengbusch 2020 EK Ib].

Die Videosprechstunde als ergänzende Kontaktform entlastet Eltern an Diabetes erkrankter Kinder und steigert deren Therapiezufriedenheit [Frielitz 2021; von Sengbusch 2020 EK Ib; von Sengbusch 2022 EK IIa].

Die Videosprechstunde kann dabei sowohl Ambulanztermine für ein Quartal vollständig ersetzen oder den Quartalskontakt um weitere Kontakte ergänzen [Reid 2018 EK Ib; von Sengbusch 2020 EK Ib].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>10-2</p> <p>Wenn häufigere Therapieanpassungen und Beratungen zur Verbesserung der Stoffwechsellage notwendig sind, sollten dafür auch telemedizinische Kontaktformen angeboten werden.</p> <p>[Crossen 2020 EK IIb; Gandrud 2018 EK Ib; Reid 2018 EK Ib; von Sengbusch 2020 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

11 Diabetesschulung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>11-1</p> <p>Die Patientenschulung stellt einen integralen Bestandteil der Diabetestherapie dar. Ohne darauf abgestimmte adäquate medizinische Behandlung ist sie nicht erfolgreich.</p> <p>[Bloomgarden 1987 EK Ib; Cameron 2013 EK IIb; Weerdt 1991 EK Ib]</p> <p>Kinder, Jugendliche mit Diabetes, deren Eltern oder andere primäre Betreuende sollen von Diagnosestellung an kontinuierlich Zugang zu qualifizierten auf die jeweilige persönliche Situation abgestimmte Schulungs- und Beratungsangebote erhalten.</p> <p>[Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020 EK IV; Martin 2012 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A
<p>11-2</p> <p>Betreuenden von Kindern mit Diabetes in Einrichtungen (z. B. Lehrkräfte in der Grundschule, Erzieher und Erzieherinnen im Kindergarten, Hort und Krippe) soll eine kindbezogene Schulung angeboten werden.</p> <p>[American Association of Diabetes Educators (ADCES) 2019 EK IV; Jackson 2015 EK IV; Lange 2012 EK IV; Martin 2012 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A
<p>11-3</p> <p>Die Schulungen sollen von einem multiprofessionellen Diabetesteam durchgeführt werden, das hinreichende Kenntnisse über altersspezifische Bedürfnisse, Möglichkeiten und Anforderungen aktueller Diabetestherapien an die Patienten und ihre Familien hat.</p> <p>Die Schulungen sollen von allen Teammitgliedern getragen werden und einheitlichen gemeinsam formulierten Therapiekonzepten und Therapiezielen folgen.</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	A

Grundlegender Bestandteil jeder Diabetestherapie im Kindes- und Jugendalter ist eine adäquate und qualitätskontrollierte Schulung der Kinder, der Jugendlichen und auch immer beider Eltern oder anderer primärer Betreuer, orientiert an strukturierten und evaluierten Schulungskonzepten [American Association of Diabetes Educators (ADCES) 2019 EK IV; Jackson 2015 EK IV; Lange 2012 EK IV; Martin 2012 EK IV].

Eine Einschätzung der isolierten Schulungseffekte innerhalb eines integrierten Therapiekonzepts ist kaum möglich, da Informationsvermittlung, Insulintherapiekonzepte, psychosoziale und auch psychotherapeutische Interventionen in der pädiatrischen Diabetologie eng miteinander verknüpft sind [Couch 2008 EK Ib].

Trotz dieser methodischen Einschränkungen zeigen sich in systematischen Reviews zur Diabetesschulung in der Pädiatrie positive Effekte auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung, das Diabeteswissen, das Therapieverhalten, die Selbstmanagementfähigkeiten, die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien. Die Effekte waren dabei am größten, wenn die Schulungsangebote, unter Einbeziehung der Eltern, Teil eines kontinuierlichen Langzeitbetreuungskonzepts waren [Biester 2021 EK IIb; Couch 2008 EK Ib; Ellis 2004 EK Ib; Hampson 2001 EK Ia; Lange 2021 EK IIb; Lange 1998 EK IIb; Lange 2001 EK III; Lange 2011 EK IIb; Ludvigsson 2001 EK IIb; Murphy 2006 EK Ia; von Sengbusch 2006 EK IIb].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>11-4</p> <p>Die Schulung soll zunächst die Bedürfnisse, die persönlichen Haltungen, das Vorwissen, die Lernfähigkeit und Lernbereitschaft der Patienten und ihrer Eltern und anderen primären Betreuer erfassen.</p> <p>Das Curriculum soll daran individuell angepasst werden.</p> <p>Darüber hinaus soll jede Schulungssequenz individuell auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Alter, • die kognitive Reife, • die Diabetesdauer, • die Art der Insulinsubstitution und Glukoseselbstkontrolle, • vorliegende Komorbiditäten, • den Lebensstil, • die kulturellen Besonderheiten der Familien, • die Sprache und • den Diabetes-Typ <p>abgestimmt werden.</p> <p>[Arslanian 2018 EK IV; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020 EK IV; Martin 2012 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Schulungsangebote, die primär Wissen über die Krankheit und ihre Behandlung vermitteln, verbesserten das Wissen der Patienten, hatten aber keinen systematischen Einfluss auf behandlungsrelevante Verhaltensweisen oder Parameter der metabolischen Kontrolle [Korhonen 1983 EK Ib]. Dagegen erwiesen sich Schulungsformen, die das Training von praktischen Fertigkeiten sowie die Förderung des Selbstmanagements, der Problemlösefähigkeiten und der

Selbstwirksamkeit der Patienten bzw. ihrer Eltern und primären Betreuer zum Ziel hatten, als effektiv. Schulung schließt damit eine systematische Verhaltensmodifikation ein (z. B. [Anderson 1995 EK Ib; Biester 2021 EK IIb; Channon 2007 EK Ib; Gage 2004 EK Ib; Grey 2000 EK Ib; Northam 2006 EK III]).

Dabei ist die strukturierte Diabetesschulung klar von einer technischen Einweisung, z. B. zur Nutzung CGM-Systemen, Insulinpumpen oder anderen Diabetestechnologien abzugrenzen, die von Herstellern angeboten werden. Diese Einweisung erfüllt nicht die Anforderungen an die Förderung des Selbstmanagements des Diabetes im Alltag, z. B. die korrekten Reaktionen und ggf. Insulingaben abhängig von aktuellen Anforderungen, Glukosewerten, Ernährung, Bewegung, Stress und individuellen ärztlichen Empfehlungen.

Die Diabetesschulung in der Pädiatrie muss das Ziel verfolgen, die praktischen Fähigkeiten der Kinder und Jugendlichen im Selbstmanagement [Channon 2007 EK Ib; Northam 2006 EK III] und in besonderem Maße auch die ihrer Eltern und anderen primären Betreuer zu fördern.

Eine zu frühe alleinige Verantwortung von Jugendlichen mit Diabetes hat sich als ungünstig erwiesen [Weissberg-Benchell 1995 EK III; Wysocki 2011 EK III]. Dagegen zeigten sich positive Effekte, wenn die konstruktive Kooperation zwischen Eltern und Jugendlichen in Schulungen systematisch gefördert wird [Anderson 1999 EK IIb; Laffel 2003 EK IIb; Whittemore 2020 EK Ib; Wysocki 2011 EK III].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
11-5 Innerhalb der Schulungen sollen verschiedene didaktische Prinzipien zum Einsatz kommen, um unterschiedlichen Bedürfnissen und Lernstilen der Kinder, Jugendlichen und Eltern gerecht zu werden. [Lange 2012 EK IV; Martin 2012 EK IV] Evidenz basiert und Expertenkonsens (starker Konsens)	A
11-6 Der Lernprozess soll durch evaluierte Schulungsmedien begleitet werden, die sich an der kognitiven Entwicklung und den Bedürfnissen der Kinder und Jugendlichen orientieren. Gleiches gilt für die Schulungsmaterialien für Eltern, die deren Erziehungsaufgaben und die altersspezifische Diabetestherapie ihrer Kinder einbeziehen sollen. [Lange 2012 EK IV; Martin 2012 EK IV] Evidenz basiert und Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Unterschiedliche Schulungsangebote (Struktur, Inhalte, didaktisches Konzept) für Vorschulkinder, Grundschulkinder, Jugendliche in der Pubertät und Adoleszenten vor der Transition in die internistische Betreuung sind erforderlich. Für Eltern und andere primär Betreuende sind außerdem differenzierte Schulungsangebote notwendig, die abhängig vom Alter des Kindes den jeweiligen Erziehungs- und Entwicklungsaufgaben entsprechen [Haas 2014 EK IV; Lange 2012 EK IV]. Flexibilität in der konkreten Gestaltung jeder Schulung muss daher zu den Standards der pädiatrischen Diabetologie zählen [Cameron 2015 EK IV].

Strukturierte und evaluierte deutschsprachige Schulungsmedien und Curricula liegen für Vorschulkinder, Grundschulkinder, Jugendliche und Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes vor [Bläsig 2011 EK IIb; Hürter 2016; Lange 2017; Lange 2001 EK IIb; Lange 2020; Lange 2014; Remus 2018 EK IIb; Sassmann 2012 EK Ib]. Außerdem stehen Broschüren und Programme für pädagogische Fachkräfte in Kindereinrichtungen zur Verfügung [Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 2023a; Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 2023b; Boss 2018 EK III; Gutzweiler 2019 EK III]. Zur Vorbereitung und Unterstützung der Transition in die internistische Diabetologie liegen ebenfalls strukturierte Schulungskonzepte und Websites vor (z. B. [Ernst 2016; Schmidt 2016 EK III]. Ein strukturiertes Schulungsprogramm zum Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) in der Pädiatrie steht ebenfalls zur Verfügung [Gehr 2017].

Die Stundenzahl für die Initialschulung von Eltern eines Kindes mit Diabetes bei Manifestation beträgt im Mittel ca. 30 Stunden theoretischen und vor allem auch praktischen Unterricht [Lange 2006 EK IIb]. Gleiches gilt für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes. Für Kinder im Grundschulalter hat sich ein Umfang von durchschnittlich acht Stunden Theorie und 18 Stunden Praxis als angemessen erwiesen [Lange 2001 EK III]. Die Schulung zur Nutzung der Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) umfasst sechs Module á 2 Unterrichtsstunden. Eine Aufstellung zielgruppenbezogener Schulungsinhalte befindet sich im Anhang. Bei allen strukturierten Diabetesschulungen sollte der Zuwachs an Wissen und praktischen Fertigkeiten durch Lernzielkontrollen evaluiert werden.

Im deutschen Gesundheitssystem findet die initiale Diabetestherapie und –schulung nahezu ausschließlich stationär statt. In einigen Staaten erlaubt die Finanzierung im Gesundheitssystem, z. B. in Schweden, den USA oder dem Vereinigten Königreich, auch eine ambulante Initialbehandlung. Unter der Voraussetzung, dass entsprechend Zeit und fachliche Kompetenz zur Verfügung stehen, waren dort die Erfolge ambulanter oder stationärer Initialschulungen vergleichbar [Clapin 2017 EK IIb; Tiberg 2016 EK Ib; Tonyushkina 2014 EK IIb].

Ein evaluiertes deutschsprachiges Schulungsprogramm für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes liegt nicht vor. US-Amerikanische Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass spezifische langfristige Programme, die Wissen vermitteln, vor allem aber das Ernährungs- und Bewegungsverhalten und die häufigen assoziierten psychischen Störungen und sozialen Probleme adressieren, hilfreich sein können [Berkowitz 2018 EK IIa; Mc Sharry 2019 EK III]. Die Effektivität ist jedoch durch eine geringe Adhärenz der jungen Patienten begrenzt. Für andere seltene und sekundäre Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter fehlen ebenfalls spezifische deutschsprachige Programme.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
11-7 Diabetesschulung ist ein kontinuierlicher Prozess, der nur durch wiederholte bedarfsgerechte Angebote (mind. alle 2 Jahre) während der Langzeitbetreuung erfolgreich ist. Neue Therapiekonzepte, z. B. der Beginn einer Insulinpumpentherapie, einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) oder einer AID-Therapie, oder neue Lebensabschnitte, z. B. die Einschulung, sollen durch zusätzliche entsprechende Schulungen begleitet werden. Weitere Erkrankungen, z. B. an einer Zöliakie oder ADHS, oder akute Komplikationen, z. B. DKA, schwere Hypoglykämien, psychische Probleme, oder auch familiäre Belastungen erfordern ebenfalls personalisierte Schulungen. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Folgeschulungen für Kinder, Jugendliche und deren Eltern werden entsprechend den altersstypischen Entwicklungsaufgaben und der zunehmenden kognitiven Reife der Kinder und Jugendlichen in regelmäßigen Abständen empfohlen. Weiterhin sind umfassende Schulungen aller Familienmitglieder unverzichtbar, wenn neue Therapieprinzipien begonnen werden, z. B. CSII, CGM oder ein AID-System. Diese umfassen nicht nur technische Aspekte, sondern auch die entsprechende Berechnung der Nahrung, den sicheren Umgang mit allen Elementen der Systeme und die kompetente Datenanalyse [Biester 2020 EK IIb; Gehr 2017]. Gleiches gilt, wenn die Diabetestherapie durch die Diagnose einer zusätzlichen Krankheit, z. B. Zöliakie oder auch ADHS, oder bei ersten Folgekomplikationen angepasst werden muss. Neben sachlichen Informationen kommt der individuellen Beratung zu Risiken und Prognose und vor allem der Ermutigung und psychischen Stabilisierung große Bedeutung.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
11-8 Schulungskräfte und weitere Mitglieder des Diabetesteamts sollen kontinuierlich die Möglichkeit haben, sich didaktisch bezogen auf die pädiatrische Diabetesschulung und in Beratungstechniken zur Förderung von Selbstmanagement und Problemlösefähigkeiten fortzubilden. Außerdem sollen sich alle an der Behandlung Beteiligten kontinuierlich zur Nutzung neuer Diabetestechnologien und -therapien fortbilden können. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Die Diabetesdiagnose ist für Kinder und Jugendliche sowie ihre Eltern und andere primäre Betreuungspersonen ein weitgehender Einschnitt, der eine umfassende Modifikation des gesamten Lebens erfordert. Die weitreichende Veränderung des Verhaltens kann weder angeordnet noch durch frontale Vorträge initiiert werden. Um Familien bei der erfolgreichen Verhaltensmodifikation zu unterstützen, müssen Schulungs- und Beratungskräfte entsprechend didaktisch und verhaltensmedizinisch ausgebildet und qualifiziert sein, z. B. im Problemlösetraining, in der Förderung konstruktiver Krankheitsbewältigung, im Angstmanagement, im Hinblick

auf Motivation („motivational interviewing“), Empowerment, aber auch bezüglich der Entwicklung von Curricula, dem Einsatz von neuen Technologien in der Schulung und der Steuerung von Gruppenprozessen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>11-9</p> <p>Es gibt Hinweise, dass webbasierte Schulungen, Technologie gestützte Schulungssysteme und Smartphone Applikationen zur Wissensvermittlung, zur Therapiemotivation und zu verbesserter glykämischer Kontrolle beitragen können</p> <p>[Chin-Jung 2021 EK III; Fleming 2020 EK IV; Nkhoma 2021 EK Ib].</p> <p>Die Nutzung dieser Technologien sollte bei der Schulung individuell ausgewählt werden.</p> <p>Evidenz basiert und Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

Der technologische Fortschritt in Verbindung mit der weit verbreiteten Nutzung digitaler Medien bietet die Möglichkeit, diese zur Verbesserung der Diabetesversorgung und -schulung einzusetzen. Zu den Technologien gehören Smartphone- und webbasierte Anwendungen [Ahn 2022 EK IV; Chin-Jung 2021 EK III; Grey 2013 EK Ib], Videospiele [Sparapani 2021 EK III], Textnachrichten [Franklin 2006 EK Ib; Zhang 2018 EK Ib] sowie telefonische Erinnerungshilfen und telemedizinische Unterstützung [Zhang 2018 EK Ib]. Die Technologien sind am wirksamsten, wenn sie interaktive Modi [Couch 2008 EK Ib; Greenwood 2017 EK Ib] einschließen und die sozialen Medien nutzen. Allerdings fehlen belastbare Daten mit größeren Studienpopulationen zur Wirksamkeit bezogen auf die wichtigsten Ergebnisparameter in der Diabetologie [Greenwood 2017 EK Ib]. Der Nutzen einer technologiegestützten Beratung zur Verbesserung des Selbstbewusstseins der Patienten, des Selbstmanagements, der Lebensqualität und der Blutzuckerkontrolle wurde in kleinen Stichproben bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Diabetes belegt [Grey 2013 EK Ib; Hanberger 2013 EK Ib; Hieftje 2013 EK III; Lehmkuhl 2010 EK III; Wood 2016 EK III].

Die Telemedizin hat sich als besonders hilfreich für Menschen mit Diabetes erwiesen, die in ländlichen Regionen leben oder pandemie-bedingt keinen Zugang zu persönlicher professioneller Beratung und Diabetesschulung haben [Greenwood 2017 EK Ib; von Sengbusch 2020 EK Ib; Wood 2016 EK III]. Die Kommunikation und der Austausch von medizinischen Informationen werden durch datenschutzkonforme Videokonferenzen während einer telemedizinischen Sitzung ermöglicht. Einige Diabeteszentren haben die Telemedizin in das Diabetesmanagement integriert, um die Reichweite der Diabetesschulung und -betreuung zu erhöhen [Frielitz 2021 EK III; von Sengbusch 2021 EK III; von Sengbusch 2022 EK III].

Einige Einschränkungen bei der Verwendung von webbasierten Schulungen und der Nutzung digitaler Medien für Schulungszwecke sollten jedoch von Schulenden und Patienten bedacht werden. Dies gilt für fehlerbehaftete Angaben, mögliche Verletzung der Vertraulichkeit und des Datenschutzes und außerdem für das Risiko, von webbasierten Informationen überfordert zu werden. Deshalb sollten Diabetesteam auf vertrauenswürdige Websites und mobile Anwendungen hinweisen und Patienten gleichzeitig für datenschutzrechtliche Probleme sensibilisieren [Ahn 2022; Fleming 2020 EK IV].

12 Strukturelle Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen

Die Fragen zu strukturellen Anforderungen an die diabetologisch spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen können nicht anhand von evidenzbasierter Literatur beantwortet werden. Zum einen, weil die für eine Beantwortung der Fragen notwendigen prospektiven, randomisierten Studien nicht existieren und in absehbarer Zeit auch nicht durchgeführt werden. Zum anderen, weil die Fragen nach strukturierter interdisziplinärer multiprofessioneller Teamarbeit und Patienten Outcome qualitative Studien erfordern.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-1 Kinder und Jugendliche mit Diabetes Mellitus sollten unter 18 Jahren grundsätzlich, unter 21 Jahren fakultativ von einem diabetologisch besonders qualifizierten multiprofessionellen pädiatrischen Team versorgt werden. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

Eine umfassende Betreuung von Patienten in dieser Altersgruppe setzt die Verfügbarkeit eines Kinderdiabetologen (Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit diabetologischen Spezialkenntnissen: Diabetologe, Kinderendokrinologe und Diabetologe gemäß den geltenden Weiterbildungsordnungen der Landesärztekammern) oder Diabetologe DDG [Scherbaum 1998 EK IV EK IV] voraus. Das Team, Zusammensetzung s.u., sollte Kinder und Jugendliche sowie ihre Familien sowohl stationär, z. B. bei Manifestation oder akuten Krisen ebenso wie langfristig ambulant behandeln [Neu 2019; Swift 2007 EK IV].

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

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

[Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 1999 EK IV; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 1999 EK IV; Neu 2019; Pihoker 2018]. Eine Betreuung, die nicht entsprechend diabetologisch qualifiziert ist, birgt das Risiko von Defiziten in der Langzeitbetreuung von Kindern [Jefferson 2003 EK III].

Diese Empfehlungen sind jedoch inzwischen sehr alt und in der Therapie und Betreuung hat sich vieles geändert.

Die zunehmende Technisierung führt zu einem veränderten und zusätzlichen Schulungsbedarf. Der Inhalt der durchzuführenden Schulungen bezieht sich nicht mehr nur auf die Erkran-

kung, sondern die Systeme untereinander, sowie Download- / Uploadfunktionen und die Anlage der Systeme sind notwendige Inhalte, die vermittelt werden müssen und zusätzliche Zeit und Personal in Anspruch nehmen. Eine Anpassung des Personalschlüssels ist daher dringend indiziert, evidenzbasierte Daten existieren jedoch nicht.

Bereits 1998 wurde die Mehrheit der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in der Langzeitbetreuung stationär und ambulant von Kinderkliniken behandelt, die den geforderten Qualitätskriterien weitestgehend entsprachen [Lange 2002 EK III]. Dieser Anteil erhöhte sich 2008 für die qualifizierte Langzeitbetreuung auf 81 % gegenüber 73% im Jahr 2003 und 57 % im Jahr 1998. Der Anteil qualifiziert betreuter neu erkrankter Patienten erhöhte sich auf 72% in 2008 gegenüber 64 % in 2003 und 44 % im Jahr 1998. Im Jahr 2019 zeigte sich ein weiterer Anstieg auf 83% [Drozd 2021 EK III]. Allerdings sank der Anteil von Kindern mit Zugang zu einem Diätassistenten, einem Psychologen oder einem Sozialarbeiter [Lange 2007 EK III]. Im Jahr 2019 gab es einen weiteren leichten Abfall in der Verfügbarkeit eines Psychologen und einer Diätassistentin [Drozd 2021 EK III].

Während in der stationären Behandlung der Zugang zu spezialisierten Teams in den letzten Jahren anstieg, zeigt sich in der ambulanten Behandlung ein abfallender Anteil der Patienten mit einem Zugang zu einem Psychologen (ca. 50% in 2019 gegenüber 70% in 2008) einem Sozialarbeiter (50% in 2019 gegenüber 60% in 2008) und einem Diätassistenten (40% in 2019 gegenüber 60% in 2008) [Drozd 2021 EK III].

Unterschiede in der Qualität der Langzeitbetreuung zeigen sich u.a. in der Größe der behandelnden Zentren. Die metabolische Kontrolle ist insgesamt in größeren Zentren besser als in kleinen Zentren. Die besten Behandlungsziele erreichen Zentren der Größe M (≥ 50 bis < 100 Patienten). Eine Behandlung mit Insulinpumpentherapie und Hybrid-Closed-Loop Systemen erfolgt zu einem größeren Anteil in größeren Zentren. Schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen treten in XL-Zentren (≥ 200 Patienten) weniger auf. Am häufigsten tritt die diabetische Ketoazidose in XS-Zentren auf (< 20 Patienten) [Hackl 2022 EK III]. Von der ISPAD wird eine Zentrumsgröße von mindestens 150 Patienten empfohlen. [Pihoker 2018]

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-2 Die Diabetes-Teams sollen zur Qualitätssicherung an der DPV-Dokumentation teilnehmen und 1–2-mal pro Jahr an regionalen Qualitätszirkeln. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Das DPV-Register erfasst zur Qualitätssicherung seit nunmehr 25 Jahren die individuellen Patientendaten wie Geschlecht, Manifestationsalter und Diabetestyp multizentrisch [Holl 2020]. In den Qualitätszirkeln werden jeweils die entanonymisierten DPV-Daten bezüglich Schwächen und Stärken diskutiert und gemeinsam Verbesserungsmöglichkeiten entwickelt [Grabert 2002 EK III; Hecker 1999 EK III].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-3a In der strukturierten interdisziplinären Arbeit soll die individualisierte Diabetestherapie unter Berücksichtigung psychosozialer Ressourcen und Risiken, sowie kultureller Faktoren gemeinsam mit den PatientInnen und ihren Familien entwickelt und angepasst werden. Der Aufbau langfristiger Beziehungen ermöglicht die Stärkung der Selbstwirksamkeit, die Vermittlung von Wissen und Unterstützung der Krankheitsakzeptanz. Expertenkonsens (starker Konsens)	A
12- 3b Es sollte eine strukturierte Dokumentation der interdisziplinären Arbeit erfolgen. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

Eine qualifizierte Diabetesbetreuung umfasst einerseits das Bemühen um eine möglichst gute Langzeitstoffwechsellage, andererseits eine Unterstützung des Patienten und seiner Familie bei der Integration der chronischen Erkrankung in den Alltag. Psychosoziale Risikofaktoren sind einer der stärksten Prädiktoren für das Diabetes-Outcome bei Kindern und Jugendlichen [Kordonouri 2020; Mönkemöller 2019] und sollen in den Therapiekonzepten berücksichtigt werden. Psychische Komorbiditäten bei Patientinnen und Eltern müssen vom Team rechtzeitig erkannt und adäquat adressiert werden (siehe Kapitel 13 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen). Deshalb sind die individualisierte Betreuung auf Augenhöhe unter Einbeziehen der individuellen Bedürfnisse durch das Diabetesteam gemeinsam mit den PatientInnen und ihren Familien und die Anpassung der Therapiekonzepte Basis der Behandlung [Delamater 2018; Wigert 2014]. Die Diabetesteams sollten über die Ressourcen verfügen, PatientInnen mit besonderen Risiken wie z. B. Non-Adhärenz und kognitiven Einschränkungen, engmaschig zu betreuen. Bei der Entlassung von Patienten mit Typ-1-Diabetes sollte ein Entlassplan vorliegen [Tong 2021].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-4 Das Team soll die aktuellen Therapieoptionen kennen, sowie gemeinsame Behandlungsziele und die ganzheitliche Betrachtungsweise teilen und reflektieren und verschriftlichen. Expertenkonsens (starker Konsens)	A

Die Vereinbarung von gemeinsamen Behandlungszielen und Kohärenz im Team sind mit einer langfristig besseren Stoffwechsellage der PatientInnen assoziiert [Pralhad 2020; Skinner

2018; Zaharieva 2022]. Die strukturierte Verbesserung der Teamkommunikation untereinander und mit den Patientenfamilien ist mit einer Optimierung des Diabetesmanagements vergesellschaftet [Heikkilä 2021].

13 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen

13.1 Psychologische und soziale Risiken

Diabetes ist eine zusätzliche Lebensaufgabe für Kinder, Jugendliche und ihre Familien, die vor dem Hintergrund allgemeiner Entwicklungsaufgaben zu hoher psychosozialer Belastung und Überforderung aller Familienmitglieder führen kann. Eltern von Kindern mit einer Diabetesmanifestation vor dem Schulalter sind besonders gefordert, eine konsequente Diabetes-therapie mit altersgemäßen Erziehungsaufgaben und der Organisation des Familienlebens zu verbinden [Commissariat 2020 EK III; Dehn-Hindenberg 2021 EK IIb; Haugstvedt 2011 EK IIb; Hood 2014 EK III; Madrigal 2020 EK III; Whittemore 2012 EK Ib].

Eine Überforderung der Kinder und ihrer Familien durch das Krankheitsmanagement ist mit einer unzureichenden Diabetestherapie und einem erhöhten Risiko für psychische Störungen assoziiert [Tsiouli 2013 EK Ib]. In diversen Studien zur psychischen Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes hat sich eine gegenüber der Hintergrundbevölkerung erhöhte Prävalenz von subklinischen psychischen Belastungen, Distress, Depressionen, Angststörungen und gestörtem Essverhalten gezeigt [Berger 2019 EK IIb; Cooper 2017 EK IIb; Dybdal 2018 EK IIb; Reynolds 2011 EK Ib; Zenlea 2014 EK III]. Auch für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes wurde eine deutlich erhöhte Prävalenz von psychischen Belastungen, reduzierter Lebensqualität und klinisch relevanten psychischen Störungen festgestellt [Browne 2015 EK IIb; Roberts 2021 EK III; Today Study Group 2022 EK IIb].

Demgegenüber werden in anderen Studien nur geringe oder keine Unterschiede bezogen auf die psychische Gesundheit und die Lebensqualität zwischen jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes und stoffwechselgesunden Gleichaltrigen beobachtet [Baechle 2014 EK IIb; Fischer 2019 EK III; Fischer 2019 EK IIb; Nieuwesteeg 2012 EK III; Stahl 2012 EK IIb].

So wie sich auch die Qualität der Stoffwechseleinstellung zwischen unterschiedlichen Staaten und Gesundheitssystemen weltweit deutlich unterscheidet [Anderzén 2020 EK IIb; Beaufort 2013 EK IIb; McKnight 2015 EK IIb], werden ebenfalls relevante Unterschiede in der Lebensqualität und der Prävalenz psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes beobachtet [Cameron 2013 EK IIb; Hoey 2009 EK IIb; Skinner 2018 EK IIb].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>13-1</p> <p>Psychosoziale und sozioökonomische Faktoren sind eng mit der Krankheitsbewältigung, dem Therapieverhalten, der Qualität der Stoffwechseleinstellung und dem psychischen Wohlbefinden von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes assoziiert.</p> <p>Diese Faktoren sollen bei Diagnose und im Verlauf der Langzeitbehandlung erfasst werden, um die Therapie mit der individuellen Situation eines Kindes und seiner Familie abzustimmen.</p>	A

Empfehlung	Empfehlungs-grad
z. B. [Cameron 2013 EK IIb; Fegan-Bohm 2020 EK III; Gruhn 2016 EK III; Hood 2014 EK III; Stanek 2020 EK III] Evidenz basiert (starker Konsens)	

Seit mehreren Dekaden ist bekannt, dass psychosozial belastete oder sozioökonomisch benachteiligte Kinder und Jugendliche in Deutschland allgemein einen schlechteren psychischen und physischen Gesundheitszustand aufweisen [Ellert 2014 EK IIb; Lampert 2019 EK IIb; Rattay 2014 EK IIb; Santos-Hövenner 2019 EK IIb]. Entsprechend weisen auch internationale Studien darauf hin, dass psychosoziale und sozioökonomische Faktoren wichtige Determinanten des Therapieverhaltens und damit der Qualität der Stoffwechseleinstellung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 als auch mit Typ-2-Diabetes darstellen. Kinder und Jugendliche mit einer chronisch unzureichenden Stoffwechseleinstellung einschließlich wiederholter diabetischer Ketoazidosen weisen häufiger psychosoziale Probleme oder psychiatrische Störungen auf als junge Menschen mit einer stabileren Stoffwechseleinstellung [Cameron 2013 EK IIb; Fegan-Bohm 2020 EK III; Gruhn 2016 EK III; Hood 2011 EK III; Stanek 2020 EK III].

Im Einzelnen sind folgende familiäre und sozioökonomische Faktoren mit erhöhten somatischen und psychischen Gesundheitsrisiken für Kinder und Jugendliche mit Diabetes assoziiert:

- instabile familiäre Situation und/oder Überforderung der Eltern, z. B. allein Erziehende, Patchwork-Familien, Trennung, familiäre Konflikte [Baechle 2021 EK IIb; Caccavale 2015 EK III; Kordonouri 2020 EK III, Tsiouli 2013 EK Ib]
- niedriger sozioökonomischer Status der Familie [Bächle 2018 EK IIb; Caccavale 2015 EK III; Fegan-Bohm 2020 EK III]
- Zugehörigkeit zu Minoritäten und kulturelle Spezifika [Fegan-Bohm 2020 EK III; Hood 2014 EK III; Kordonouri 2020 EK III; Scheuing 2015 EK IIb],
- ungünstiger elterlicher Erziehungsstil, Vernachlässigung und/oder Überforderung des Kindes [Dempster 2019 EK IIb; Eilander 2017 EK IIb; Goethals 2017 EK III; Gruhn 2016 EK III; Landers 2016 EK III]
- irrationale Hypoglykämieangst der Eltern [Aalders 2018 EK III; Haugstvedt 2010 EK III; Hawkes 2014 EK III]
- körperliche und/oder seelische Erkrankung eines Elternteils, insbesondere Depression Angststörung, Abhängigkeitserkrankung [Landolt 2002 EK III; Lindström 2011 EK III]
- kritische Lebensereignisse und damit verbundene hohe Anforderungen an die Familien [Commissariat 2018 EK III; Stanek 2020 EK III]

Diese Risikofaktoren sollen initial bei Diagnose und bei entsprechenden Hinweisen im Verlauf der Langzeitbehandlung erfasst und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

13.2 Neurokognitive Funktion und schulische Leistungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>13-2</p> <p>In nationalen Registerstudien konnte kein Unterschied zwischen den Schulleistungen von Kindern und Jugendlichen mit und ohne Diabetes festgestellt werden.</p> <p>[Begum 2020 EK IIb; Mitchell 2022 EK IIb; Skipper 2019 EK IIb]</p> <p>Jedoch tragen einige Kinder und Jugendliche mit frühem Diabetesbeginn, schwerer DKA bei Manifestation, schweren Hypoglykämien und chronischer Hyperglykämie ein erhöhtes Risiko für Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung und exekutiver Funktionen.</p> <p>Daher sollen bei diesen Kindern mögliche Lernschwierigkeiten erfasst und sie ggf. neuropsychologisch untersucht werden. Bei entsprechendem Bedarf soll ihnen eine gezielte Förderung angeboten werden.</p> <p>[He 2018 EK III; Lin 2015 EK IIb]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Bezogen auf die Schulleistungen in aktuellen nationalen Registerstudien wurde kein Unterschied zwischen Kindern mit Typ-1-Diabetes und der Hintergrundbevölkerung nachgewiesen [Begum 2020 EK IIb; Mitchell 2022 EK IIb; Skipper 2019 EK IIb]. Dennoch wiesen auch in diesen Studien Kinder mit andauernd unzureichender Stoffwechseleinstellung schlechtere Schulleistungen auf als Kinder mit einer besseren Stoffwechseleinstellung. Dieser Zusammenhang war jedoch gegenüber den Einflüssen durch den sozioökonomischen Status der Herkunftsfamilien und möglichen Verhaltensauffälligkeiten der Kinder relativ gering ausgeprägt [Persson 2013 EK IIb].

In mehreren klinischen Studien zum Einfluss von Dysglykämien auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern mit Diabetes ergaben sich Hinweise auf mögliche Beeinträchtigungen der neurokognitiven Funktion und der intellektuellen Leistungsfähigkeit. Dies betrifft vor allem Kinder mit früher Diabetesdiagnose, wiederholten schweren Hypoglykämien und/oder chronischer Hyperglykämie. Besondere Risiken tragen dabei sehr junge Kinder [He 2018 EK III; Lin 2015 EK IIb]. Außerdem ergaben sich Assoziationen zwischen einer schweren DKA bei Manifestation und kognitiven Beeinträchtigungen in der Folgezeit [Aye 2019 EK IIb].

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

Studien in den USA untersuchten neuroanatomische Veränderungen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes mittels struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) und setzen diese in Beziehung zu schweren Hypoglykämien und/oder chronischer Hyperglykämie [Mauras 2021 EK IIb]. Gegenüber gleichaltrigen Kontrollen ergaben sich dabei für initial siebenjährige Kinder, im Längsschnitt über 12 Jahre Hinweise auf neuroanatomische Veränderungen. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit Typ-1-Diabetes wurde bei denjenigen mit einer längeren unzureichenden Stoffwechseleinstellung ein größerer Abbau der grauen Substanz beobachtet als bei Kindern mit deutlich besseren Stoffwechselwerten.

13.3 Psychische Komorbiditäten

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>13-3</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen soll auf Anzeichen psychischer Belastungen oder Komorbidität (z. B. Distress, Ängste, Depression, Essstörung, ADHS) geachtet und gegebenenfalls eine fachgerechte Diagnostik durchgeführt werden, um bei Bedarf frühzeitig zu intervenieren.</p> <p>Ein regelmäßiges Erfragen oder Screening auf psychische Belastungen soll durchgeführt werden.</p> <p>Bei Vorliegen einer psychisch relevanten Störung sollen Kinder- und Jugendpsychiater oder Psychotherapeuten hinzugezogen werden, um gegebenenfalls eine Mitbehandlung zu initiieren. Eine zwischen Psychotherapeuten/Psychiatern und Diabetesteam abgestimmte Behandlung soll angestrebt werden.</p> <p>[Butwicka 2015 EK IIb; Cooper 2017 EK IIb; Luyckx 2019 EK IIb; Reinehr 2019 EK IIb; Zenlea 2014 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes tragen gegenüber stoffwechselgesunden Gleichaltrigen ein erhöhtes Risiko für psychische Komorbiditäten [Berger 2019 EK IIb; Cooper 2017 EK IIb; Dybdal 2018 EK IIb; Reynolds 2011 EK Ib; Zenlea 2014 EK III]. Gleiches gilt für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes [Browne 2015 EK IIb; Roberts 2021 EK III; Today Study Group 2022 EK IIb]. Die Datenlage zur Prävalenz psychischer Komorbiditäten ist jedoch bedingt durch unterschiedliche Stichproben, Diagnosekriterien, Therapieprinzipien und Gesundheitssysteme inkonsistent. Es wird geschätzt, dass deutlich mehr als 15% der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes zusätzlich von psychischen Belastungen oder Komorbiditäten betroffen sind [Berger 2019 EK IIb; Cooper 2017 EK IIb; Dybdal 2018 EK IIb; Nip 2019 EK III].

Psychische Komorbiditäten sind bei Diabetes mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung und einer erhöhten Rate akuter Komplikationen assoziiert [Galler 2020 EK IIb; Reinehr 2019 EK IIb; Sildorf 2018 EK IIb]. Zudem werden häufig mehrere psychische Komorbiditäten gleichzeitig beobachtet [Araia 2020 EK III]. Dementsprechend wird bei unzureichender Stoff-

wechselseinstellung oder anderen spezifischen Hinweisen ein Screening auf psychische Belastungen und Komorbidität empfohlen [Berger 2019 EK IIb; Cooper 2017 EK IIb; Dybdal 2018 EK IIb; Luyckx 2019 EK IIb; Zenlea 2014 EK III].

13.3.1 Häufige psychische Belastungen und Komorbiditäten

- **Diabetesbezogener Distress** beschreibt die praktischen und psychischen Belastungen durch die Anforderungen der Therapie im Alltag. Distress ist bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes häufig [Hannonen 2015 EK III; Lašaitė 2016 EK III; Wasserman 2021 EK III], ebenso bei deren Eltern [Noser 2019 EK IIb; van Gampelaere 2020 EK III]. Weibliche Jugendliche sind stärker betroffen als männliche Jugendliche [Forsander 2017 EK IIb]. Das gleichzeitige Vorliegen einer depressiven oder Angststörung ist möglich, aber nicht zwingend. Mit Blick auf therapeutische Interventionen sollten diabetesbezogener Distress und Depression separat betrachtet werden [Shapira 2021 EK III; Wasserman 2021 EK III].
- Häufige psychische Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes sind **Ängste und Depression** [Berger 2019 EK IIb; Colton 2013 EK III; Reynolds 2011 EK Ib; Silverstein 2015 EK IIb], beide sind mit einer geschätzten Prävalenz von 32% (Ängste) und 30% (Depression) gegenüber stoffwechselgesunden Gleichaltrigen erhöht [Buchberger 2016 EK IIb]. Die Angaben zu den Prävalenzen sind jedoch heterogen, da eine Abgrenzung zum diabetesbezogenen Distress nicht immer gegeben ist. Ebenso gibt es Hinweise auf erhöhte Depressions- und Angststraten unter Eltern, besonders Müttern, von Kindern mit Typ-1-Diabetes [Beaufort 2021 EK III; Eilander 2017 EK IIb; Noser 2019 EK IIb; van Gampelaere 2020 EK III]. Hier zeigen sich auch Zusammenhänge mit dem Diabetesmanagement und der Stoffwechselseinstellung ihrer Kinder [Eilander 2017 EK IIb; McConville 2020 EK IIb].

Unter Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes übersteigt die Prävalenzrate der Depression die von Gleichaltrigen mit Typ-1-Diabetes [Silverstein et al. 2015 EK IIb; Glick et al. 2018 EK IIb]. In beiden Gruppen sind weibliche Jugendliche stärker betroffen. Depression und/oder Angst stehen im Zusammenhang mit einer unzureichenden Stoffwechselseinstellung und gehäuften stationären Aufnahmen bei Kindern und Jugendlichen [Hilliard 2011 EK III; McGill 2018 EK IIb; Munoz 2021 EK IIb; Plener 2015 EK IIb; Reynolds 2011 EK Ib].

Angesichts der relativ hohen Prävalenz wird eine regelmäßige Erfassung depressiver und Angst-Symptome empfohlen [Nguyen 2022 EK III; Silverstein 2015 EK IIb; Wolfgram 2020 EK IIb]. Dies gilt insbesondere für Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten HbA1c-Wert. Bei Hinweisen oder Verdacht auf eine Depression oder Angststörung soll im Gespräch oder mit einem Screening-Instrument, z. B. PHQ-9 [Mulvaney 2021 EK III], GAD-7 Screener [Löwe 2008] oder altersgemäßen Fragebögen für Kinder und Jugendliche, die Symptomatik, ihr zeitlicher Verlauf und der aktuelle diabetesbezogene und der allgemeine Entstehungskontext erfasst werden. Bei Verdacht auf Vorliegen einer depressiven Symptomatik oder Angststörung soll eine qualifizierte leitlinienorientierte psychologische Diagnostik initiiert werden.

Die **Angst vor Hypoglykämien** ist diabetesspezifisch, sie kann realistisch, aber auch so stark ausgeprägt sein, dass sie zu einer relevanten psychischen Belastung wird und das Therapieverhalten von Kindern und Eltern negativ beeinflusst [Freckleton 2014 EK III; Hawkes 2014 EK III; Martyn-Nemeth 2017 EK III; McConville 2020 EK III]. Hier ist das Risiko für starke Ängste besonders bei Eltern mit niedrigem Bildungsniveau, Migrationshintergrund und von jüngeren Kindern mit Diabetes erhöht [Aalders 2018 EK III].

- Angaben zur Prävalenz von **gestörtem Essverhalten oder Essstörung** bei Diabetes sind bedingt durch unterschiedliches diagnostisches Vorgehen heterogen. Klinisch relevante Essstörungen wie Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa scheinen bei Diabetes nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten, dagegen ist die Rate gestörten Essverhaltens bei Typ-1-Diabetes erhöht [Colton 2015 EK IIb; Luyckx 2019 EK IIb; Reinehr 2019 EK IIb]. Bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes wird ebenfalls eine deutlich erhöhte Rate von essgestörtem Verhalten beschrieben [Nip 2019 EK III]. Sowohl subklinische wie auch klinische Ausprägungen von gestörtem Essverhalten persistieren langfristig und sind mit einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle und einer erhöhten Rate von DKA assoziiert [Baechle 2019 EK IIb; Colton 2015 EK IIb; Reinehr 2019 EK IIb; Scheuing 2014 EK IIb]. Eine diabetesspezifische Maßnahme zur Gewichtsregulation stellt das sogenannte „Insulin-purging“ dar. Dabei handelt es sich um eine bewusste Unterdosierung des Insulins mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion. Damit verbunden ist ein erhöhtes Risiko für DKA und ein erhöhtes HbA1c [Bächle 2016 EK IIb]. Ohne adäquate Intervention besteht bei persistierender Essstörung langfristig ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Folgekomplikationen und frühzeitige Mortalität [Gibbins 2021 EK IIb]. Risikofaktoren für ein gestörtes Essverhalten bei Typ-1-Diabetes sind weibliches Geschlecht, Übergewicht, Unzufriedenheit mit dem Körpergewicht, höheres Jugendalter und depressive Symptome [Cecilia-Costa 2019 EK III; Eilander 2017 EK III]. Als Screening-Instrument für Essstörungen bei Typ-1-Diabetes hat sich der DEPS-R bewährt [Saßmann 2015 EK IIb].
- In einigen Studien ergaben sich Hinweise auf eine erhöhte Prävalenz einer **hyperkinetischen Störung (ADHS)** bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, während die Rate der Kinder mit einer entsprechenden Medikation der Hintergrundbevölkerung entsprach [Kapellen 2016 EK IIb; Macek 2019 EK III]. Eine komorbide ADHS ist mit höheren HbA1c-Werten und häufigeren Ketoazidosen bei Diabetes assoziiert. Besonders ausgeprägt waren die Dysglykämien bei Kindern, deren ADHS noch nicht diagnostiziert oder nicht behandelt wurde [Hilgard 2017 EK IIb; Mazor-Aronovitch 2021 EK III; Vinker-Shuster 2019 EK III]. Externalisierende und internalisierende Verhaltensstörungen wurden bei Grundschulkindern mit Typ-1-Diabetes häufiger als bei stoffwechselgesunden Gleichaltrigen beobachtet, sie sind ebenfalls mit einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle assoziiert [Zenlea 2014 EK III].
- Auch andere psychische Störungen des Kindes- und Jugendalter sind mit einer unzureichenden Stoffwechseleinstellung und vermehrten akuten Komplikationen assoziiert, z. B. Schizophrenie oder selbstverletzendes Verhalten [Eckert 2021 EK IIb; Galler 2015 EK IIb; Goueslard 2018 EK IIb].
- Der Konsum von legalen (Alkohol und Tabak) und illegalen Drogen (z. B. THC) ist bei Jugendlichen mit höheren HbA1c-Werten und häufigeren akuten Komplikationen assoziiert. Die Datenlage ist hier jedoch sehr heterogen, ebenso die Angaben zur Prävalenz des Konsums, jedoch scheinen Jugendliche mit Typ-1-Diabetes diese Substanzen nicht seltener zu konsumieren als stoffwechselgesunde Gleichaltrige. Ein möglicher Konsum sollte bei Jugendlichen regelmäßig erfragt werden [Creo 2021 EK IIb; Hermann 2017 EK III; Pancer 2020 EK III; Potter 2018 EK III; Roberts 2020 EK III].

13.4 Psychosoziale Beratung nach Diabetesdiagnose

Empfehlung	Empfehlungs-grad
<p>13-4</p> <p>Bei Diagnosestellung des Diabetes mellitus soll die psychosoziale Situation der Familien anamnestisch erfasst werden. Das interdisziplinäre Team soll den Familien und weiteren Betreuungspersonen psychosoziale Beratung und therapeutische Hilfen zur Diabetesbewältigung anbieten.</p> <p>[DeCosta 2020 EK IIb; Dehn-Hindenberg 2021 EK IIb; Schwartz 2011 EK III; Zenlea 2014 EK III; Zhao 2019 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

In der ersten Phase nach Diabetesdiagnose weisen viele Kinder und Jugendliche eine Anpassungsstörung auf, die mehrheitlich innerhalb des ersten Jahres überwunden wird [DeCosta 2020 EK IIb]. Kinder und Jugendliche, denen die Anpassung an die neue Lebenssituation langfristig nicht gelingt, tragen ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Diabetesbewältigung mit unbefriedigenden Stoffwechselwerten, häufigen akuten Krisen und fortgesetzten psychosozialen Schwierigkeiten [Dybdal 2018 EK IIb; Tsiouli 2013 EK Ib; Zenlea 2014 EK III].

Auch Eltern werden durch die Diabetesdiagnose bei ihrem Kind psychisch belastet [Borries 2020 EK III; Dehn-Hindenberg 2021 EK II; Haugstvedt 2011 EK IIb; Pierce 2017 EK III]. In der Initialphase besteht bei der Mehrzahl der Eltern der Wunsch nach psychologischer Beratung zur Bewältigung der neuen Lebenssituation [DeCosta 2020 EK IIb; Forsander 1998 EK III; Streisand 2014 EK III]. Die psychologische und soziale Unterstützung kann in dieser Phase die familiäre Situation stabilisieren, sowie depressive Symptome und Stress reduzieren [Dela-mater 1990 EK Ib; Pierce 2017 EK III; Zhao 2019 EK Ib]. Zentrale Beratungsthemen sind dabei:

- Informationen über soziale und finanzielle Hilfen, z. B. Schwerbehinderung, Pflegegeld, Unterstützung des Kindes in Kindertageseinrichtungen und Schule, Berufstätigkeit der Eltern
- Organisation des Alltags mit Diabetes allgemein und bei besonderen familiären Konstellationen, z. B. getrenntlebende Eltern, Patchwork-Familien, psychisch oder somatisch erkrankte Eltern
- Psychische Bewältigung der Diagnose und damit verbundener Ängste, Schuldgefühle oder depressiver Symptome der Eltern
- Ängste vor akuten Komplikationen, vor allem Hypoglykämien, und vor Folgekomplikationen
- Psychotherapeutische Angebote für hoch belastete Eltern
- Erziehungsfragen und emotionale Unterstützung des Kindes bei der Diabetesbewältigung

- Spezifische psychologische Hilfen für Kinder, die neben dem Diabetes von weiteren somatischen oder psychischen Krankheiten betroffen sind, z. B. Trisomie 21, ADHS, externalisierende oder internalisierende Störungsbilder
- Hilfen für Familien bahnern, die durch die Diabetestherapie überfordert sind, z. B. sozialmedizinische Nachsorge (vgl. § 43 Abs. 2 SGB V), Vermittlung an ein Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ), Hilfen nach dem KJHG (SGB VIII)

Angesichts der Heterogenität der Kinder und ihrer Familien und der Seltenheit des Typ-1-Diabetes gibt es nur sehr wenige Studien, in denen spezifische psychosoziale Interventionen direkt nach Diabetesdiagnose an sehr kleinen Stichproben evaluiert wurden [Zhao 2019 EK Ib]. Hier zeigten sich positive Effekte bezogen auf den elterlich Stress, depressive und Angstsymptome. Da die Schnittmenge zwischen initialer Diabetesschulung zum Selbstmanagement und psychosozialen Interventionen hier groß ist, können die isolierten Effekte psychosozialer Angebote kaum quantifiziert werden.

13.5 Psychosoziale Beratung während der Langzeitbetreuung

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>13-5</p> <p>Sozialarbeiter und Psychologen mit diabetesspezifischer Expertise sollen stationär und ambulant fester Teil des interdisziplinären Diabetesteam sein und Familien einen niederschweligen Zugang zu Hilfsangeboten ermöglichen.</p> <p>[de Wit 2020 EK Ib; Hilliard 2016 EK Ib; Zenlea 2014 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Ein systematisches Screening auf psychosoziale Belastungen/Wohlbefinden bei Jugendlichen mit Diabetes und die Diskussion der Ergebnisse im Rahmen von Ambulanzterminen konnte positive Effekte auf die Therapiezufriedenheit und die Lebensqualität zeigen [de Wit 2008 EK Ib]. Die Ergebnisse eines psychologischen Screenings konnten weiterhin die Qualität der Stoffwechseleinstellung ein Jahr später vorhersagen [Hilliard 2011 EK III]. Zur Erfassung der aktuellen psychischen Belastung eignen sich verschiedene kurze Screeninginstrumente. Validierte geeignete deutschsprachige Instrumente für die Pädiatrie sind bei Danne et al. [Danne 2016] und im Anhang zusammengestellt.

Quer- und Längsschnittstudien zeigen, dass familiäre und sozioökonomische Faktoren das Diabetesmanagement im Alltag im Sinne eines bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells determinieren. Familiärer Zusammenhalt, ein autoritativer Erziehungsstil, gemeinsame abgestimmte Verantwortung für die Therapie zwischen Eltern und Kindern sowie vor allem bei Jugendlichen, altersgemäß unterstützendes Verhalten der Eltern und gemeinsame Problemlösestrategien stehen in Beziehung zu einer normnahen Stoffwechseleinstellung und guten Lebensqualität der Kinder und Jugendlichen [Cameron 2013 EK IIb; de Wit 2020 EK Ib; Hilliard 2016 EK Ib; Hood 2014 EK III]. Entsprechend sollten Interventionen problem- und bedarfsgemäß angeboten werden.

13.6 Psychosoziale Interventionen und Psychotherapie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>13-6</p> <p>a)</p> <p>Eltern und Kinder/Jugendliche sollten bei Bedarf durch familienbasierte, verhaltensmedizinische Interventionen darin unterstützt werden, die Therapie gemeinsam und möglichst konfliktfrei bei guter Lebensqualität zu verantworten.</p> <p>[Doherty 2013 EK Ib; Hanberger 2013 EK Ib; Jaser 2018 EK Ib; Lohan 2015 EK Ia; Nansel 2012 EK Ib; Sassmann 2012 EK Ib; Westrupp 2015 EK Ib; Zhao 2019 EK Ia]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	B
<p>b)</p> <p>Älteren Kindern und Jugendlichen sollten edukative und psychologische Angebote gemacht werden, die eine Stärkung der Erfahrung von Selbstwirksamkeit und die Motivation und Fähigkeit zum Selbstmanagement in der Diabetestherapie zum Ziel haben.</p> <p>[Gayes 2014 EK Ia; Hieftje 2013 EK Ia; Hood 2018 EK Ib; Katz 2014 EK Ib; Mayer-Davis 2018 EK Ib; Weissberg-Benchell 2020 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	B
<p>c)</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Diabetes und komorbiden psychischen Störungen sollen zeitnah eine psychotherapeutische und/oder kinder- und jugendpsychiatrische und/oder psychosomatische Unterstützung und Therapie erhalten, bei der diabetesspezifische Aspekte berücksichtigt werden. Dabei sollen psychotherapeutische, kinder- und jugendpsychiatrische und diabetologische Behandler kooperieren.</p> <p>[Broadley 2020 EK III; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2013; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2016; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2017; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2018; Hill 2021 EK III; Luyckx 2019 EK IIb; Sildorf 2018 EK IIb]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

Systematische Reviews und Metaanalysen zeigen, dass in verschiedenen kontrollierten randomisierten Studien die Effektivität psychosozialer und verhaltenstherapeutischer Interventionen für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes bezogen auf psychische Ergebnisparameter belegt werden konnten. Wenige Studien konnten auch Verbesserungen bezogen auf das Therapieverhalten und die Qualität der Stoffwechseleinstellung nachweisen [Charalampopoulos 2017 EK Ia; Lohan 2015 EK Ia; Zhao 2019 EK Ia]. Dabei wurden bei den meisten Interventionen Eltern und Jugendliche gemeinsam einbezogen. Einige Trainings richteten sich allein an die Eltern von jüngeren Kindern, andere Konzepte richteten sich nur an Jugendliche [Doherty 2013 EK Ib; Hanberger 2013 EK Ib; Hood 2018 EK Ib; Lohan 2015 EK Ib; Nansel 2012 EK Ib; Sassmann 2012 EK Ib; Weissberg-Benchell 2020 EK IIb]. Insgesamt ist die empirische Evidenz hier jedoch limitiert. Kleine Stichproben, verschiedenste schwer vergleichbare Interventionen, fehlende Kontrollgruppen, unterschiedliche Zielgruppen und Outcome-Parameter begrenzen die Belastbarkeit der Daten. Hier besteht weiterhin großer Forschungsbedarf bezogen auf strukturierte Programme, größere Stichproben und die Nutzung der aktuellen Diabetestechnologien. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Herausforderungen für Familien durch CGM-, AID- und andere Systeme verändert haben [Bisio 2021 EK IIb; Burckhardt 2019 EK III; Burckhardt 2018 EK Ib; Fremont 2021 EK III; Welsh 2019 EK III].

13.6.1 Interventionen für Eltern

Familienorientierte verhaltensmedizinische Prinzipien wie Zielsetzung, Selbstbeobachtung, positive Verstärkung, Verhaltensverträge, unterstützende elterliche Kommunikation und angemessene Aufgabenverteilung bei der Diabetestherapie verbesserten das Therapiemanagement bei Kindern und Jugendlichen und die psychische Belastung aller Familienmitglieder. Ebenso führte ein diabetesspezifischer familientherapeutischer Ansatz zu verringerten Familienkonflikten und besserem Diabetesmanagement. Für die Gruppe der Jugendlichen mit zu hohem HbA1c zeigte sich in einzelnen Studien eine Verbesserung Stoffwechseleinstellung [Hanberger 2013 EK Ib; Jaser 2018 EK Ib; Katz 2014 EK Ib; Nansel 2012 EK Ib].

Durch Trainings zur Verbesserung diabetesspezifischer Erziehungskompetenz (positive Eltern-Kind-Beziehung und autoritativer Erziehungsstil) der Eltern jüngerer Kinder konnten deren psychische Belastung und familiäre Konflikte reduziert und ein verbessertes Selbstmanagement erreicht werden [Doherty 2013 EK Ib; Sassmann 2012 EK Ib]. Gleichzeitig konnten dadurch auch internalisierende und externalisierende Verhaltensprobleme bei jüngeren Kindern reduziert werden [Westrupp 2015 EK Ib]. Bei älteren Kindern und Jugendlichen mit Diabetes werden über ein verhaltensorientiertes Familienmanagement Wege erarbeitet, wie Eltern und andere Betreuer angemessen in die tägliche Behandlung einbezogen werden können, ohne die jungen Menschen in ihrer altersgemäßen Selbstständigkeit zu beeinträchtigen [Nansel 2012 EK Ib]. Dadurch konnten Familienkonflikte reduziert und das Therapiemanagement und die Lebensqualität der Jugendlichen verbessert werden. Studien zu spezifischen psychologischen Interventionen für Familien, deren Kinder die heute etablierten Therapien (CGM, AID-Systeme, Follower-Funktion) nutzen, stehen in der Pädiatrie noch aus.

13.6.2 Interventionen für Kinder und Jugendliche

Eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionen für Kinder und Jugendliche wurden in Pilotstudien mit jeweils eher kleinen Stichproben evaluiert. Dabei handelte es sich oft um Diabetes-schulungen, in die psychologische Konzepte integriert waren, z. B. Coping, Motivierende Gesprächsführung, Unterstützung durch Gleichaltrige, Stressreduktion, Training von Problemlösefähigkeiten und konstruktive Kommunikation in der Familie [Gayes 2014 EK Ia; Hieftje 2013

EK Ia; Hood 2018 EK Ib; Katz 2014 EK Ib; Mayer-Davis 2018 EK Ib; Weissberg-Benchell 2020 EK Ib]. Positive Effekte zeigten sich bezogen auf diabetesbezogenen Stress, depressive Symptome, Selbstmanagement-Fertigkeiten, Motivation, Lebensqualität, Hypoglykämieangst und familiäre Konflikte. Demgegenüber ergaben sich, wenn überhaupt, nur geringgradige Verbesserungen des HbA1c. Diese wurden vor allem bei Jugendlichen mit hohen HbA1c-Werten festgestellt [Katz 2014 EK Ib]. Die Interventionen konnten insgesamt zur Reduktion vieler relevanter diabetesspezifischer Belastungen beitragen und die Lebensqualität erhöhen. Sie sollten Kindern und Jugendlichen bei Bedarf angeboten werden, auch wenn sie nicht zu einer kurzfristigen Senkung des HbA1c-Wertes führen.

13.6.3 Web-basierte Interventionen und Nutzung sozialer Medien

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien zu web-basierten Trainings zur Schulung, zur psychosozialen Unterstützung, zur Krankheitsbewältigung, zur familiären Kommunikation und zur Verhaltensmodifikation für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes und für deren Familien durchgeführt [Grey 2013 EK Ib; Hanberger 2013 EK Ib; Hieftje 2013 EK Ia]. Als Vorteile werden die Zeitersparnis, ein niederschwelliger Zugang besonders für sozial benachteiligte Gruppen und die leichtere Ansprache emotionaler Aspekte genannt [Mulvaney 2011 EK IIb].

Die Ergebnisse der Studien sind heterogen und wegen kleiner Stichproben wenig belastbar [Domhardt 2021 EK Ia; Feigerlová 2020 EK Ia; Geirhos 2022 EK Ib; Mulvaney 2010 EK IIb; Thabrew 2018 EK Ia]. Während sich teilweise Hinweise auf eine Reduktion depressiver und Angstsymptome und auch auf Verbesserungen der Problemlösefähigkeiten und des Diabetesmanagements ergaben, blieb die Qualität der Stoffwechseleinstellung unverändert. Eine web-basierte Applikation zur Unterstützung von Jugendlichen beim Selbstmanagement konnte keine positiven Effekte bei den primären und sekundären Ergebnisparametern nachweisen [Goyal 2017 EK Ib]. Weitere randomisierte kontrollierte Studien zu internet- und mobilebasierten Interventionen (IMIs) zur Reduktion psychischer Belastungen bei Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter finden derzeit statt (z. B. [Lunkenheimer 2020]).

13.6.4 Psychotherapie bei klinisch relevanter psychischer Komorbidität

Angesichts der relativ geringen Anzahl von Kindern und Jugendlichen mit klinisch relevanten psychischen Störungen und gleichzeitig Typ-1-Diabetes ist die Datenlage zu diabetesspezifischen Psychotherapiekonzepten sehr begrenzt. Häufig handelt es sich um Kasuistiken oder um sehr kleine ausgewählte Stichproben (z. B. [Rechenberg 2021 EK Ib; Takii 2003 EK III]). Auf Grund dieser begrenzten Datenlage können Behandlungsempfehlungen nur aus der psychotherapeutischen Praxis und den allgemeinen Leitlinien zur Behandlung psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter abgeleitet werden (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP) www.awmf.org). Da Kinder und Jugendliche mit einer komorbiden psychischen Störung ein besonders hohes Risiko für eine unzureichende Qualität der Stoffwechseleinstellung und für akute Komplikationen des Diabetes tragen, ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung unbedingt erforderlich [Gibbins 2021 EK IIb; Kulzer 2021 EK IV; Sildorf 2018 EK IIb]. Eine enge Kooperation zwischen diabetologischen und psychotherapeutischen Behandlern ist hier unverzichtbar.

Lange Zeit war die häufigste diabetesspezifische **Angst** bei Typ-1-Diabetes die Angst vor schweren Hypoglykämien. Angesichts moderner Diabetestechnologien ist diese in den Hintergrund getreten [Bisio 2021 EK IIb; Burckhardt 2019 EK Ib; Burckhardt 2018 EK III]. Wenn die Angst weiterhin zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, sozialer Aktivitäten und zu einer

Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung führt, sind psychotherapeutische Konzepte indiziert. Zu den therapeutischen Ansätzen zählen vor allem Psychoedukation, kognitive Verhaltenstherapie und systematische Desensibilisierung. Andere primär diabetesunabhängige Angststörungen sollen entsprechend der aktuellen Leitlinie Prävention, Diagnostik und Therapie von Angststörungen des Kindes- und Jugendalters der DGKJP behandelt werden.

Depressive Störungen sind aktuell bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes gegenüber der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung erhöht [Berger 2019 EK IIb; Colton 2013 EK III; Reynolds 2011 EK Ib; Silverstein 2015 EK IIb]. Bei Hinweisen oder Verdacht auf eine Depression soll die Diagnose im Rahmen einer qualifizierten Diagnostik durch ärztliche oder psychologische Psychotherapeuten erhärtet oder ausgeräumt werden, indem die Symptomatik, ihr zeitlicher Verlauf und der aktuelle diabetesbezogene und allgemeine Entstehungskontext der Depression erfasst werden.

Bei subklinischer Depressionssymptomatik, die im Zusammenhang mit einer unzureichenden Diabetestherapie und der Erfahrung von erlernter Hilflosigkeit steht, können psychoedukative Einzel- und Gruppentrainings oder web-basierte Programme angeboten werden [Gayes 2014 EK Ia; Geirhos 2022 EK Ib; Hieftje 2013 EK Ia; Hood 2018 EK Ib; Katz 2014 EK Ib; Mayer-Davis 2018 EK Ib; Rechenberg 2021 EK Ib; Weissberg-Benchell 2020 EK Ib]. Bei klinisch relevanten affektiven Störungen soll Betroffenen eine Psychotherapie angeboten werden, die sich an der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen orientiert [Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2013]. Besonders beim Vorliegen einer depressiven Symptomatik, aber auch ohne Anzeichen einer affektiven Störung, sollen Hinweise auf Suizidalität gezielt exploriert werden, z. B. bei wiederholten schweren Ketoazidosen [Hill 2021 EK III; Petit 2020 EK IIb]. Gegebenenfalls ist ein entsprechend der Leitlinie Suizidalität im Kindes- und Jugendalter angelegtes therapeutisches Vorgehen erforderlich [Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2016].

Wegen des erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos von Patienten mit Diabetes und **Essstörungen** wird eine fachpsychotherapeutische Behandlung, die eng mit dem Diabetesteam kooperiert als dringend erforderlich angesehen [Broadley 2020 EK III; Colton 2015 EK IIb; Luyckx 2019 EK IIb; Nip 2019 EK IIb]. Bisher liegen außer einzelnen Kasuistiken keine belastbaren Studien zu diabetesspezifischen Psychotherapien bei Essstörungen vor [Takii 2003 EK III]. Daher ist die aktuelle Leitlinie zur Therapie von Essstörungen [Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2018] hier handlungsleitend. Bei einer klinisch relevanten Ausprägung einer Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa wird eine stationäre multimodale Therapie empfohlen, die diabetesspezifische Faktoren in der Entwicklung und deren Aufrechterhaltung einschließt.

Studien zur Komorbidität von Diabetes und **ADHS** weisen auf ein erhöhtes Risiko für eine unzureichende Stoffwechseleinstellung hin. Daten zu diabetesspezifischen Interventionen für diese Gruppe von Kindern und Jugendlichen sind bisher nicht publiziert worden. Daher sollen auch hier die allgemeinen Empfehlungen der S3-Leitlinie „ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“ [Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2017] mit fachgerechter Diagnostik und einem multimodalen therapeutischen Gesamtkonzept erfolgen, in dem entsprechend der individuellen Symptomatik, dem Funktionsniveau, der Teilhabe sowie den Präferenzen des Patienten und seines Umfeldes psychosoziale (einschließlich psychotherapeutische) und pharmakologische sowie ergänzende Interventionen kombiniert werden können.

13.6.5 Psychopharmaka bei klinisch relevanter psychischer Komorbidität

Belastbare Studien zum Einsatz von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mit einer psychischen Komorbidität (z. B. Depression, Angststörung, Zwangsstörung, Essstörung, ADHS) konnten nicht identifiziert werden. In den entsprechenden S3-Leitlinien zu den verschiedenen psychischen Störungsbildern im Kindes- und Jugendalter [Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2013; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2016; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2017; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2018] werden in den Kapiteln zur Pharmakotherapie keine diabetesspezifischen Empfehlungen gegeben. Dabei ist, mit Ausnahme der AD(H)S, die Datenlage zum Einsatz von Psychopharmaka bei Kindern insgesamt wenig belastbar, bei Jugendlichen liegen mehr, jedoch oft heterogene Daten vor.

Eine Behandlung mit einem Psychopharmakon soll nur von einem entsprechend qualifizierten Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, für Nervenheilkunde, für Neurologie und / oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie, oder ärztlichen Psychotherapeuten initiiert und unter dessen Aufsicht angewendet werden. Bei ADHS soll dieser über Kenntnisse im Bereich ADHS und dem Monitoring pharmakotherapeutischer Behandlung verfügen.

Wenn bei einem Kind oder Jugendlichen mit ADHS entsprechend des in der Leitlinie dargestellten Interventionsalgorithmus eine Pharmakotherapie als Behandlungsoption innerhalb eines multimodalen therapeutischen Gesamtkonzeptes erwogen wird, sollen Stimulanzien (Methylphenidat, Amfetamin und Lisdexamfetamin), Atomoxetin und Guanfacin, als mögliche Optionen zur Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei einer Entscheidung für eine Pharmakotherapie sollten der Zulassungsstatus, die erwünschte Wirkdauer und das zu erwartende Wirkprofil, die unerwünschten Wirkungen der Medikamente sowie das Vorliegen spezifischer koexistierender Störungen abgewogen werden. Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes können langwirksame Präparate erwogen werden, um die Umsetzung der Diabetestherapie ganztags zu unterstützen. Während der Eindosierungsphase sollte, unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff, auf eine hohe Adhärenz von Patienten und Bezugspersonen hingearbeitet werden, damit die Eigenverantwortung für eine Veränderung und das Verständnis für das Medikament gestärkt werden. Ziel ist eine möglichst niedrige Dosierung zu implementieren. Dies wird auch das Problem der unerwünschten Wirkungen (Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Affektleere, Traurigkeit) reduzieren bzw. vermeiden. Unter diesen Bedingungen kann ausgehend von einer niedrigen Einstiegsdosis die Dosis graduell so lange erhöht werden, bis keine weitere klinisch signifikante Verbesserung der Symptomatik (z. B. auf der Ebene der Kernsymptome, aber auch im Sinne einer Änderung von Problemverhalten) zu erreichen ist und die unerwünschten Wirkungen tolerabel bleiben. Die Insulintherapie bei Diabetes ist dabei an den veränderten Appetit, das Essverhalten und das Aktivitätsniveau anzupassen.

14 Langzeitkomplikationen und Vorsorgeuntersuchungen (Screening)

Ein wesentliches Therapieziel in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes ist das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden. Als Parameter für die normale somatische Entwicklung der Betroffenen müssen regelmäßig Größe, Gewicht sowie Pubertätsentwicklung überprüft werden [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) 1999 EK IV; Bonfig 2012; Fröhlich-Reiterer 2014; Rohrer 2008]. Wenn Abweichungen von den Perzentilen für Gewicht, Größe oder Körpermasseindex sowie Pubertätsverlauf vorhanden sind, müssen mögliche Ursachen (nichtdiabetesspezifische und diabetesspezifische) untersucht werden [Holder 2020; Mitchell 2017; Plamper 2017].

14.1 Diabetesbedingtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind – neben psychiatrischen Erkrankungen - die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes, wobei die Atherosklerose bereits im Jugendalter beginnt [Sattar 2018; Tell 2020]. Mehrere nationale Diabetesregister haben eine Verringerung der Lebenserwartung für Patienten mit Typ-1-Diabetes von ca. 10-12 Jahren berechnet [Huo 2016; Livingstone 2015; Petrie 2016], hauptsächlich aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Die kardiovaskuläre Gesundheit im frühen Erwachsenenalter sagt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit voraus [Devaraj 2021 EK III]. Daher hat die Prävention von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen im Kindes- und Jugendalter einen besonders hohen Stellenwert bei der Betreuung von Patienten mit Typ-1-Diabetes.

Bei Diabetesbeginn im Kindesalter sind die Höhe der Albuminausscheidung, die Höhe von LDL-Cholesterin und Triglyceriden, Blutdruck, der HbA1c Wert und Rauchen neben der Diabetesdauer die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Folgeerkrankungen im jungen Erwachsenenalter [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group 2016 EK Ib; Miller 2019 EK Ib].

Wenn die glykämische Stoffwechsellage so normal wie möglich gehalten werden kann, reduziert sich das Risiko für das Auftreten und die Progression von mikro- und makrovaskulären Erkrankungen signifikant [Nathan 2014 EK Ib; Soulimane 2022 EK IIa].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-1 Eine Bestimmung des HbA1c-Wertes oder des TIR*-Wertes (bestimmt über mindestens 2 Wochen) soll zur Überprüfung der Stoffwechseleinstellung mindestens alle drei Monate erfolgen. Expertenkonsens (starker Konsens) [Bock 2022 EK IV; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group 2016 EK Ib; Vigersky 2019 EK III] Evidenz basiert (starker Konsens)	A
*TIR = Zeit im Zielbereich von 70-180 mg/dl (3,9–10 mmol/l)	

Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellaage galt lange als einziger Messwert mit gesicherten Daten zur Prädiktion von Langzeitkomplikationen [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group 2016 EK Ib; Miller 2019]. Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellaage jedoch begrenzt, da er die auftretenden Blutzuckerschwankungen nicht abbildet. Durch kontinuierliche Glukosemessungen mittels CGM können die oben erwähnten Schwächen des HbA1c-Wertes ausgeglichen werden. So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen und einer verminderten Zeit im Zielbereich zwischen 70-180 mg/dl (Time-in-Range [TIR]) [El Malahi 2022]. Allerdings müssen Limitationen der heute verfügbaren Technologien berücksichtigt werden [Lin 2021].

Das Risiko einer Retinopathie steigt mit der Höhe des mittleren Blutzuckers. Glukoseschwankungen von Tag zu Tag sowie Schwankungen der HbA1c-Werte im Diabetesverlauf tragen zum Retinopathierisiko bei [Hermann 2014; Hsieh 2020]. Zudem sind Schwankungen im HbA1c Wert ein Risikofaktor für die Entstehung einer Mikroalbuminurie [Marcovecchio 2011].

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

14.2 Screening auf diabetische Folgeerkrankungen und begleitende Risikofaktoren

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

Retinopathie (durch Ophthalmoskopie bzw. Fundusfotografie) [Cheung 2008 EK IIb; Danne 1994 EK III; Donaghue 2005 EK IIb-III; Holl 1998 EK III]. Für Deutschland liegen Prävalenzangaben von 16,3 % (mittl. Alter 19,9 J, durchschnittl. Diabetesdauer 6,3 Jahre, mittlerer HbA1c-Wert 7,99 %) vor [Holl 1998 EK III]. Donaghue et al. (2005) fanden an einer australischen Population von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes (mittl. Alter 14,1 J, durchschnittl. Diabetesdauer 5,9 J., mittlerer HbA1c-Wert 8,7 %) in 24 % eine auffällige Funduskopie. Das

jüngste Kind mit Retinopathie war 7,9 Jahre alt. Das Risiko für das Auftreten einer Retinopathie erhöhte sich pro Lebensjahr um 16 % [Donaghue 2005 EK IIb-III]. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der Retinopathie sind neben der Stoffwechseleinstellung (HbA1c-Wert) und Hypertonie [Australasian Paediatric Endocrine Group 2005 EK IV] ein erhöhter Cholesterinspiegel [Donaghue 2005 EK IIb-III; Hammes 2011] sowie eine erhöhte Albumin-Kreatinin-Ratio [Benitez-Aguirre 2022]. In den letzten Jahrzehnten scheint die Retinopathie-Rate bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes deutlich abgenommen zu haben: Aus Dänemark wurde eine Prävalenz von 3,1 % Retinopathie im Alter von 18 Jahren (6,1 Jahre DM-Dauer, HbA1c 8,4 %) berichtet [Herskin 2020].

Erhöhte Albuminausscheidung im Urin gemessen durch die Albuminexkretionsrate (AER) oder die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) [American Diabetes Association (ADA) 2022; Bjornstad 2022; Raile 2007 EK IIb-III]. Raile et al. (2007) zeigten an Daten aus 262 Diabeteszentren aus dem deutschsprachigen Raum (mittl. Alter 21,1 J., durchschnittl. Diabetesdauer 8,3 J, mittlerer HbA1c-Wert 7,99 %) eine Prävalenz von 4,3 % für eine erhöhte Albuminausscheidung (75 % Mikroalbuminurie). Risikofaktoren für das Auftreten sowie das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie sind neben der Diabetesdauer die Stoffwechseleinstellung, Hypercholesterinämie und Blutdruckerhöhung [Ficociello 2007 EK IIb; Raile 2007 EK IIb-III], sowie Rauchen [Levene 2004 EK III]. Eine erhöhte Albuminexkretion ist mit frühzeitigeren renalen und kardiovaskulären Komplikationen assoziiert, unabhängig vom HbA1c Wert [Marcovecchio 2014].

Dyslipidämie bzw. LDL-Cholesterinerhöhung Erhöhtes LDL-Cholesterin, Triglyceride und Lipoprotein (a) sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes verbunden [Soulimane 2022; Tell 2020]. Zudem sind erhöhte LDL-Cholesterinwerte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ein Risikofaktor für die Entstehung von Retinopathie und Nephropathie, unabhängig vom Blutzuckerspiegel und anderen identifizierten Risikofaktoren für vaskuläre Komplikationen [Rathsmann 2021]. Bei deutschen und österreichischen Jugendlichen (< 18 Jahre) mit Typ-1-Diabetes hatten 18 % der Mädchen und 10 % der Jungen einen erhöhten LDL-Cholesterinwert von > 130 mg/dl [Schwab 2010].

Hypertonie [Knerr 2008 EK IIb-III; Mortensen 1994 EK IIa; Schultz 2001 EK III; Sochett 1998 EK IIa]. Für den deutschen Raum (n = 79.849 Patienten) wurde eine arterielle Hypertension nach den Grenzwerten des 2017er Clinical Practice Guideline of the American Academy of Pediatrics [Flynn 2017] bei bis zu 31 % in der Altersgruppe von <15 Jahren und bei 53% der 15 bis 20-jährigen nachgewiesen, wobei 59% der männlichen und 46% der weiblichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine arterielle Hypertonie aufwiesen [Dost 2020]. Ein erhöhter Blutdruck ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Albuminurie [Marcovecchio 2009].

Rauchen. Schon ohne zusätzlichen Diabetes ist Rauchen im Kindes- bzw. Jugendalter mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenalter assoziiert [Jacobs 2022 EK Ib]. Bei Patienten mit Diabetes ist das Rauchen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod verbunden [Miller 2019]. Eine Meta-Analyse prospektiver Studien über Rauchen bei Diabetes ergab, dass Rauchen das Risiko eines Todesfalls um 48 %, einer koronaren Herzkrankheit (KHK) um 54 %, eines Schlaganfalls um 44 % und eines Myokardinfarkts um 52 % erhöht [Qin 2013 EK Ia]. Bei Jugendlichen mit Diabetes ist es wichtig, zusätzliche Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu vermeiden. Rauchen erhöht das Risiko des Auftretens einer Albuminurie; daher ist es wichtig, das Rauchen zu vermeiden, um sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern [Scott 2001].

Auch **subklinische makrovaskuläre und neuropathische Folgeerkrankungen** können bereits im Kindes- und Jugendalter nachweisbar sein [Franceschi 2022]. Das Vorliegen von subklinischen makrovaskulären Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes wird aufgrund einer vergrößerten Intima-Media-Dicke (IMD) der Karotiden oder der Aorta diagnostiziert [Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG) 2005 EK IV; Dalla Pozza 2007 EK IIb; Donaghue 2007 EK IIb]. Die Endothelfunktion kann mittels Fluss-vermittelter Vasodilatation (flow-mediated dilatation [FMD]) gemessen werden. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes haben eine signifikant größere IMD und eine niedrigere FMD als gesunde Kontrollpersonen, was das Vorhandensein eines höheren Risikos für endotheliale Dysfunktion, vorzeitige Atherosklerose und periphere Gefäßerkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe widerspiegelt. Die IMD korreliert positiv mit der Diabetesdauer, dem mittleren HbA1C-Wert, dem LDL-Cholesterin und negativ mit dem HDL-Cholesterinspiegel. Die FMD korreliert negativ mit Diabetesdauer, dem mittleren HbA1c, dem Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Serumtriglyceriden und positiv mit dem HDL-Cholesterinwert [Abdelghaffar 2006; Cao 2021].

Eine Neuropathie ist bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eher selten. Grundsätzlich kann eine (subklinische) periphere Neuropathie oder autonome Neuropathie auftreten.

Die Häufigkeit der (subklinischen) peripheren Neuropathie variiert zwischen unterschiedlichen Studien und ist sehr von der Untersuchungsmethode abhängig. Die subklinische periphere Neuropathie kann anhand einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) objektiviert werden. In einer Fallserie (mittl. Alter bei Diabetesbeginn 7,1 J, durchschnittl. Diabetesdauer > 7,3 J, mittlerer HbA1c-Wert 7,3 %) wurde in bis zu 48 % eine reduzierte NLG festgestellt [Nordwall 2006 EK III]. Der wesentliche Risikofaktor für das Auftreten einer klinisch bedeutsamen Neuropathie ist die Stoffwechseleinstellung. In der SEARCH Studie lag die Prävalenz der peripheren Neuropathie beim Typ-1-Diabetes bei 7%; als Risikofaktoren wurden höheres Alter, Diabetesdauer, Rauchen, Adipositas, erhöhte Blutfettwerte und hoher Blutdruck identifiziert [Jaiswal 2017].

In der SEARCH Studie lag die Prävalenz der kardiovaskulären autonomen Neuropathie bei 1646 Patienten mit Typ-1-Diabetes bei 12%, als Risikofaktoren wurden erhöhte Triglyceride und eine Hyperalbuminurie identifiziert [Jaiswal 2018]. In einer anderen Studie wurden längere Diabetesdauer, schlechtere Stoffwechsellage und hoher BMI als Risikofaktoren benannt [Cho 2014].

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

14.2.1 Screening auf Retinopathie und Nephropathie

Erfreulicherweise hat die Rate der diabetischen Retinopathie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes deutlich abgenommen [Bratina 2022]. Dies scheint nicht für die diabetische Nephropathie zuzutreffen.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>14-2</p> <p>Folgende Untersuchungen zur Früherkennung von beginnender Retinopathie oder Nephropathie sollen spätestens vom 11. Lebensjahr an oder ab 5 Jahren Diabetesdauer durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • binokulare, biomikroskopische Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt mindestens alle 2 Jahre [Jensen 2023 EK III; Malone 2023 EK Ib] • bei Patienten mit Typ-2-Diabetes soll die Augenuntersuchung ab Diagnose Jährlich erfolgen [Cioana 2023 EK Ib] • ein jährliches Screening auf Vorhandensein einer Albuminurie soll durch eine Urinprobe vorzugsweise aus dem ersten Morgenurin zur Bestimmung des Verhältnisses von Albumin zu Kreatinin (Albumin-Kreatinin-Ratio) erfolgen. <p>[Bjornstad 2022 EK IV; ElSayed 2023 EK IV; Lin 2021 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Aus der Literatur zu Screeninguntersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen sind aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Studiendesigns keine evidenzbasierten Aussagen zu Screeningbeginn und zeitlichen Abständen der Untersuchungen möglich.

Die ISPAD-Leitlinie [Bjornstad 2022 EK IV] empfiehlt ein jährliches Nephropathiescreening ab der Pubertät oder einem Alter von 11 Jahren und zwei bis fünf Jahren Diabetesdauer sowie ein Retinopathiescreening alle 2-3 Jahre ab einem Alter von 11 Jahren nach zwei bis fünf Jahren Diabetesdauer. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt ein Nephropathiescreening ab Beginn der Pubertät oder ab einem Alter von > 10 Jahren, je nachdem, was früher eintritt, und das Kind seit 5 Jahren Diabetes hat und ein Retinopathiescreening, wenn das Kind seit 3-5 Jahren an Diabetes Typ 1 leidet, sofern es 11 Jahre alt ist oder die Pubertät begonnen hat, je nachdem, was früher eintritt [ElSayed 2023 EK IV]. Die kanadische Diabetesleitlinie empfiehlt, dass Kinder ≥ 12 Jahre mit einer Diabetesdauer von > 5 Jahren jährlich auf eine diabetische Nephropathie mittels Albumin-Kreatinin-Ratio im Morgenurin oder im Spontanurin untersucht werden sollten [Wherrett 2018 EK IV].

Methoden des Retinopathiescreenings

Für das Retinopathiescreening nennen die australische Leitlinie und die ISPAD-Leitlinie [Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG) 2005 EK IV; Bjornstad 2022 EK IV] die stereoskopische Fundusfotografie als die sensitivsten Methoden zur Erkennung der Retinopathie. Für die bessere Sensitivität der stereoskopischen Fundusfotographie im Vergleich mit der Funduskopie liegen Kohortenstudien vor [Hutchinson 2000 EK IIa].

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

Neue Methoden sind die Verwendung von nicht-mydriatischen Kameras sowie die Verwendung künstlicher Intelligenz zur Beurteilung der Fundusfotographien. Hier besteht aktuell noch kein Konsens zum Einsatz bei pädiatrischen Patienten [Wolf 2020; Zimmerman 2021].

Methoden und Grenzwerte des Nephropathiescreenings

Als Nephropathiescreening dient der Nachweis einer erhöhten Albuminausscheidung im Urin. Als Nachweis einer Albuminurie (früher Mikroalbuminurie) gelten bei den genannten Methoden folgende Grenzwerte (nach [Bjornstad 2022]):

- vorzugsweise als Albumin-Kreatinin-Ratio aus dem ersten Morgenurin. Definition der Albuminurie: ≥ 3 mg/mmol oder ≥ 30 mg/g (geschlechtsunabhängig in Anlehnung an internationale Leitlinien [Bjornstad 2022; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020] persistierend über mehrere (mind. 2 von 3 pathologische Resultate) Messungen über 3-6 Monate

Eine orthostatische Albuminurie sollte durch die Verwendung mindestens eines ersten Morgenurins ausgeschlossen sein. Aufgrund der biologischen Variabilität sollten zwei von drei Urinproben als Nachweis für eine Albuminurie verwendet werden. Störfaktoren sind körperliche Anstrengung, Menstruationsblutungen, Infektionen, Fieber, Nierenerkrankungen und ausgeprägte Hyperglykämie. Abnormale Screening-Tests sollten wiederholt werden, da eine Albuminurie vorübergehend sein kann.

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

- Infektionen
- Harnwegsinfekte
- Menstruationsblutung, Vaginalsekret,
- orthostatische Proteinurie,
- Nierenerkrankung
- Hyperglykämie
- Z. n. körperlicher Anstrengung.
- Exzessive Eiweißaufnahme, z. B. bei Body-Building

14.2.2 Screening auf Neuropathie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>14-3</p> <p>Bei einem langfristig deutlich erhöhten HbA1c und einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren bzw. ab dem 11. Lebensjahr sollte im Rahmen der jährlichen Untersuchungen ein Neuropathiescreening durchgeführt werden.</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	<p>B</p>

Zur Früherkennung einer peripheren Neuropathie werden folgende Untersuchungen bei langfristig schlechter Stoffwechsellage empfohlen [Australasian Paediatric Endocrine Group et al. 2005a EK IV; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 1998]. Die aktuelle ISPAD-Leitlinie spricht eine Empfehlung für ein Neuropathie-Screening ab Pubertät oder ab 10 Jahren und ab 5 Jahren Diabetesdauer aus [Bjornstad 2022]:

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

14.2.3 Screening auf Hypertonie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-4 a. Der Blutdruck soll bei allen Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, möglichst bei jeder Vorstellung, mindestens aber einmal im Jahr, gemessen werden [Bjornstad 2022 EK IV; ElSayed 2023 EK IV]. Eine 24-Stunden Blutdruckmessung soll bei <ul style="list-style-type: none"> • mind. zweimaligem auffälligen spontanen Blutdruckwert > 90. Perzentile für Alter, Geschlecht und Körperhöhe innerhalb von 3 Monaten bzw. ab 130/80 mmHg ab einem Alter von 13 Jahren, sowie bei • Vorliegen einer Albuminurie durchgeführt werden. 	A
b. Für die Diagnose sollen die pädiatrischen Normwerte nach Neuhauser für den Ruheblutdruck und nach Wühl für die 24-Stunden Blutdruckmessung herangezogen werden (siehe Tabelle 25 und Tabelle 26). [Man 1991 EK III; Neuhauser 2011 EK III; Wühl 2002 EK IIb] Evidenz basiert (Konsens)	A

Laut der ISPAD-Leitlinie sollte der Blutdruck mindestens jährlich gemessen werden [Bjornstad 2022 EK IV], laut ADA Leitlinie bei jeder Patientenvorstellung [ElSayed 2023 EK IV].

Bei Berücksichtigung altersgerechter Referenzwerte können schon sehr frühzeitig von Diabetes betroffene Kinder mit Hypertonierisiko identifiziert werden [Knerr 2008 EK IIb-III]. Die Blutdruckperzentile korreliert mit dem HbA1c-Wert und dem BMI [Knerr 2008 EK IIb-III]. Ein spontaner Blutdruckwert über der 90. Perzentile sollte kurzfristig kontrolliert werden. Der Verdacht auf einen Bluthochdruck wird gestellt, wenn der durchschnittliche gemessene spontane Wert von mindestens 3 Messungen über der 90. Perzentile bezogen auf Alter, Geschlecht und Körperhöhe liegt [Bjornstad 2022 EK IV; ElSayed 2023 EK IV], bzw. ab einem Alter von 13 Jahren $\geq 130/80$ mmHg [Bjornstad 2022 EK IV] bzw. $120/80$ mmHg [ElSayed 2023 EK IV]. Für die Bestätigung der Diagnose sollte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen, für die ebenfalls europäische Normwerte vorliegen [Wühl 2002 EK IIb].

14.2.4 Screening auf Hyperlipidämie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-5 Ein Lipidscreening (Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) und Triglyzeriden) sollte nach Stoffwechselstabilisierung innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt und bei Normalbefunden (LDL-Cholesterin < 100 mg/dl, non-HDL-Cholesterin < 130 mg/dl, Lipoprotein (a) < 30 mg/dl) alle 2-3 Jahre wiederholt werden. Expertenkonsens (Konsens)	B

Diese Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens, der sich an die Empfehlung der ISPAD Leitlinie [Bjornstad 2022 EK IV] anlehnt. In der ISPAD Leitlinie wird allerdings der Beginn des Lipidscreenings ab dem zwölften Lebensjahr empfohlen. Die American Diabetes Association empfiehlt den Beginn des Lipidscreening ab dem 3. Lebensjahr [Draznin 2022 EK IV]. Beide Leitlinien beziehen sich allein auf den LDL-Cholesterinwert und definieren einen erhöhten Wert mit >100 mg/dl. Neben dem LDL-Cholesterinwert sind jedoch auch non-HDL-Cholesterin und Lipoprotein (a) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes verbunden [Littmann 2020; Miller 2022; Wollesen 1999].

14.2.5 Screening auf Rauchen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-6 Bei Jugendlichen mit Diabetes sollte regelmäßig eine Anamnese über das Rauchen (inkl. E-Zigaretten) erfolgen. Diabetestteams sollten in der Lage sein, Informationen zum Rauchen und seinen Folgen auch in Hinblick auf die Diabeteserkrankung in angemessener Form zu vermitteln. Bei Bedarf sollte über Unterstützungs- und Hilfsangebote zum Rauchstopp und zur Tabakentwöhnung informiert werden. [Chin 2022 EK IV; ElSayed 2023 EK IV] Evidenz basiert (starker Konsens)	B

14.3 Behandlung diabetesbedingter Langzeitkomplikationen und begleitender Risikofaktoren

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-7 Jugendliche mit Diabetes, die eine beginnende Retinopathie, eine persistierende Mikroalbuminurie oder einen Bluthochdruck aufweisen, sollen umfassend beraten werden, ihre Stoffwechselkontrolle durch eine Intensivierung der Insulintherapie zu optimieren und die vorliegenden Risikofaktoren zu vermindern, um damit mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen und das Fortschreiten derselben zu minimieren. Expertenkonsens (Konsens)	A

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

Andererseits soll eine Unterstützung und Ermutigung durch die Aufklärung darüber erfolgen, dass jede Verbesserung des HbA1c-Wertes und/der der Time-in-Range zu einem Benefit in Bezug auf die Reduktion von Langzeitkomplikationen führt. Darüber hinaus soll eine intensive Aufklärung über die Notwendigkeit der Behandlung vorliegender Risikofaktoren (Hypertonus, Hyperlipidämie, Kochsalzkonsum) erfolgen. Rauchern soll Unterstützung zum Erreichen von Nikotinabstinenz angeboten werden. Patienten mit Übergewicht und Adipositas sollten für eine Gewichtsreduktion oder zumindest Gewichtsstabilisierung und „Life-style Intervention“ motiviert werden. Bei unzureichendem Effekt dieser Maßnahmen sollte bei entsprechender Indikation eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Mehrere Studien zeigten, dass mit der medikamentösen Therapie von Hypertonie und Dyslipidämie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes zu lange zugewartet wird. Dabei sind sowohl ein Screening auf kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch eine angemessene Behandlung von größter Bedeutung, um spätere kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu verhindern [Ahmadizar 2018; Nambam 2016; Shah 2020].

14.3.1 Behandlung der Hypertonie

Schon im Kindesalter besteht eine enge Verbindung zwischen Blutdruck und der Entstehung von Diabeteskomplikationen [Dost 2008]. Risikofaktoren für eine Erhöhung des Blutdruckes sind ein hoher HbA1c Wert, hoher Salzkonsum und ein hoher BMI [Oliveira 2016; Saygili 2020].

Teil des Behandlungskonzepts bei Bluthochdruck sollte daher immer eine Lebensstil-Intervention beinhalten. Diese besteht v. a. in der Förderung von körperlicher Aktivität und Sport an mindestens 3 bis 5 Tagen pro Woche mit je 30-60 Minuten Aktivität, Kochsalzrestriktion und gegebenenfalls Gewichtsreduktion, darüber hinaus in der Reduktion von Alkoholkonsum und Nikotin [Bjornstad 2022 EK IV; ElSayed 2023 EK IV]. Allerdings wurden bisher keine prospektiven Studien zur Wirkung auf spätere kardiovaskuläre Komplikationen durchgeführt. Insbesondere für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist deshalb auch frühzeitig eine medikamentöse Therapie einzuleiten [Deutsche Hochdruckliga 2008].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-8 a) Bei Kindern mit erhöhtem Blutdruck ≥ 90 . Perzentile für Alter, Geschlecht und Körperhöhe sollten Lebensstil-Interventionen bestehend aus Kochsalz-Restriktion, regelmäßiger körperlicher Aktivität, Schlafhygiene und bei zusätzlich bestehendem Übergewicht Gewichtsreduktion bzw.- Stabilisierung erfolgen.	B
b) Zur medikamentösen Behandlung eines Bluthochdrucks bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes (> 95 . Perzentile) sollen ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten eingesetzt werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. [Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) [in Erstellung] EK IV; Soffer 2003 EK Ib; Wells 2002 EK Ib] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

In randomisiert-kontrollierten Studien – mit allerdings kurzer Laufzeit – haben sich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bei Kindern bzw. Jugendlichen als effektiv und sicher erwiesen [Soffer 2003 EK Ib; Wells 2002 EK Ib]. Die Einnahme eines ACE-Hemmers bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist im Vergleich zu Plazebo mit einer geringeren Inzidenz von Mikroalbuminurie verbunden [Marcovecchio 2017 EK Ib]. Bei Unverträglichkeit kann ein Angiotensin-1 (AT1)-Antagonist eingesetzt werden.

Kontraindikationen für eine Behandlung mit ACE-Hemmern sind eine bilaterale Nierenarterienstenose, Hyperkaliämie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kalium im Serum $> 5,5$ mmol/l), eine Nierenfunktionsverschlechterung unter ACE-Hemmer-Therapie (Kreatininanstieg > 30 % vom Ausgangswert) sowie akutes Nierenversagen (relative Kontraindikation). Während einer Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch sind ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten wegen teratogener Effekte kontraindiziert. Weibliche Jugendliche müssen darüber informiert und über eine sichere Verhütung aufgeklärt werden.

Das Ziel der Behandlung ist ein Blutdruck < 90 . Perzentile für Alter, Geschlecht und Größe bzw. $< 130/80$ mmHg für Jugendliche ab 13 Jahren [EISayed 2023 EK IV].

Eine Kombination mit weiteren Medikamenten wie Kalziumantagonisten (z. B. Amlodipin) ist angezeigt, wenn durch die ACE-Hemmertherapie allein keine befriedigende Blutdruckeinstellung möglich ist. ACE-Hemmer sollten nicht mit AT1-Antagonisten kombiniert werden.

14.3.2 Behandlung der Hyperlipidämie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
14-9 a) Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperlipidämie (LDL-Cholesterin > 100 mg/dl) soll als primäre Behandlungsmaßnahme eine Lifestyle-Intervention mit diätetischer Therapie nach leitlinienkonformer Ernährungsberatung und Schulung sowie eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung durchgeführt werden. Expertenkonsens (starker Konsens)	A
b) Eine medikamentöse Statintherapie sollte bei Kindern ≥ 8 Jahren erfolgen, wenn 6 Monate nach Lifestyle-Intervention: <ul style="list-style-type: none"> LDL-Cholesterin > 160 mg/dl (> 4,14 mmol/L) oder <ul style="list-style-type: none"> LDL-Cholesterin > 130 mg/dl (> 3,36 mmol/l) und mind. 1 Risikofaktor: <ul style="list-style-type: none"> Hypertonus Albuminurie Adipositas Mittlerer HbA1c ≥ 8 % im letzten Jahr Erhöhung von Lipoprotein (a) > 30 mg/dl Rauchen Positive Familienanamnese* 	B
Indikation zur Statintherapie nach ISPAD Guideline [Bjornstad 2022]: LDL-Cholesterin > 130 mg/dl ab Alter von 11 Jahren Indikation zur Statintherapie nach ADA Guideline [ElSayed 2023]: Alter > 10 Jahre und LDL-Cholesterin > 160 mg oder LDL-Cholesterin > 130 mg/dl und Vorhandensein von einem weiteren kardiovaskulärem Risikofaktor. *Definition: Herzinfarkt, Angina pectoris, koronare Bypass / Stent / Angioplastie, plötzlicher Herztod bei den Eltern, Großeltern, Tante, Onkel in Alter von <55 Jahre bei Männern, < 65 Jahre bei Frauen [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) 2015] [Bjornstad 2022 EK IV] Evidenz basiert (Konsens)	

Die Ernährungsumstellung bildet die Grundlage der Therapie und kann etwa ab einem Alter von drei Jahren begonnen werden. Der Fettanteil der Nahrung sollte bei Kindern ab 4 Jahren

30 % der Gesamtkalorien nicht überschreiten, dabei sollten einfach und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Rapsöl, Olivenöl, Keimöl) bevorzugt werden (siehe auch Kapitel 9 Ernährungstherapie, zur Fettzufuhr für Kinder unter 4 Jahre siehe Tabelle 11). Die Cholesterinzufuhr soll im Kindesalter 200 mg/Tag nicht überschreiten, etwa weniger als 7% der Kalorien sollen aus gesättigten Fettsäuren stammen [EISayed 2023 EK IV]. Die Ernährungsberatung sollte von einer Ernährungsfachkraft durchgeführt werden.

Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie

Laut der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) soll ergänzend zur Ernährungstherapie bei Kindern ab acht Jahren eine medikamentöse Therapie mit einem Statin erwogen werden, wenn unter einer adäquat durchgeführten Diät über mindestens sechs bis zwölf Monate keine zufriedenstellende Senkung des LDL-Cholesterins eingetreten ist [Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) 2015]. Der Grenzwert für eine Behandlung wird – als Expertenkonsens – mit > 160 mg/dl angegeben. Bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren verschiebt sich der Grenzwert auf 130 mg/dl. Dies entspricht auch der Empfehlung der ADA. Bei bestehendem Diabetes empfehlen wir einen erhöhten HbA1c Wert von $> 8\%$ ebenfalls als Risikofaktor in die Indikationsstellung zur Statintherapie mit aufzunehmen [Soulimane 2022 EK IIa, Miller 2022 EK IIa]. Die ISPAD hingegen empfiehlt unabhängig von weiteren vorhandenen Risikofaktoren ab einem LDL-Cholesterinwert > 130 mg/dl generell eine Statintherapie. Sowohl ADA als auch ISPAD empfehlen den Behandlungsbeginn ab einem Alter von > 10 Jahren [Bjornstad 2022 EK IV; EISayed 2023 EK IV].

Medikamentöse Behandlung der Hyperlipidämie

Für die medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie bei Kindern sind ab einem Alter von 6 Jahren Rosuvastatin und ab einem Alter von 10 Jahren Atorvastatin zugelassen. Pravastatin (ab 8 Jahren) und Simvastatin (ab 10 Jahren und Tannerstadium 2 bei Jungen bzw. mind. 1 Jahr nach Menarche bei Mädchen) sind jeweils nur für die Indikation der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen.

Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen Erhöhung der Transaminasen, Myopathien mit Muskelschmerzen und -schwäche, Erhöhung der Creatinkinase (CK) bis zum Zehnfachen der oberen Referenzwerte und in sehr seltenen Fällen schwere Rhabdomyolysen [Graham 2004 EK III]. In der Schwangerschaft sind Statine wegen teratogener Effekte kontraindiziert. Weibliche Jugendliche müssen darüber informiert und über eine sichere Verhütung aufgeklärt werden.

Eine Studie zum Atorvastatin bei Kindern mit Typ-1-Diabetes zeigte eine Senkung von LDL-Cholesterin um 32% bei guter Verträglichkeit [Canas 2015 EK Ib]. Bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie zeigten 5, 10 bzw. 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo eine LDL-Cholesterin-Senkung um 38%, 45% und 50% bei insgesamt guter Verträglichkeit [Avis 2010 EK Ib; Braamskamp 2015 EK IIa]. Eine Cochrane-Metaanalyse bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie berichtet ein gutes Sicherheitsprofil mit fehlendem bis geringem Einfluss auf die Leberfunktion sowie fehlendem bis geringem Unterschied bei Myopathie oder klinischen unerwünschten Ereignissen unter Statinen im Vergleich zu Placebo [Vuorio 2019 EK Ia].

Behandlungsziele der Hyperlipidämie

Als Behandlungsziel geben die ISPAD-Leitlinie [Bjornstad 2022 EK IV] und die ADA-Leitlinie [EISayed 2023 EK IV] einen LDL-Cholesterin-Zielwert von < 100 mg/dl an.

14.3.3 Behandlung der Retinopathie

Die nichtproliferative Retinopathie kann in 3 Schweregrade eingeteilt werden:

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

Die proliferative Retinopathie weist demgegenüber Gefäßneubildungen auf.

Wichtigstes Ziel bei Diagnose einer milden nichtproliferativen Retinopathie ist die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle und eine normotensive Blutdruckeinstellung sowie engmaschige Kontrollen, um ein Fortschreiten rasch zu erkennen. Hierdurch kann eine Progression der Retinopathie bzw. die Rate an im Verlauf erforderlichen Laserkoagulationen gesenkt werden [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998 EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998 EK Ib]. Bei pädiatrischen Patienten in deutschsprachigen Ländern sind sowohl eine Laserbehandlung als auch intravitreale Injektionen nur in wenigen Einzelfällen notwendig.

14.3.4 Behandlung der Neuropathie

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

Tabelle 9: Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen

	Hypertonie	Dyslipidämie	Nephropathie	Retinopathie	Neuropathie
Was	Ambulante Blutdruckmessung	Lipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) und Triglyzeride)	Albumin-Kreatinin-Ratio aus erstem Morgenurin	binokulare, bimakroskopische Funduskopie in Mydriasis	Bewertung der Berührungsempfindung (Monofilament), Vibrationsempfindung (Stimmgabel-Test), sowie der Eigenreflexe
Wann	Ab Diagnosestellung	Nach Stoffwechselstabilisierung nach Diagnosestellung	>10 Jahre und 2-5 Jahren Diabetesdauer	>10 Jahre und 2-5 Jahren Diabetesdauer	>10 Jahre und 5 Jahren Diabetesdauer
Wie oft	Bei jeder Vorstellung	Bei LDL-Cholesterin < 100 mg/dl alle 2-3 Jahre	Bei unauffälligem Befund jährlich; bei	alle 1-2 Jahre	jährlich

	Hypertonie	Dyslipidämie	Nephropathie	Retinopathie	Neuropathie
			auffälligem Befund mind. 3 Untersuchungen über 3-6 Monate		
Ziel	< 90. Perzentile für Alter, Größe und Geschlecht	LDL-Cholesterin < 100 mg/dl	Albumin-Kreatinin-Ratio < 30 mg/g	keine Retinopathie	keine Neuropathie
Weiterführende Untersuchung	24 h Blutdruckmessung		Bei Nachweis einer Albuminurie ggfl. 24h Blutdruckmessung, Lipidprofil		
Behandlung	Lebensstil-Intervention bei erhöhtem Blutdruck (90. bis < 95. Perzentile); zusätzlich ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist ¹ bei Bluthochdruck (≥ 95. Perzentile)	LDL-Cholesterin > 100 mg/dl: Lifestyle-Intervention mit diätetischer Therapie; Wenn nach 6 Monaten LDL-Cholesterin >160 mg/dl oder >130 mg/dl mit zusätzlichen Risikofaktor ² Beginn Statintherapie ¹ ab 8-10 Jahren	ACE-Hemmer oder AT2-Rezeptorblocker ¹ , Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, LDL-Cholesterin > 100 mg/dl: Lifestyle-Intervention mit diätetischer Therapie; bei LDL-Cholesterin > 130 mg/dl Statintherapie ¹	Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, Augenärztliche Behandlung	Verbesserung der Stoffwechseleinstellung, neuropädiatrische Abklärung

¹ Kontraindikationen und Nebenwirkungen beachten. Cave: teratogen, weibliche Jugendliche bzgl. sicherer Verhütung informieren.

² Hypertonus, Albuminurie, Adipositas, HbA1c > 8% %, Lipoprotein (a) > 30 mg/dl, Rauchen, positive Familienanamnese

15 Diabetes und Sport

Diabetesbehandlung bei physischer Aktivität & Sport

Körperliche Bewegung/Sport ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie des Typ-1-Diabetes in allen Altersgruppen. Kinder, Jugendliche, ihre Familien und Betreuer*innen sollten regelmäßige Schulungen zum Umgang mit dem Diabetesmanagement bei sportlichen Aktivitäten bekommen und zu regelmäßigen sportlichen Aktivitäten motiviert werden. Durchschnittlich ca 60 min Bewegung täglich und davon ca 20 min Muskeltraining werden empfohlen. Ein individueller „Sportplan“ sollte mit jedem/r Patient*in besprochen und ausgehändigt werden, die Reaktion der Glukoseverläufe auf die körperliche Bewegung ist sehr individuell. Hohe Glukosewerte vor dem Sport schützen nicht sicher vor einer Hypoglykämie durch die Bewegung [Adolfsson 2018 EK IV; Fried 2021 EK III; Riddell 2019 EK IIa].

Bewegung/Sport kann die glykämische Kontrolle, Blutfettprofile, körperliche Fitness und Lebensqualität verbessern und die tägliche Gesamtinsulindosis bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes verringern [Absil 2019 EK Ia; D'hooge 2011 EK Ib; Heyman 2007 EK Ib; Salem 2010 EK Ib].

Bewegung/Sport kann aber auch das Risiko einer Dysglykämie erhöhen. Dabei ist die Angst vor Hypoglykämien eine große Hürde bei der Durchführung von regelmäßigen sportlichen Aktivitäten [Jabbour 2016 EK IV]. Intensivere körperliche Aktivitäten sind mit einem niedrigeren HbA1c und weniger Hypoglykämieangst assoziiert [Jabbour 2020 EK IIa-IIb].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
15-1 Eine regelmäßige oder kontinuierliche Überprüfung der Glukose (SMBG; CGM) vor, während und nach dem Sport sollte durchgeführt werden. [Burckhardt 2019 EK Ib; Moser 2020 EK IV; Riddell 2011 EK IIb/III] Evidenz basiert (starker Konsens)	B

Ein CGM-System als Alternative oder zusätzlich zur kapillären Blutzuckermessung kann vor, während und nach dem Sport einfach und schnell eingesetzt werden. Zur Überprüfung der Glukoseverläufe und für die Entscheidung, ob eine Intervention notwendig ist (schnelle Kohlenhydrate, zusätzliches Insulin) sind die in regelmäßigen Abständen (1-5 min) angezeigten Glukosewerte sofort verfügbar. Der Sport muss hierzu nicht unterbrochen werden (Sensorwerte versus kapilläre Blutzucker-Messung) und eine Intervention z. B. Einnahme schneller Kohlenhydrate kann schon vor Auftreten einer drohenden Hypoglykämie erfolgen. Zusätzlich zum numerischen Wert, können die Richtung und Geschwindigkeit der Glukoseverläufe durch Trendpfeile angezeigt werden. Die Richtung der Glukosewerte hängt von der Art, Intensität und Dauer der sportlichen Betätigung ab, sowie von der Tageszeit und des noch wirksamen Insulins im Körper (Insulin on board, IOB) und auch vom Trainingszustand des Kindes und Jugendlichen [Al Khalifah 2016; Moser 2020 EK IV].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>15-2</p> <p>Ein individueller Glukosezielbereich, abhängig von z. B. Sportart, Dauer und Intensität, Fitnesslevel und dem Risiko für Hypoglykämien sollte vor Beginn der Aktivität festgelegt werden z. B. 100-180 mg/dl oder 5.6-10 mmol/l. Dabei sollten Glukosetrends/Glukoseverläufe berücksichtigt werden.</p> <p>[Burckhardt 2019 EK Ib; Moser 2020 EK IV; Riddell 2011 EK IIb/III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	B

Das Risiko einer Hypoglykämie kann gesenkt werden, wenn die Insulindosis angepasst und/oder zusätzlich Kohlenhydrate konsumiert werden (vorher, während und danach). Bei einer geplanten und postprandialen sportlichen Aktivität, sollte das Insulin zur Mahlzeit vorher reduziert werden [Rabasa-Lhoret 2001 EK Ib].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>15-3</p> <p>Kinder- und Jugendliche, die beabsichtigen, sportlich aktiv zu sein, und/oder deren Betreuungspersonen sollten über individuelle Pläne zur Glykämiekontrolle verfügen.</p> <p>Um das Risiko für Hypoglykämien zu senken, sollte die Insulindosis (Basal und Bolus) reduziert und/oder zusätzlich Kohlenhydrate konsumiert werden (vorher, während und nach der Aktivität).</p> <p>Die Insulindosis (ICT, CSII) (Basal und Bolus) sollte vor geplanter körperlicher Belastung auf der Grundlage von Intensität, Fitnesslevel, Sportart und Dauer reduziert werden (individueller Plan).</p> <p>Die Grenzwerte für die Insulinabschaltung sollten individuell angepasst werden.</p> <p>Bei einem AID-System sollte der "Sportmodus" (entsprechende Nomenklatur je nach Hersteller) ca. 60-90 min vor Sportbeginn eingestellt werden.</p> <p>[Adolfsson 2018 EK IV; Fumanelli 2020 EK IIb; McTavish 2018 EK Ib; Moser 2020 EK IV; Rabasa-Lhoret 2001 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	B

Bei erhöhten Glukosewerten (≥ 252 mg/dl bzw. ≥ 14 mmol/l) und erhöhten Ketonen ($\geq 1,5$ mmol/l im Blut oder 2+ oder 4 mmol/l im Urin) darf kein Sport betrieben werden. Bei Ketonwerten von 0,6 bis 1,4 mmol/l sollten diese erst behandelt werden, bevor mit dem Sport begonnen wird [Adolfsson 2018 EK IV].

Bei Hypoglykämien vor dem Beginn der sportlichen Aktivität, sollte je nach Schwere der Hypoglykämie ganz auf Sport verzichtet werden (Glukose < 54 mg/dl oder < 3,0 mmol/l). Bei Glukosewerten zwischen 54-70 mg/dl (3,0-3,9 mmol/l) sollten häufigere Kontrollen der Glukosewerte stattfinden und diese mit Kohlenhydraten behandelt werden (z. B. 20 g Glukose). Eine Hypoglykämie (nächtliche Hypoglykämie) kann während und nach einer sportlichen Aktivität auftreten und ist bis zu 24 Stunden danach noch möglich (Glykogen-Muskelauffülleffekt). Ein Glukosewert ≤ 90 mg/dl (≤ 5 mmol/l) vor Beginn der sportlichen Aktivität, sollte mit z. B. 10-20 g Glukose behandelt werden. Der Glukoseverlauf sollte anschließend regelmäßig kontrolliert/überwacht werden (z. B. alle 15- 20 min). [Adolfsson 2018 EK IV; Moser 2020 EK IV]. Um das Risiko für nächtliche Hypoglykämien zu reduzieren, sollte bei einer ICT das Basalinsulin zur Nacht um 20% reduziert werden (NPH, Detemir, Glargin). Dabei ist die Rate an Hypoglykämien unter Insulin Detemir geringer als mit Insulin Glargine [Adolfsson 2018 EK IV, Arutchev 2016 EK Ib]. Bei einer CSII sollte die Basalrate zur Nacht um 20% für ca 6 Stunden reduziert werden. Ggf müssen zusätzliche KH eingenommen werden.

Insulinpumpen mit PLGS können das Auftreten von Hypoglykämien während und nach dem Sport reduzieren [Cherubini 2019 EK IIa-IIb]. Auch die Nutzung eines Automated Insulin Delivery (AID) Systems während einer sportlichen Aktivität kann die Zeit im Zielbereich (70-180 mg/dL, 3,9-10 mmol/l) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes erhöhen ohne ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien [Dovc 2017 EK Ib; Eckstein 2021 EK Ia].

Spielaktivitäten sind meist ohne Veränderung der Insulindosen möglich, Kleinkinder sind durch ihre stetige Aktivität dauerhaft im „Sportmodus“.

16 Management bei akuten Erkrankungen (Sick Day Management)

Akute Erkrankungen, insbesondere solche, die mit Fieber einhergehen, können zu erhöhten Blutzuckerwerten und einem erhöhten Insulinbedarf führen. Ursachen dafür sind erhöhte Stresshormonlevel, die zu einer vermehrten Glykogenolyse, einer vermehrten Glukoneogenese und einer Insulinresistenz führen können [Laffel 2018]. Akute Erkrankungen erhöhen häufig die Ketonkörperproduktion, durch für den erhöhten Bedarf inadäquate Insulinsubstitution und die gegenregulatorischen Hormone. Im Gegensatz dazu führen Erkrankungen, die mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen assoziiert sind, eher zu niedrigen Blutzuckerwerten. Dies ist begründet durch geringere Nahrungsaufnahme, schlechtere Nährstoffabsorption im Gastrointestinaltrakt, verzögerter Magenentleerung oder hoher Passagegeschwindigkeit bei Gastroenteritis. In der Situation einer akuten Erkrankung kann also das Risiko für eine schwere Stoffwechselentgleisung im Sinne einer diabetischen Ketoazidose und auch das Risiko für eine schwere Hypoglykämie erhöht sein. Damit Patienten und Eltern in solchen Situationen adäquat handeln können, müssen ihnen Handlungsanweisungen für das Management bei akuten Erkrankungen (möglichst in schriftlicher Form) an die Hand gegeben werden. Der Inhalt muss auch regelmäßig nachgeschult werden. Es gibt Hinweise, dass insbesondere im Rahmen der Manifestation solche Inhalte aufgrund der Masse an neuen Informationen nicht adäquat aufgenommen werden [Soni 2016 EK III]. Um Unterstützung durch Diabetesteam zu erhalten und durch diese Unterstützung vermeidbare Krankenhauseinweisungen zu verhindern, sollte eine 24h Erreichbarkeit gewährleistet sein. Mit einer 24h Telefonhotline lassen sich DKAs reduzieren [Farrell 2011].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
16-1 Insulindosisanpassung sollen abhängig von der Situation erfolgen, Insulin-Gaben sollen auf keinen Fall weggelassen werden Evidenz basiert (starker Konsens)	A
16-2 Häufigeres Monitoring von Blutglukose/Gewebsglukose und Ketonen sollen erfolgen Evidenz basiert (starker Konsens)	A
16-3 Ausreichend Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr soll gewährleistet sein Evidenz basiert (starker Konsens)	A
16-4 Regelmäßige Schulung zu Management bei akuten Erkrankungen und DKA sollte erfolgen Evidenz basiert (starker Konsens)	B
16-5 Ketonmessungen sollten im Blut durchgeführt werden [Laffel 2006 EK Ib EK IIb; Phelan 2022 EK IV] Evidenz basiert (Konsens)	B

Die Blutglukose sollte mindestens alle 2-4 h kontrolliert werden. CGM kann das Monitoring und die Dosisanpassung durch Alarme und Trendpfeile erleichtern. Zu beachten ist der Einfluss von Paracetamol auf einige CGM-Sensoren (siehe OP-Empfehlungen). Die Ketonmessung sollte bevorzugt mittels Beta-Hydroxybutyratbestimmung (BOHB) im Blut erfolgen (B). Damit ist eine zeitnahe Anzeige erhöhten Insulinbedarfes möglich und kein Nachhängen der Ketonbestimmung, wie im Urin zu erwarten [Laffel 2018 EK IIb]. Dabei ist ein BOHB > 0.6 mmol/l bei Kindern mit Diabetes als pathologisch zu bezeichnen.

Hyperglykämie, Fieber, Glukosurie und Ketonurie tragen zu einem Flüssigkeitsverlust und auch zu einem Elektrolytverlust bei. Noch stärker sind die Verluste bei Erbrechen und Durchfall. Daher sollte sowohl Flüssigkeit als auch Elektrolyte ersetzt werden. Insbesondere bei Ketonämie/urie ist eine Flüssigkeitssubstitution eine Säule der Behandlung.

Die Insulindosis muss üblicherweise bei akuten Erkrankungen erhöht werden. Ausnahme ist hier die Gastroenteritis, bei der die Insulindosierung reduziert werden muss. Es sollte jedoch nicht die Insulingabe ganz weggelassen werden. Ein Plan zur Insulindosisanpassung im Sinne

eines Ketoazidoschemas sollte jedem Patienten an die Hand gegeben werden. Üblicherweise erfolgt folgende Dosisanpassung:

Blutglukose erhöht ohne Ketonnachweis: alle 2-4 h zusätzliche Korrektur mit 5-10% der Tagesinsulindosis (= einfache Korrektur) ($\approx 0.05-0.1 \text{ IE/kgKG}$) als kurzwirksames Insulin. Ggf kann bei Pumpenpatienten auch über eine temporär erhöhte Basalrate (z. B. 110-130%) angepasst werden. Sind erhöhte Ketone im Blut nachweisbar, muss deutlich mehr korrigiert werden. Empfohlen wird die doppelte Korrektur (also 10-20% der Tagesinsulindosis $\approx 0.1-0.2 \text{ IE/kgKG}$) bei $\text{BOHB} > 1,5 \text{ mmol/l}$. Die Familie/der Patient sollte in dieser Situation Kontakt mit dem behandelnden Diabetesteam aufnehmen. Kommen Erbrechen, Bauchschmerzen oder Bewusstseinsstörungen oder ein auffälliges Atemmuster (Kussmaulsche Atmung) hinzu, muss eine stationäre Aufnahme erfolgen.

Bei Gastroenteritis kann über eine antiemetische Therapie nachgedacht werden. Eine kontinuierliche Glukoseüberwachung und regelmäßige Zufuhr von Kohlenhydraten zur Vermeidung der Hypoglykämie ist jedoch entscheidender. Eine Insulindosisreduktion ist hier abhängig von der Ketonkörperproduktion sinnvoll. Ohne Ketonnachweis kann eine 20-30%ige Reduktion der Insulindosis (Basal und Bolus) abhängig vom Blutzuckerverlauf empfohlen werden. Sollte der Blutzucker nicht über $3,9 \text{ mmol/l}$ (70 mg/dl) gehalten werden können, muss eine stationäre Aufnahme zur intravenösen Glukosegabe erfolgen. Wichtigste Differentialdiagnose bei Erbrechen ist jedoch die DKA. Das sollte so auch geschult werden.

17 Operationen bei Kindern und Jugendliche mit Diabetes

Operative Eingriffe führen zu einer komplexen neuroendokrinen Stressreaktion des Körpers, die sich auch bei gesunden durch Hyperglykämie und Katabolismus auszeichnet. Es gibt keine guten Daten zu Kindern und Jugendlichen mit Diabetes bezüglich des postoperativen Outcome. Bei Erwachsenen mit Diabetes gibt es Hinweise für eine erhöhte Rate von Wundinfektionen abhängig von der Hyperglykämie [Dronge 2006 EK IIb]. Eine retrospektive Studie bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zeigt, dass die präoperative Hyperglykämie ein unabhängiger Prädiktor für infektiöse Komplikationen und Länge des Krankenhausaufenthaltes ist [Guvenner 2002]. **Vor elektiven Eingriffen sollte daher die Stoffwechseleinstellung optimiert werden** [Dronge 2006 EK IIb; Jefferies 2018 EK II].

Die Insulindosis vor, während und nach der Operation, muss häufig angepasst werden [Jefferies 2018]. Eine amerikanische Studie bei Kindern mit orthopädischen Eingriffen zeigt ein erhöhtes Risiko für Reoperationen, Wiederaufnahmen und verlängerte Krankenhausaufenthalte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes, nicht jedoch für solche mit Typ-1-Diabetes [Farahani 2021].

Perioperative Blutzuckerzielwerte werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Hier gibt es lediglich ausreichend Daten von gesunden Erwachsenen. Nachdem lange eine strikte Kontrolle des Blutzuckers bei kritisch kranken Personen postuliert wurde, zeigen neuere Studien, dass ein Glukosezielbereich von 8-10 mmol/l (144-180 mg/dl) gegenüber 4,4-7 mmol/l (80-126 mg/dl) mit einer verringerten 90 Tage Mortalität bei Intensivpatienten einhergeht [Finfer 2009]. Ein Cochrane Review zur perioperativen Blutzuckereinstellung bei Menschen mit Diabetes zeigt keine Unterschiede in den wesentlichen Outcomes bezüglich engen Blutzuckerzielwerten und nicht so normnahen Blutzuckerzielwerten. Niedrigere Blutzuckerziele waren mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien assoziiert [Buchleitner 2012]. Die ISPAD empfiehlt wie die amerikanische Diabetesgesellschaft daher perioperative Blutzuckerzielwerte von 5–10 mmol/l (90–180 mg/dl) und einen Blutzuckerzielbereich von 7,8–10 mmol/l (140-180 mg/dl) im postoperativen Aufwachraum und Intensivsetting [Jefferies 2018]. Thiele et al berichten in einer retrospektiven Analyse von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes, die entweder wegen chirurgischer Eingriffe oder Zweiterkrankungen eine intravenöse Insulingabe bekamen, dass selbst in einem einzelnen Krankenhaus nicht immer der SOP gefolgt wird. Mit einem angestrebten Blutglukosezielbereich von 4,0-8,0 mmol/l (72-144 mg/dl) zeigten sich bei 6% als kritisch definierte Ereignisse (BZ < 3 mmol/l, 54 mg/dl oder > 15 mmol, 270 mg/dl) [Thiele 2019 EK III].

Kontrovers wird die perioperative Nutzung von CGM diskutiert. Auf der einen Seite liefern diese Systeme kontinuierlich Sensorglukosewerte und Trendanalysen und werden von den meisten Kindern und Jugendlichen in Deutschland als Grundlage für Therapieentscheidungen verwendet. Die Richtlinien der Bundesärztekammer sehen für die Verwendung in medizinischen Einrichtungen jedoch bislang CGM nicht vor. Nicht vergessen werden darf in der Diskussion der mögliche Einfluss bestimmter Arzneimittel auf die Messgenauigkeit (Paracetamol, Hydroxy-Urea, Atenolol, und Lisinopril abhängig vom verwendeten System). CGM kann wegen Trendangaben und permanenter Überwachungsmöglichkeit auch im perioperativen Setting hilfreich sein, sollte jedoch durch Blutglukosewerte bestätigt werden.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
17-1 Vor elektiven Eingriffen soll die Stoffwechseleinstellung optimiert werden. [Dronge 2006 EK IIb; Jefferies 2018 EK III] Evidenz basiert (starker Konsens)	A
17-2 Es sollte ein Blutzuckerzielwert von 5-10 mmol/l (90-180 mg/dl) perioperativ angestrebt werden. Expertenkonsens IV (starker Konsens) [Jefferies 2018 EK III; Thiele 2019 EK III] Evidenz basiert (starker Konsens)	B
17-3 Es sollte eine schriftliche SOP zum perioperativen Management vorliegen. Expertenkonsens (starker Konsens)	B

17.1 Prä-Perioperative Versorgung bei insulinpflichtigem Diabetes:

- Aufgrund der Notwendigkeit einer guten Blutzuckerkontrolle perioperativ und postoperativ ist eine stationäre Aufnahme von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes mit Operationen in Allgemeinanästhesie sinnvoll und notwendig.
- Die Anästhesie sollte Erfahrung in der perioperativen Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem Diabetes haben.
- Gute Absprachen zwischen Anästhesie, Chirurgie und pädiatrischem Diabetesteam sind schon im Vorfeld notwendig.
- Ein Insulininfusionsschema für Patienten mit Diabetes sollte vorliegen.
- Möglichst Planung als erster Patient auf der OP-Liste
- Mindestens stündliche Blutzuckermessung
- Bei Notfall-OPs: Ketoazidose (pH < 7,3) ausschließen
- β -Blutketone bei BZ > 250 mg/dl (13,9 mmol/l)

17.2 Kleinere ambulante Operationen (< 2h OP-Zeit)

- Gute vorherige Absprachen mit dem Diabetesteam bezüglich des peri- und postoperativen Insulinmanagement sind notwendig.
- Bei kurzer Anästhesiezeit ist nicht zwingend eine intravenöse Insulingabe erforderlich
- Bei mit der Diabetestechnik erfahrenen Anästhesisten kann Pumpe / CGM belassen werden

- Immer i.v. Zugang zur möglichen Behandlung von Hypoglykämien
- Kapilläre BZ-Messungen vor Einleitung der Narkose, dann alle (30)-60 Minuten
- ICT:
 - Basalinsulin kann wie gewohnt verabreicht werden
 - bei bekannten häufigen Hypoglykämien ggf. Reduktion um 20-30%
 - Korrekturbolus mit Pen vor OP falls BZ >250 mg/dl (13,9 mmol/l)
- CSII:
 - Insulinpumpe kann genutzt werden, wenn
 - OP-Feld dies zulässt (Cave: Intraoperative radiologische Prozeduren, Elektrokauter)
 - Katheter außerhalb des OP-Feldes
 - keine Katheter-Lage an Liegeflächen/ Bereichen mit Kompression (Cave: Druckstellen, Unterbrechen Insulinzufuhr)
 - Anästhesie-Team sicher im Umgang mit der Insulinpumpe ist
 - Basalrate auf 100% laufen lassen, Korrekturbolus vor OP, falls BZ >250 mg/dl
 - vor OP Funktionalität Insulinpumpe und Katheter überprüfen
- Alternativ Insulinperfusor und begleitende Infusion
 - wenn unklar, ob Basalinsulin verabreicht wurde oder Basalinsulin vergessen wurde
 - wenn Insulinpumpe (fraglich) dekonnektiert
 - Fehlende Erfahrung Anästhesie-Team mit Insulinpumpen-System

17.3 Größere Eingriffe (> 2h OP-Zeit)

- Stationäre Aufnahme schon vor geplanter OP zur Blutzuckeroptimierung und Ausschluss Ketoazidose
- Absetzen Basalinsulin spätestens am OP-Tag, ggf. am Abend vorher
- Insulinpumpe ablegen
- Infusion mit Glukoseelektrolytgemisch (5-10% Glukose in Vollelektrolytgemisch)
- Immer intravenöse Insulingabe zur Glukosesteuerung
- Mindestens stündliche Blutzuckerkontrolle vor, während und nach der Operation, um Hypoglykämien zu erkennen oder erhöhten Insulinbedarf anpassen zu können
- Absprache präoperatives Fasten und postoperative Nahrungsaufnahme mit der Anästhesie
- Oft ist eine postoperative Insulinanpassung nötig
- Kapilläre BZ-Messungen. vor Einleitung der Narkose, dann mindestens alle 60 Minuten, bei Therapieänderungen nach 30 Minuten, bei BZ < 80 mg/dl (4,4 mmol/l) alle 15 Minuten

17.4 Postoperativ (Größere und kleinere Eingriffe):

- BZ-Kontrolle zunächst alle 60 Minuten
- Insulinperfusor/ Infusion zunächst belassen
- Kontrolle BGA und Elektrolyte (Kalium!) Ankunft Station und nach 2 h, danach nach Anordnung Dienstarzt
- (Wieder-)Beginn ICT/ CSII bei gesicherter Nahrungsaufnahme

- Entlassung am OP-Tag: frühestens nach sicherer Nahrungsaufnahme und stabilen BZ-Werten post-OP

Folgende Besonderheiten bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes müssen beachtet werden: bei Behandlung mit Metformin besteht insbesondere bei längerem Fasten die Gefahr der Laktatazidose [Baradari 2011]. Daher sollte Metformin präoperativ abgesetzt werden und erst nach 48 Stunden wieder begonnen werden, vorausgesetzt eine normale Nierenfunktion liegt vor. SGLT-2 Inhibitoren sollten bei kritisch Kranken wegen der Gefahr der Entwicklung einer DKA vermieden werden. Diese sollten nach Empfehlung der FDA 3 Tage vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden. Alle anderen oralen Antidiabetika und auch GLP1 Agonisten sollten direkt präoperativ abgesetzt werden. Sollte bei den stündlichen Blutzuckerkontrollen eine Blutglukose außerhalb des Zielbereiches auffallen, muss mit einer intravenösen Insulintherapie begonnen werden. Hier sollte in Absprache mit dem Diabetesteam eine vorsichtigere Dosierung erfolgen.

18 Andere Diabetesformen im Kindes- und Jugendalter

18.1 Typ-2-Diabetes

Zur Epidemiologie, den Risikofaktoren und der Früherkennung des Typ-2-Diabetes siehe Kapitel 2 Epidemiologie und Formen des Diabetes im Kindes- und Jugendalter sowie Kapitel 3 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung des Diabetes.

18.1.1 Diagnostik des Typ-2-Diabetes

Bezüglich der diagnostischen Kriterien für Diabetes mellitus und der Differenzierung zwischen Typ-2-Diabetes und Typ-1-Diabetes wird auf Kapitel 4 Manifestation: Diagnostik und Therapie verwiesen.

Hilfreiche klinische Zeichen zur Differenzierung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes sind ein schleichender Beginn, Übergewicht und Zeichen der Insulinresistenz (Acanthosis nigricans, Polyzystisches-Ovarial-Syndrom). In der Regel liegen negative diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, GAD, IA2, IAA, ZnT8), eine fehlende oder nur geringe Ketoseneigung, sowie ein erhöhter C-Peptidspiegel vor.

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

Aufgrund der zunehmenden Anzahl von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas kann es im Einzelfall schwierig sein, zwischen Typ-1 und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden. [DuBose 2015; Klingensmith 2010].

Das Erkrankungsstadium bei Diagnosestellung kann von asymptomatischer Hyperglykämie bis zur diabetischen Ketoazidose (DKA) bzw. bis zum hyperglykämischen hyperosmolaren Status (HHS) reichen (zu DKA und HHS siehe Kapitel 8 Akutkomplikationen).

Ein Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter kann sich in ca. 6 % mit einer Ketoazidose manifestieren [Dabelea 2014]. Die ursprüngliche Annahme, dass ein Typ-2-Diabetes erst mit der Pubertät auftritt, wurde durch neuere Ergebnisse widerlegt [Hutchins 2017].

Letztlich muss als Differentialdiagnose auch immer an einen MODY gedacht werden und dieser ggf. ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 18.1.3 Diagnostik des MODY)

Der Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht nur vom Typ-1-Diabetes sondern auch vom Typ-2-Diabetes des Erwachsenen. Besondere Merkmale sind eine schnelle Abnahme der Betazellfunktion und eine frühzeitige Entwicklung von Diabeteskomplikationen [Arslanian 2018; Copeland 2011]. Ein beträchtlicher Anteil der Betroffenen zeigt bereits mikrovaskuläre Komplikationen im jungen Erwachsenenalter [Bjornstad 2021].

Der orale Glukosetoleranztest ist zur Diagnosestellung gegenüber dem HbA1c zu bevorzugen [Buse 2013]. Dabei ist zu beachten, dass die Nüchtern glukosemessung alleine häufig falsch positive Werte ergibt [Hannon 2015; Klingensmith 2010]. Es muss berücksichtigt werden, dass die Diagnosekriterien für einen Diabetes auf Langzeitendpunkten basieren und eine entsprechende Validierung für das Kindes- und Jugendalter nicht vorhanden ist [Kapadia 2012]. Als einfache Screeningmethode kann die Messung des HbA1c-Wertes empfohlen werden [Wallace 2020; Wu 2013]. Der HbA1c-Wert erlaubt auch die Diagnosestellung Diabetes mellitus (s. Kapitel 4.2 Diagnostik).

Diagnostik von Begleiterkrankungen des Typ-2-Diabetes

Bereits bei Manifestation oder nach kurzer Erkrankungsdauer können Begleiterkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonus, mikrovaskuläre Komplikationen) vorhanden sein, die zusammen mit dem Typ-2-Diabetes bedeutende kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen [Eppens 2006 EK III; Schober 2005 EK III; Taha 2006 EK IIb].

Komorbiditäten können bereits bei der Manifestation des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen vorliegen [Copeland 2011; Eppens 2006 IIb]. Deshalb sollte bei Manifestation eine Untersuchung des Blutdrucks, der Nüchternlipide, des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Spontanurin und eine Untersuchung des Augenhintergrunds durchgeführt werden. Weitere Folge- oder Begleiterkrankungen sollten ausgeschlossen werden. Dazu gehören das polyzystische Ovarsyndrom (PCOS), die Fettlebererkrankung sowie Folgeerkrankungen der Adipositas wie das Schlafapnoesyndrom, orthopädische Komplikationen sowie psychosoziale und psychiatrische Störungen [American Diabetes Association (ADA) 2022; Draznin 2022].

Eine frühe Manifestation des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist mit einem erhöhten Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Folgeerkrankungen und einer erhöhten Mortalität assoziiert im Vergleich zu späteren Manifestationszeitpunkten [Bjornstad 2021; Song 2009]. Bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes mellitus liegt ein niedriges Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien vor [Zeitler 2014] und ein hohes Risiko für Komplikationen [Today Study Group 2013a; Today Study Group 2013b; Today Study Group 2013c; Today Study Group 2013d]. Das Risiko für solche Komplikationen scheint höher zu sein als bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes selbst bei kürzerer Diabetesdauer und niedrigeren HbA1c Werten [Eppens 2006 IIb]. Zudem scheint die Progression von vaskulären Veränderungen deutlicher voran zu schreiten bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Betroffenen mit Typ-1-Diabetes bei gleicher Diabetesdauer [Song 2015] - einschließlich ischämischer Herzerkrankung und Schlaganfall. Die höhere Komplikationsrate bei frühmanifestem Typ-2-Diabetes rührt wahrscheinlich von der längeren Lebenszeit mit Hyperglykämie her sowie dem Vorliegen weiterer arterogener Risikofaktoren, wie Insulinresistenz, Dyslipidämie, Hypertonie und systemischer chronischer Inflammation.

Bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes sind Zeichen einer Depression und das Vorkommen von Essverhaltensstörungen häufig zu beobachten. Diese Befunde sind mit einer schlechteren glykämischen Kontrolle assoziiert [Lawrence 2006; Pinhas-Hamiel 2015; Wilfley 2011].

18.1.2 Therapie des Typ-2-Diabetes

Zur Behandlung des Typ-2-Diabetes siehe auch das folgende Behandlungsschema (Abbildung 3)

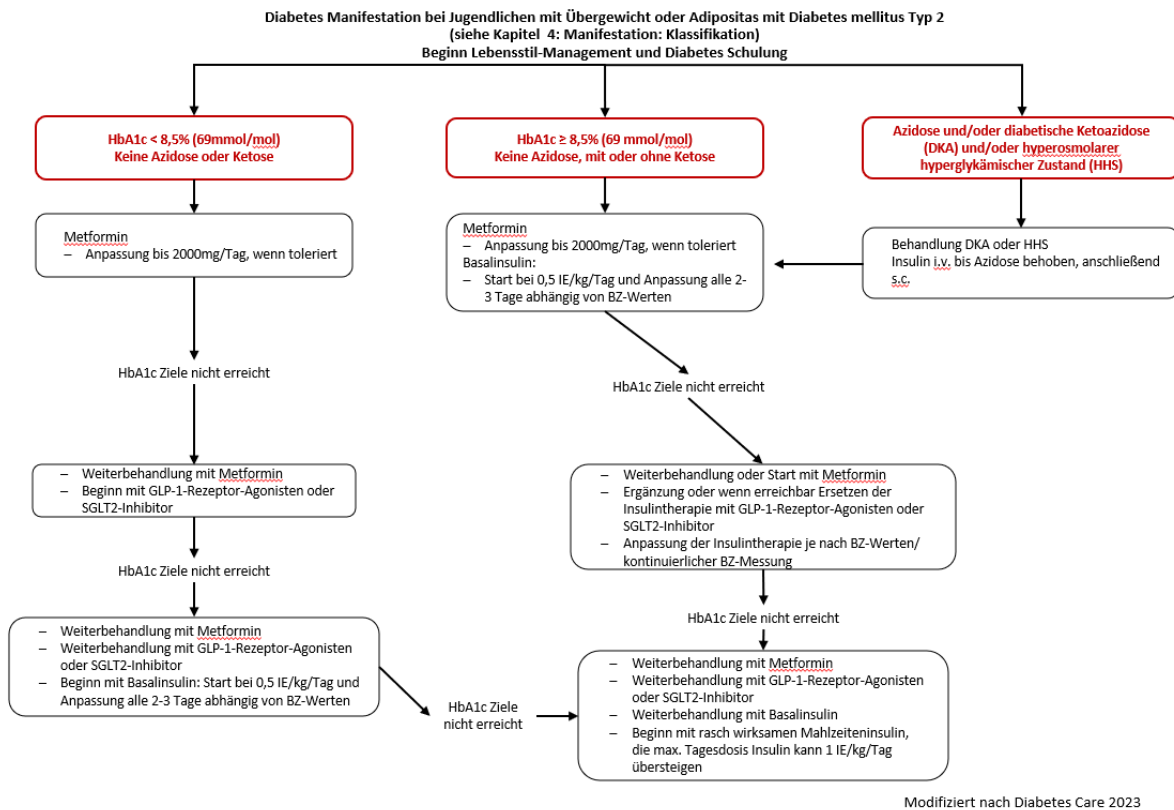
Therapieziele bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes

Die Therapie des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter beinhaltet das Umsetzen eines gesunden Lebensstils, das Selbstmanagement und eine pharmakologische Therapie.

Da im Rahmen der Manifestation, speziell bei Patienten mit Adipositas, der Diabetes-Typ unklar sein kann, sollte sich die initiale Therapie auf die Normalisierung der Hyperglykämie und den assoziierten Stoffwechselveränderungen konzentrieren. [Draznin 2022]

Bereits zu Beginn der Behandlung des Typ-2-Diabetes soll auch eine Therapie der Begleiterkrankungen wie Adipositas, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie und der ggfs. vorhandenen mikrovaskulären Komplikationen durchgeführt werden [Draznin 2022].

Abbildung 3: Mögliches Behandlungsschema für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes



Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-1</p> <p>a)</p> <p>Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen soll eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) und ein HbA1c-Wert < 7 % angestrebt werden.</p> <p>[Zeitler et al. 2014 EK IV; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998b EK Ib; Holman et al. 2008 EK Ib]</p>	<p>A</p>

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>b)</p> <p>Ein niedrigerer Zielwert für HbA1c (< 6,5 %) kann für einige Patienten sinnvoll sein, sofern die Therapie dafür ohne wesentliche Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Dies sind z. B. Patienten mit kurzer Diabetesdauer, geringerer β-Zelldysfunktion und Patienten, die dieses nur durch eine Lebensstil-Intervention, Metformin, oder eine relative Gewichtsreduktion erreicht haben.</p> <p>[American Diabetes Association (ADA) 2023; Bjornstad 2021 EK III; Today Study Group 2013a EK III; Today Study Group 2013b EK III; Today Study Group 2013c EK III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>0</p>

Die randomisierte Studie der UK-Prospective Diabetes Study Group (n = 3557, mediane Laufzeit 10,7 Jahre) zeigte eine Reduktion für das relative Risiko mikrovaskulärer Komplikationen um etwa 25 % für die Gruppe mit intensiver Stoffwechselkontrolle (mittlerer HbA1c-Wert 7 %). Die Kontrollgruppe ohne intensivierte Therapie wies einen mittleren HbA1c-Wert von 7,9 % auf [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998 EK Ib]. In einer Nachbeobachtung zehn Jahre nach Beendigung der Studie zeigte sich trotz inzwischen vergleichbarer Stoffwechsellage weiterhin ein signifikant geringeres Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen in der Gruppe mit dem niedrigeren HbA1c-Wert. Darüber hinaus konnte eine signifikante Risikoreduktion für makrovaskuläre Komplikationen und eine geringere Mortalitätsrate nachgewiesen werden [Holman 2008 EK Ib]. Diese an Erwachsenen gewonnenen Ergebnisse werden auf Jugendliche mit Typ-2-Diabetes übertragen. Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen sollte daher eine Nüchtern glukose von < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) und ein HbA1c-Wert < 7 % angestrebt werden. [Holman 2008 EK Ib; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998 EK Ib; Zeitler 2014]

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes kann ein niedrigerer Ziel HbA1c-Wert empfohlen werden als bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. Die Begründung liegt in dem niedrigeren Risiko für Hypoglykämie und einem höheren Risiko für frühmanifeste Komplikationen [Bjornstad 2021; Today Study Group 2013a; Today Study Group 2013b; Today Study Group 2013c; Today Study Group 2013d]. Ein niedrigerer Zielwert für HbA1c (< 6,5 %) kann für einige Patienten sinnvoll sein, sofern die Therapie dafür ohne wesentliche Nebenwirkungen durchgeführt werden kann. Dies sind z. B. Patienten mit kurzer Diabetesdauer, geringerer β -Zelldysfunktion und Patienten, die nur durch eine Lebensstil-Intervention oder Metformin eine relative Gewichtsreduktion erreicht haben. [Today Study Group 2013a EK III; Today Study Group 2013b EK III; Today Study Group 2013c EK III]

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-2</p> <p>Mit dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutzuckerzielbereich, HbA1c-Wert).</p> <p>Die Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung zu fördern.</p> <p>[American Diabetes Association (ADA) 2022; Draznin 2022]]</p> <p>Evidenz basiert und Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	A

Das Vereinbaren individueller Therapieziele und die Förderung von Kompetenz sowohl der Jugendlichen als auch der Familien im Umgang mit dem Diabetes, sind unverzichtbare Bestandteile der therapeutischen Begleitung. Mit dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden (Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise, Steigerung der körperlichen Aktivität, Blutzuckerzielbereich, HbA1c-Wert).

Die Betreuungsmaßnahmen sollen darauf gerichtet sein, die Kompetenz des Jugendlichen und seiner Familie im Umgang mit dem Diabetes sowie Selbstmanagement und Eigenverantwortung zu fördern, Die psychosoziale Begleitung und psychiatrische Exploration sollen gemäß dem in Kapitel 13 Psychologische und soziale Risiken, Komorbiditäten und Interventionen beschriebenen Vorgehen erfolgen.

Lebensstilmodifikation und Schulung bei Typ-2-Diabetes

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-3</p> <p>Die kontinuierliche Diabetes-Betreuung sollte die Schulung für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes bezüglich Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, Anleitung zu körperlicher Aktivität) im Rahmen eines strukturierten Adipositas-Schulungsprogramms gemäß den Leitlinien der DAG/AGA einschließen. Dabei sollte der Entwicklungsstand des Patienten und dessen kulturellen Lebensbedingungen der Familie berücksichtigt werden. Das Ziel dabei ist eine relative Gewichtsreduktion von mindestens 7-10%.</p> <p>Dabei sollte die Betreuung durch Kinder-Diabetologen gemeinsam mit in der Adipositas-Therapie zertifizierten Ärzten (Adipositas-Trainer AGA, pädiatrischer Adiposiologe) erfolgen.</p> <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p> <p>[Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) 2019]</p>	B

Übergewicht und Adipositas als chronische Erkrankung sind die Hauptrisikofaktoren für den Typ-2-Diabetes. Ein spezifisches Schulungsprogramm für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes liegt derzeit nicht vor, jedoch sollte eine individuell angepasste modulare Übernahme von für Typ-2-Diabetes relevanten Inhalten der Schulung zum Typ-1-Diabetes erfolgen (siehe Kapitel 11 Diabetesschulung). Ernährungsberatungen von Patienten und Familie sowie eine Anleitung zur Steigerung der körperlichen Betätigung sind die wichtigsten Komponenten eines Behandlungsplans. Diese sollen nachhaltig unter kontinuierlicher therapeutischer und psychologischer Begleitung erfolgen. Angesichts der Notwendigkeit einer langfristigen Gewichtskontrolle für Jugendliche mit Typ-2-Diabetes, sollte die Lebensstil-Intervention auf einem Modell für chronische Erkrankungen (z. B. Disease-management Programms (DMP)) und im Rahmen der Diabetesbehandlung angebotenen Betreuung umgesetzt werden. Die Adipositas bei Patienten mit Typ-2-Diabetes soll als chronische Erkrankung langfristig gemäß den S3-Leitlinien der DAG/AGA behandelt werden, hier haben sich strukturierte Adipositasprogramme bewährt [Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) 2019].

Jugendliche mit Prädiabetes und Typ-2-Diabetes sollen, wie alle Kinder und Jugendlichen, ermutigt werden, mind. 60 Minuten moderate bis kräftiger körperlicher Aktivität täglich durchzuführen (mit Muskel- und Knochenstärketraining an mindestens 3 Tage/Woche) und sitzende Tätigkeiten zu reduzieren [Colberg 2016; World Health Organization (WHO) 2010].

Bei der Ernährung soll bei Jugendlichen mit Prädiabetes und Typ-2-Diabetes, wie bei allen Kindern und Jugendlichen, auf eine gesunde Ernährung geachtet werden mit Verzehr von nährstoffreichen, hochwertigen Lebensmitteln und Verzicht auf oder geringer Verzehr von kalorienreichen, nährstoffarmen Lebensmitteln, insbesondere zuckerhaltigen Getränken. [American Diabetes Association (ADA) 2022; Arslanian 2018 EK IV; U.S. Department of Health and Human Services 2018]

Wie beim Typ-1-Diabetes sollen die Eltern und die Betreuungspersonen in das Selbstmanagement des Diabetes Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen einbezogen werden. Änderungen im Tagesablauf und im Verhalten haben das Ziel in einer gesunden Ernährung und in einer Steigerung der täglichen körperlichen Aktivität. Dabei spielen Ausdauer, Sport und auch Muskulatur-stärkende Übungen eine bedeutende Rolle [U.S. Department of Health and Human Services 2018]. Die Schulungen und die Vereinbarung von Verhaltenszielen sollten individualisiert auf den betroffenen Patienten und seine Familie angepasst werden. Dabei spielt die Zusammensetzung des familiären Umfelds, die psychische Gesundheit und die Bereitschaft der Personen in der Lebensumwelt des Betroffenen eine bedeutende Rolle [Arslanian 2018]. Für die Betreuung der Patienten und seiner Familie ist wie beim Typ-1-Diabetes ein multidisziplinäres Team erforderlich, wobei bei Patienten mit Typ-2-Diabetes dem Psychologen und dem Sozialarbeiter eine besondere Bedeutung zukommen.

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

Die Anforderungen an das Management des Diabetes Typ 2 inklusive die Verhaltensänderungen für einen gesunden Lebensstil, können von Betroffenen aus Familien mit Migrationshintergrund oder mit belastender psychosozialer Umgebung oft nur sehr schwer umgesetzt werden [Arslanian 2002; Liu 2010; Naughton 2008; Wadden 2012; Whalen 2016]. In diesem Zusammenhang ist der meistens gleichzeitig vorliegende Risikofaktor einer Adipositas sowie einer positiven Familienanamnese für Adipositas und Diabetes eine besondere Herausforderung.

Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

Aktuell stehen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen Medikamente aus vier Stoffklassen zur Verfügung: Insulin, Metformin, SGLT-2 Inhibitoren und Glukagon-like peptide-1-Rezeptor (GLP-1R)-Agonisten. Patienten, die mit einer Ketoazidose manifest werden, benötigen oft eine zeitlang Insulin bis die Nüchtern- bzw. postprandialen Blutzuckerwerte normalisiert sind. Nach Normalisierung der Azidose sollte mit einer Metformintherapie begonnen werden unter Beibehaltung der Basalinsulintherapie [Tamborlane 2022]. Wenn kein Insulin benötigt wird, kann mit der Metformin-Therapie gleich zu Beginn begonnen werden. Die TODAY-Studie zeigte, dass mit einer Monotherapie mit Metformin bei ungefähr der Hälfte der Patienten während der ersten 6 Monaten ein HbA1c-Wert < 8% erreicht wurde [Zeitler 2012 EK Ib].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-4 a) Zusätzlich zur Lebensstil-Intervention soll bei der Diagnosestellung eines Typ-2-Diabetes mit einer pharmakologischen Therapie begonnen werden. (Vorgehen nach Schema in Abbildung 3). [Tamborlane 2022 EK Ib; Zeitler 2012 EK Ib]	A
b) Bei einem initialen HbA1c < 8,5% soll mit einer Therapie mit Metformin begonnen werden [American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]	A
c) Patienten mit HbA1c > 8,5% ohne DKA bei Diagnosestellung und einer Symptomatik mit Polyurie, Polydipsie und/oder Gewichtsverlust sollten initial eine Basalinsulintherapie erhalten und es sollte gleichzeitig mit Metformin begonnen werden. [American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]	B
d) Patienten mit DKA oder hyperosmolarer-hyperglykämischer Entgleisung bei Manifestation sollen mit intravenöser Insulingabe initial behandelt werden, um die Hyperglykämie und die Stoffwechselentgleisung zu korrigieren. Nach Normalisierung der Azidose sollte mit einer Metformintherapie begonnen werden unter Beibehaltung der Basalinsulintherapie. [American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]	A

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>e) Bei Patienten, bei denen eine extreme Hyperglykämie vorliegt ($> 600 \text{ mg/dL}$, $> 33,3 \text{ mmol/l}$) soll das Vorliegen eines hyperosmolaren, hyperglykämischen Zustandes geklärt werden. (Osmolaritätsmessung, Blutgasanalyse).</p> <p>[American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]</p>	A
<p>f) Falls die Therapieziele unter einer Metformintherapie alleine nicht erreicht werden, sollte eine Therapie mit einem für diese Altersgruppe und Typ-2-Diabetes zugelassenen GLP-1R-Agonisten oder SGLT-2 Inhibitor erfolgen (mit oder ohne begleitendes Basalinsulin).</p> <p>[Tamborlane 2019 EK Ib; Tamborlane 2022 EK Ib]</p>	B
<p>g) Patienten, die unter Therapie mit Metformin, GLP-1R-Agonisten, SGLT-1 Inhibitor und/oder Basalinsulin die metabolischen Ziele nicht erreichen, sollten zusätzlich kurzwirksames Insulin zu den Mahlzeiten erhalten oder auf eine Pumpentherapie umgestellt werden</p> <p>[American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV]</p>	B
<p>h) Bei Patienten, die initial mit Insulin und Metformin therapiert wurden und bei denen die Glukosezielwerte erreicht werden, kann eine schrittweise Reduktion der Insulindosis über 2–6 Wochen erfolgen.</p> <p>[American Diabetes Association (ADA) 2022 EK IV; Tamborlane 2019 EK Ib; U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2021 EK IV; Zeitler 2012 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	0
<p>18-5</p> <p>Können Therapieziele bezüglich einer begleitenden bzw. ursächlichen Adipositas nicht erreicht werden, kann die Therapie mit einem für die Adipositastherapie zugelassenen Medikament erwogen werden.</p> <p>[Kelly 2020 EK Ib; Weghuber 2022 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	0

Eine randomisierte klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zeigte, dass die subkutane Gabe von Liraglutid (bis zu

1,8 mg/Tag) zusätzlich zu Metformin und mit oder ohne basalem Insulin eine sichere und effektive Therapie ist, um eine Reduktion des HbA1c-Wertes zu erreichen [Tamborlane 2019]. Während der Therapie mit Liraglutid war eine höhere Frequenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen vor allem zu Beginn der Therapie zu verzeichnen. Liraglutid ist durch die FDA und die EMA zugelassen. Kürzlich ist auch das einmal wöchentlich zu applizierende Exenatid durch die FDA zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus bei Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren zugelassen [U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2019; U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2021].

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 24 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden n=39 Patienten auf den SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin 10 mg und n=33 auf Placebo, jeweils als Add-on-Therapie zusätzlich zur Standardtherapie mit Metformin, Insulin oder einer Kombination aus Metformin und Insulin, randomisiert. Bei Randomisierung waren 74 % der Patienten < 18 Jahre alt. Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes betrug für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,75 % (95 % KI -1,65; 0,15) vom Ausgangswert bis Woche 24. In der Altersgruppe < 18 Jahre betrug die adjustierte mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes für Dapagliflozin im Vergleich zu Placebo -0,59 % (95 % KI -1,66; 0,48) [Tamborlane 2022]. Seit 2021 ist Dapagliflozin auf dieser Basis zugelassen für die Therapie des T2D bei Jugendlichen ab 10 Jahren.

Ein Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes mellitus und Adipositas ist die Gewichtsabnahme bzw. Vermeidung von einer exzessiven weiteren Gewichtszunahme durch eine Lebensstil-Intervention. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es mittlerweile eine starke Evidenz aus Studiendaten gibt, die zeigen, dass Lebensstil-Interventionen nur bei einer Minderheit der betroffenen Patienten mit Adipositas erfolgreich ist und die erreichten relativen Gewichtsabnahmen nur moderat sind [Al-Khudairy 2017 EK Ia]. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit einer höheren Liraglutiddosis (3,0 mg) in Verbindung mit einer Lebensstilschulung eine Gewichtsabnahme und Gewichtskontrolle besser möglich war, für eine Therapie mit Semaglutid fand sich eine noch größere Effektstärke [Weghuber 2022 EK Ib]. Die Therapie der Adipositas mit Liraglutid oder mit Semaglutid wurde für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren kürzlich durch die FDA und EMA zugelassen [Kelly 2020 EK Ib]. Diese beiden Arzneimittel werden jedoch aktuell in Deutschland noch den Arzneimitteln zugeordnet, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Nach § 34 Absatz 1 Satz 7 SGB V sind sie zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen und es wird deshalb keine Kostenerstattung ermöglicht. Auf Einzelantrag ist jedoch eine Kostenerstattung ggf. möglich.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-6 Eine kontinuierliche Glukosemessung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes soll dann durchgeführt werden, wenn mehrere tägliche Insulin-Injektionen erfolgen oder wenn eine Pumpentherapie angewandt wird. [American Diabetes Association (ADA) 2023 EK IV; Chan 2017 EK V] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

Das Blutzuckermonitoring sollte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes individualisiert werden. Dabei muss auch die pharmakologische Therapie berücksichtigt werden. Bislang gibt es nur wenige Studienergebnisse zur Verwendung einer kontinuierlichen Glukosemessung. Sie hat Vorteile, wenn eine höhere Frequenz der Glukosemessung indiziert ist [Chan 2017].

Eine kontinuierliche Glukosemessung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes sollte dann durchgeführt werden, wenn mehrere tägliche Insulin-Injektionen erfolgen oder wenn eine Pumpentherapie angewandt wird. [American Diabetes Association (ADA) 2023; Chan 2017].

Adipositas-Chirurgische Maßnahmen

Die Effektivität der Adipositaschirurgie bei Jugendlichen wurden in zahlreichen Studien gezeigt [Ells 2015 EK Ib], s. dazu auch S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2019].

In den letzten 10 Jahren wurden bei Jugendlichen mit Adipositas auch im deutschsprachigen Raum vermehrt Adipositas-chirurgische Maßnahmen durchgeführt. Kleinere retrospektive Analysen und eine prospektive Multicenterstudie (nicht randomisiert) zeigten, dass die Adipositaschirurgie bei Jugendlichen mit Adipositas und Typ-2-Diabetes zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie bei Erwachsenen im Sinne von vergleichbaren Gewichtsabnahmen, vergleichbaren Zahlen zur Diabetesremission und zur Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren über mindestens 3 Jahre postoperativ [Inge 2016]. Eine sekundäre Analyse der Daten der Teen-LABS und der TODAY-Studien zeigte, dass die chirurgische Therapie bei Jugendlichen mit extremer Adipositas und Typ-2-Diabetes zu einer deutlichen Verbesserung der glykämischen Kontrolle führt [Inge 2018; Rubino 2016]. Bislang gibt es aber keine randomisierten Studien, die die Effektivität und Sicherheit der chirurgischen Maßnahmen mit der konventionellen Behandlung bei Jugendlichen vergleicht.

Eine Adipositas-chirurgische Maßnahme zur Behandlung des Typ-2-Diabetes kann bei Jugendlichen mit extremer Adipositas ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) erwogen werden, sofern die Stoffwechseleinstellung durch o.g. Therapiemaßnahmen inklusive der Anwendung von für die Adipositas zugelassenen Medikamenten (z. B. GLP-1R-Agonisten) unzureichend ist und/oder andere schwere Komorbiditäten vorliegen. Weitere Empfehlungen diesbezüglich sind der S3-Leitlinie der AGA/DAG zu entnehmen. [Inge 2018; Rubino 2016] [Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) 2019].

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die derzeitige rasante Zunahme der wirksamen pharmakologischen Therapieansätze der Adipositas bei wahrscheinlich deutlich geringerem Nebenwirkungsspektrum in Zukunft die bariatrische Chirurgie ersetzen wird.

Psychosoziale Aspekte

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-7 a) Das behandelnde multidisziplinäre Team sollte die Ernährungsgewohnheiten, das häusliche Umfeld, die Gesundheitskompetenz, finanzielle Hindernisse und die soziale/gemeinschaftliche Unterstützung der betroffenen Patienten erfragen und diese Informationen bei Behandlungsentscheidungen berücksichtigen. Dazu ist die Mitarbeit eines Sozialarbeiters und/oder Psychologe/in sinnvoll.	B
b) Die Beurteilung von Belastungen durch den Diabetes sowie der psychischen Gesundheit bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes sollte durch Verwendung patientengerechter, standardisierter und validierter Instrumente erfolgen mit besonderem Augenmerk auf Symptome von Depressionen und Essverhaltensstörungen.	B
c) Aufgrund des hohen gesundheitlichen Risikos in einer Schwangerschaft mit Typ-2-Diabetes für Mutter und Kind sollte eine umfassende Beratung erfolgen. [Klingensmith 2016 EK IIa; Lawrence 2006 EK IIa; Wilfley 2011 EK III] Evidenz basiert (starker Konsens)	B

Die meisten Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes kommen aus ethnischen Minderheitengruppen, haben einen niedrigen sozioökonomischen Status und erleben häufig mehrere psychosoziale Stressoren [Arslanian 2002; Liu 2010; Naughton 2008; Wadden 2012; Whalen 2016; Young-Hyman 2016]. Die Berücksichtigung des soziokulturellen Kontextes und Bemühungen zur Personalisierung des Diabetesmanagements sind von entscheidender Bedeutung, um Barrieren in der Versorgung zu minimieren, die Therapietreue zu verbessern und das Ansprechen auf die Behandlung zu maximieren. [Arslanian 2002; Liu 2010; Naughton 2008; Wadden 2012; Whalen 2016; Young-Hyman 2016]

Informationen über psychiatrische Störungen und Symptome bei Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes sind begrenzt. Angesichts des soziokulturellen Kontextes bei vielen Jugendlichen mit Typ-2-Diabetes, der medizinischen Belastung und der bestehenden Adipositas ist eine kontinuierliche Überwachung der psychischen Gesundheit/Verhaltensgesundheit angezeigt. Symptome von Depressionen und Essstörungen sind weit verbreitet und mit einer schlechteren Kontrolle des Blutzuckerspiegels verbunden [Lawrence 2006 EK IIa].

Die TODAY-Studie zeigte, dass trotz krankheits- und altersspezifischer Beratung 10,2 % der Frauen in der Kohorte über den Zeitraum der Studienteilnahme von durchschnittlich 3,8 Jahren

schwanger wurden. Bemerkenswert ist, dass 26,4 % der Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt endeten, Totgeburt oder intrauterinem Tod, und 20,5 % der lebend geborenen Kinder wiesen eine schwere kongenitale Anomalie aufwiesen [Klingensmith 2016; Pinhas-Hamiel 2015; Wilfley 2011 EK II].

Monogenetischer Diabetes

Nichtimmunologisch bedingte, monogenetisch verursachte Formen des Diabetes mellitus sind entweder dominant, rezessiv oder mitochondrial vererbt und können seltener auch spontan durch eine de-novo Genveränderungen auftreten. Die betroffenen Gene sind wichtig für eine normale Betazellentwicklung und -funktion. Sehr selten ist auch die Insulinwirkung durch eine schwere Insulinresistenz betroffen. Zusammengenommen machen die monogenen Diabetesformen einen relevanten Teil der pädiatrischen Diabeteserkrankungen aus (siehe Unterkapitel). Die jeweiligen einzelnen genetischen Ursachen sind jedoch selten, sodass Erfahrungen sinnvollerweise in Zentren gebündelt werden sollten, z. B. vernetzt über die europäischen Referenznetzwerke (Endo-ERN).

Autosomal-dominanter, familiärer Diabetes (MODY)

Familiäre Diabetesformen mit Manifestation im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter werden mit dem Acronym MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) bezeichnet. Unterschieden werden bislang vierzehn MODY-Formen, die entsprechend dem Gendefekt benannt werden. Die früher übliche, numerische Benennung („MODY 2“ etc.) sollte u.a. aufgrund der Unschärfe/Verwechslungsgefahr mit den Diabetestypen vermieden werden. Die Prävalenz des monogenen Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist in verschiedenen westeuropäischen Kohorten reproduzierbar bei ca. ~2,5%-4,2% aller Diabetesfälle [Fendler 2012 EK III; Shepherd 2016 EK III]. Dies liegt nur geringfügig unter der Prävalenz des antikörpernegativen Typ-1-Diabetes [Kamrath 2021 EK III], bzw. geringfügig über der Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen [Neu 2009 EK III]. Die häufigsten MODY-Typen sind mit ~40% Glukokinase-MODY (ehemals MODY2), mit ~25% HNF1A-MODY (ehemals MODY3) und mit ~20% HNF4A-MODY (ehemals MODY1) [Schober 2009 EK III; Shepherd 2016 EK III].

18.1.3 Diagnostik des MODY

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-8</p> <p>Aufgrund der Bedeutung für Therapie, Langzeitprognose und genetische Beratung der Familien soll die molekulargenetische Diagnostik der monogenetischen Diabetesformen (siehe Abbildung 3) bei begründetem Verdacht empfohlen werden.</p> <p>Die Diagnostik soll unter den Aspekten Kosteneffizienz und höchste Aussagekraft erfolgen.</p> <p>[Badenhoop 2008 EK IV; Bonnefond 2014 EK IIb; Ellard 2008 EK III; Ellard 2013; Gendiagnostikgesetz – GenDG 2009; Johnson 2019 EK III; McDonald 2013 EK III; Murphy 2008 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	A

Die spezifische Diagnose einer monogenen Diabetesform hat therapeutische Relevanz und kann zu einer Pathogenese-orientierten Umstellung der bisher etablierten Diabetestherapie führen. Menschen mit MODY werden initial häufig als Typ-1 (nicht immun, Typ-1B) oder bei bestehender Adipositas als Typ-2-Diabetes fehlklassifiziert [Shepherd 2016; Todd 2021].

Die rasch wachsenden, bioinformatischen Datenbanken erleichtern zunehmend die Einschätzung, ob eine seltene Variante sehr wahrscheinlich als krankheitsverursachend für den Diabetes gelten kann [Bonnefond 2012a; Richards 2015].

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

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

Zu den klinischen Charakteristika der häufigsten MODY-Formen (MODY 1-3) siehe Tabelle 10. [Lorini 2009]

Aufgrund der zuvor dargestellten Prävalenzdaten, nach denen der monogenen Diabetes im Kindes- und Jugendalter etwas häufiger ist als T2D, sowie nur gering seltener ist als ein anti-körpernegativer T1D, sollte bei jedem AK-negativen Diabetes im Kindes- und Jugendalter eine genetische Diagnostik im Kindes- und Jugendalter erwogen werden, insbesondere wenn Diabetesfälle bei erstgradig Verwandten vorliegen, nach 5 Jahren noch ein stimuliertes Rest-C-Peptid >200pmol/l nachweisbar ist, oder ein klinischer T2D-Verdacht nicht von anderen Merkmalen eines metabolischen Syndroms begleitet ist [Johansson 2017 EK III; Johnson 2019 EK III; Małachowska 2018 EK III; Shepherd 2016 EK III; Stankute 2020 EK III].

In einer australischen Kohorte wurde sogar die Kosteneffektivität für eine primäre genetische Diagnostik mittels NGS bei allen pädiatrischen Diabetesfällen gezeigt, d.h. sogar völlig unabhängig von der klinischen Präsentation [Johnson 2019 EK III].

Merkmale des HNF1A-MODY und HNF4A-MODY

Klinisch kommt es zu einer im Verlauf der Kindheit zunehmenden Hyperglykämie durch das progrediente Betazellversagen, der Diabetes tritt bis zum frühen Erwachsenenalter, typischerweise bis 25 Jahre auf. Im oGTT fällt eine Insulinsekretionsstörung mit ausgeprägter Hyperglykämie mit einem Delta nüchtern-maximal > 3.5 mmol/l oder 60 mg/dl auf. HNF1A-MODY ist der häufigste monogene/familiäre Diabetes, der symptomatisch und mit Folgeerkrankungen verläuft, ca. 10 x häufiger als der klinisch sehr ähnliche HNF4A-MODY [Pearson 2005].

Es findet sich häufig eine Glukosurie bei Blutzuckerwerten unter 10 mmol/l (180 mg/dl) aufgrund der niedrigen Nierenschwelle.

In der Regel zeigt sich ein sehr gutes Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe oder Glinide, im Vergleich zu Typ-2-Diabetes besteht eine erhöhte Sensitivität gegenüber Sulfonylharnstoffen. Abgrenzendes Merkmal zum Typ-2-Diabetes ist in der Regel das Fehlen von Adipositas-assoziiierter Insulinresistenz in den betroffenen Familien und das Fehlen einer Acanthosis nigricans.

Beim HNF1B-MODY kommt es außerdem häufig zu extrapankreatischen Auffälligkeiten (Zystennieren, Leberauffälligkeiten, Harnwegs- oder Genitalanomalien etc.)

Merkmale des GCK-MODY

- persistierender Nüchternblutzuckerwert ($> 5,5$ mmol/L bzw. > 100 mg/dl), über Jahre bis Jahrzehnte stabil,
- HbA1c-Wert in der Regel knapp über dem normalen Grenzwert, selten $> 7,5$ %,
- normaler Anstieg des 2-Stunden-Werts im OGTT (bei ca. 2/3 der Patienten < 3 mmol/l bzw. 54 mg/dl), im Sinne einer normalen glykämischen Variabilität auf erhöhtem Niveau.

Eltern können anamnestisch (häufig fehlklassiziert) einen Typ-2-Diabetes ohne Komplikationen oder keine Diabetesdiagnose haben. Bei einer Testung zeigt dann ein Elternteil gewöhnlich eine Blutzuckererhöhung vom 5,5-8 (100-144 mg/dl), wenn der GCK-MODY vom entsprechenden Elternteil vererbt wurde.

18.1.4 Therapie des MODY

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-9 Das Management des MODY soll sich nach dem vorliegenden MODY-Typ richten. [Greeley 2022 EK IV] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

Für die verschiedenen, häufigsten MODY-Typen gibt es spezifische Empfehlungen zum Management.

Vorgehen bei GCK-MODY

Der GCK-MODY selbst bedarf i.d.R. lebenslang keiner medikamentösen oder diätetischen Therapie [Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG) 2005 EK IV; Hattersley 2006 EK IV; Steele 2014 EK III], jedoch der Vermeidung von weiteren erworbenen diabetogenen Risikofaktoren, welche synergistisch mit dem GCK-MODY eine dann behandlungsbedürftige Hyperglykämie bzw. Diabetes auslösen können. Ausgenommen ist ein GCK-Gestationsdiabetes, der teilweise mit Insulin behandelt werden sollte (Blutzuckersenkung bei fetaler Makrosomie, permissiv höhere Blutzucker tolerieren bei fetaler Wachstumsrestriktion).

Therapie der progressiven, therapiebedürftigen MODY-Formen (insbesondere HNF1A, HNF4A, HNF1B, ABCC8, KCNJ11)

Einige Patienten können initial mit einer Ernährungstherapie behandelt werden. Bei hohen postprandialen Blutzuckerwerten bzw. HbA1c-Anstieg über (6,5-)7% sollten orale Antidiabetika eingesetzt werden (off-label Anwendung aufzuklären!). Diese MODY-Typen reagieren empfindlich auf Sulfonylharnstoffe, so dass eine vergleichsweise niedrige Dosis im Vergleich zu Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes ausreichend sein kann. Neuere Sulfonylharnstoffe (z. B. Glimepirid, Gliclazid) sollten aufgrund des niedrigeren Hypoglykämierisikos und der Selektivität für pankreatische Rezeptoren gegenüber Glibenclamid bevorzugt werden. Bei unzureichender Stoffwechselkontrolle kann mit Insulin behandelt werden, wobei die Stoffwechselkontrolle insbesondere anfangs unter oraler Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden bezüglich HbA1c und Hypoglykämierate häufig günstiger ist [Hattersley 2006 EK IV; Raile 2015 EK IV].

Die aktuelle ISPAD-Leitlinie [Greeley 2022; Hattersley 2018] empfiehlt explizit einen Umstellungsversuch auf orale Therapie. Nach einer aktuellen DPV-Analyse sind bei oral behandelten Patienten mit HNF1A-MODY die HbA1c-Werte niedriger und die Hypoglykämierate tendenziell besser. Dabei zeigen sowohl Glinide als auch Sulfonylharnstoffe diesen günstigen Effekt im Vergleich zu Insulinbehandelten Patienten [Becker 2014; Raile 2015 EK IV]. Die Umstellung von MODY-Patienten von Insulin auf orale Antidiabetika ist unter intensiver, diabetologischer Überwachung durchzuführen [Raile 2015 EK IV; Shepherd 2004]. Bei progressiven MODY-Formen (insbes. HNF1A, HNF4A, HNF1B) ist bei progredientem Betazellversagen im Verlauf der Erkrankung irgendwann auch unter Sulfonylharnstoffen keine ausreichende endogene Insulinsekretion mehr zu erzielen, sodass eine Insulintherapie erforderlich wird.

Tabelle 10: Die häufigsten MODY-Formen und ihre klinischen Charakteristika

Nach [Ellard 2008 EK III; Hattersley 2006 EK IV]

MODY Typ (Anteil in Prozent); Erbgang			Klinisches Bild und Verlauf
HNF1A-MODY HNF-1α- (20-50%) Autosomal-dominant			starker BZ-Anstieg im OGTT (> 90 mg/dl, > 5 mmol/l), niedrige Nierenschwelle (häufige Glukosurie bei BZ-Werten < 180 mg/dl (< 10 mmol/l), Progressive Form – anfangs mild, zunehmende Hyperglykämie mit dem Alter, Anfangs Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe/Glinide
GCK-MODY Glucokinase (20-50%) Autosomal-dominant			oft Zufallsbefund, Nüchtern-BZ geringerhöht zw. 99-144 mg/dl, (5,5-8 mmol/l), BZ-Anstieg im OGTT gering (um < 63 mg/dl bzw. < 3,5 mmol/l), im Alter keine BZ-Verschlechterung, extrem selten mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, auch ohne medikamentöse Therapie
HNF4A-MODY HNF-4α- (1-5 %) Autosomal-dominant			Ähnlich wie HNF-1α aber Nierenschwelle normal, Anfangs Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe Mutationsspezifisch auch neonatale Hypoglykämie und Makrosomie oder renales Fanconi Syndrom

18.2 Neonataler Diabetes mellitus (NDM)

Der neonatale Diabetes ist üblicherweise definiert als ein Diabetes, welcher bei Neugeborenen oder jungen Säuglingen innerhalb der ersten 6 Lebensmonate diagnostiziert wird. Gerade in den ersten Lebenswochen ist die Diagnose mittels Blutzuckermessungen zu stellen, während der HbA1c bei noch kurzer Hyperglykämiedauer unzuverlässig sein kann. In den ersten 6 Lebensmonaten weist die überwiegende Mehrzahl der Fälle eine monogene Diabetesursache auf, während ein immunologisch bedingter T1D mit ca. 4% der Fälle eine Rarität darstellt [Johnson 2020 EK III].

Bei Diabetesmanifestation jenseits der ersten 6 Lebensmonate kehrt sich dieses Verhältnis um, und der Typ-1-Diabetes überwiegt statistisch deutlich. Jedoch gibt es auch Kinder mit genetisch bedingtem Diabetes, deren Diabetesdiagnose jedoch erst im zweiten Lebenshalbjahr gestellt wird (z. B. 10,4% in der French Neonatal Diabetes Study Group [Busiah 2013 EK

III)). Obwohl formal jenseits der ersten 6 Lebensmonate manifestiert, weisen diese mit Blick auf die Betazellfunktionsstörung und das therapeutische Management häufig deutlich mehr Parallelen zum NDM als zu einem MODY auf, sodass diese Patienten – obwohl formal jenseits der ersten 6 Lebensmonate manifestiert – weiterhin als NDM klassifiziert werden sollten, wenn Klinik und Therapiebedarf eher einem NDM als einem MODY entsprechen. Biologisch betrachtet ist damit von einem Kontinuum von ausgeprägter/frühmanifeste bis milder/spätmanifeste genetischer Insulinsekretionsstörung mit deutlich überlappendem genetischen Ursachenspektrum auszugehen, und die häufig gezogene Grenze zwischen NDM und MODY bei 6 Lebensmonaten biologisch betrachtet arbiträr [Flannick 2016 EK IV].

Desweiteren hat auch ein sehr früh manifeste immunologisch getriggerte Diabetes häufig ebenfalls eine ausgeprägte genetische Prädisposition, z. B. Hochrisiko-HLA-Haplotypen [Huopio 2016 EK III], oder eine monogene Autoimmunität wie z. B. durch FOXP3, STAT3 oder LRBA Varianten [Johnson 2017 EK III; Johnson 2016 EK IV].

Diese Vorüberlegungen sollten entsprechend auch bei der diagnostischen Aufarbeitung Berücksichtigung finden.

18.2.1 Klinische Merkmale und Verlaufsformen, transienter und persistierender NDM

Patienten mit neonatalem Diabetes weisen häufig durch den bereits intrauterin bestehenden Insulinmangel ein niedriges Geburtsgewicht auf (small for gestational age), was mit suffizienter Therapie i.d.R. vollständig aufgeholt wird [Alyafei 2018 EK IV; Slingerland 2006 EK III].

Bei ca. 50% der Patienten kommt es zu einer Remission des Diabetes innerhalb der ersten Lebensmonate (transienter neonataler Diabetes mellitus, TNDM). Hiervon wiederum sind ca. 2/3 der Fälle durch eine Imprinting-Anomalie in der chromosomalen Region 6q24 verursacht (partielle oder komplette paternale uniparentale Disomie des Chromosoms 6 in 50%; unbalancierte paternale Duplikation oder Hypomethylierung des maternalen Allels; [Gardner 2000 EK V; Temple 2000 EK III; Temple 2002 EK IV EK IV]. Patienten mit 6q24-assoziiertem Diabetes zeigen eine ausgeprägte intrauterine Wachstumsverzögerung und zumeist sehr frühe Hyperglykämie in den ersten Lebenstagen [Docherty 2013 EK III], außerdem häufig eine Makroglossie und/oder eine Umbilikalhernie. Meist tritt eine rasche Besserung der Hyperglykämie mit Remission nach im Mittel zwölf Wochen ein [Temple 2000 EK III], teilweise im Verlauf gefolgt von einer intermittierenden Hypo- oder Hyperglykämieeigung im Kindesalter [Flanagan 2013 EK V; Shield 2004 EK V]. Bei ca. 50 % der Patienten kommt es im späteren Kindesalter zu einer Re-Manifestation des Diabetes mellitus [Temple 2002 EK IV]. Außerdem wurde gezeigt, dass 6q24-Veränderungen auch neonatal asymptomatisch bleiben können, und erst einen späteren, MODY-ähnlichen Phänotyp entwickeln, sodass 6q24-Veränderungen differentialdiagnostisch auch bei ansonsten ungeklärtem MODY einbezogen werden sollten [Le Bourgeois 2020 EK III; Yorifuji 2015 EK III].

Die 6q24-Veränderungen sind in einer üblichen Sequenzanalyse mittels Sanger-Sequenzierung oder next-generation sequencing (NGS) nicht detektierbar, sondern müssen durch spezifisch angeforderte Untersuchungstechniken identifiziert werden (insbesondere Methylierungsanalyse der 6q24-Region als Suchtest, ggf. ergänzt durch weitere Techniken zur Zuordnung des genauen Mechanismus).

In ca. 5% der Fälle ist die 6q24-Veränderung Folge einer Hypomethylierung multipler Loci, bedingt durch rezessive pathogene Varianten in ZFP57 welches Methylierungsvorgänge an verschiedenen anderen Genloci reguliert. Betroffene Patienten mit ZFP57-assoziiertem Dia-

betes weisen in variablem Umfang, abhängig von den jeweils betroffenen Loci, weitere phänotypische Merkmale auf (z. B. Makroglossie, Herzfehler, Entwicklungsverzögerung, Epilepsie [Boonen 2013 EK V]).

Pathogene Varianten in ABCC8 und oder KCNJ11 machen weniger als 1/3 der Fälle eines TNDM aus [Flanagan 2007 EK III]. Diese werden i.d.R. etwas später klinisch manifest als 6q24-assoziierte Formen, haben aber nach vorübergehender Remission statistisch einen früheren Relapse [Flanagan 2007 EK III]. Sehr selten können auf Insulin-Genvarianten zu einer vorübergehenden Remission führen [Demiral 2020 EK V].

Ca. 50% der Patienten mit NDM weisen eine persistierende Form der Erkrankung auf. Bei diesen unterscheidet sich das Spektrum der genetischen Ursachen deutlich zwischen konsanguinen und nicht-konsanguinen Familien [Franco 2015 EK IIb]. Bei nicht-konsanguinen Familien dominieren ABCC8 und KCNJ11-assoziierte Formen, die für die Untereinheiten des ATP-abhängigen Kaliumkanals codieren und 50-60% der Fälle ausmachen [Busiah 2013 EK III; Franco 2015 EK III]. Bei konsanguinen Familienverhältnissen sind die genetischen Ursachen des PNDM deutlich heterogener, ABCC8- oder KCNJ11-Veränderungen machen bei diesen weniger als 20% der Fälle aus [Franco 2015 EK III]. Die Verteilung der ursächlichen Gene bei konsanguinen Familien hängt wiederum vom ethnischen Hintergrund ab und ist sehr heterogen, im Durchschnitt am häufigsten sind Varianten im Insulin-Gen oder EIF2AK3-Gen (Wolcott-Rallison-Syndrom [Franco 2015 EK III]). Diese Erkenntnisse sollten in der differentialdiagnostischen Strategie Berücksichtigung finden (s.u.).

Neben der Insulinsekretionsstörung weisen manche Kinder mit neonatalem Diabetes extrapankreatische Manifestationen auf. Die Expression der durch ABCC8 oder KCNJ11 codierten Protein im ZNS führt bei einem Teil der Patienten mit ABCC8- oder KCNJ11-assoziiertem NDM zu neurologischen Auffälligkeiten unterschiedlichen Ausmaßes [Carmody 2016 EK III; Landmeier 2017 EK III; Svalastoga 2020 EK III] - in der Maximalversion als DEND-Syndrom bezeichnet (developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes). Neurologische Auffälligkeiten können dabei auch bis ins Erwachsenenalter fortbestehen [Bowman 2019 EK III]. Häufigkeit und Ausprägung der ZNS-Manifestation sowie die Responsivität auf Sulfonylharnstofftherapie sind dabei bei ABCC8-assoziiertem NDM vergleichbar zum KCNJ11-assoziiertem NDM [Bowman 2021 EK III].

Außerdem sind mittlerweile eine Vielzahl an syndromalen neonatalen Diabetesformen mit verschiedensten extrapankreatischen Auffälligkeiten bekannt: z. B. Pankreashypo- oder -aplasie mit Herz und Leberfehlbildungen bei GATA6-NDM [Allen 2011 EK V; Gong 2013 EK V], Skelettdysplasie/Leberdysfunktion bei Wolcott-Rallison-Syndrom/EIF2AK3-assoziiertem NDM [Habeib 2015 EK V], oder exokrine Pankreasinsuffizienz, hämatologische Erkrankungen (AIHA, ITP), Enteropathie, ekzematöse Hautveränderungen sowie weiteren autoimmune Endokrinopathien (Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere) mit sehr frühem antikörperpositivem mellitus bei IPEX-Syndrom/FOXP3-Varianten [Park 2020 EK III]

Daher sollte bei allen Patienten mit neonatalem Diabetes eine gute klinische Charakterisierung/Phänotypisierung bez. assoziierter Fehlbildungen erfolgen, inklusive exokriner Pankreasfunktion und Bildgebung (Ultraschall) der Organe Leber, Niere, Herz und Hirn. Aufgrund relevanter Überlappungen im klinischen Bild und der beschriebenen genetischen Heterogenität ist i.d.R. jedoch eine primär simultane Untersuchung aller NDM-Gene mittels NGS zielführender als eine phänotyp-getriggerte, stufenweise Kandidatengensequenzierung.

Eine seltene Unterform des PND ist ein mit Down-Syndrom assoziierter, a.e. immunologisch ausgelöster DM im ersten Lebenshalbjahr [Johnson 2019 EK III].

18.2.2 Diagnostik des NDM

Mittlerweile kann bei über 80% der Patienten mit neonatalem Diabetes eine genetische Ursache identifiziert werden [Franco 2015 EK IIb]. Studien haben gezeigt, dass das mittlerweile breit verfügbare und als Kassenleistung abrechenbare Next-Generation-Sequencing (NGS) deutlich schneller, qualitativ vergleichbar zu einer molekularen Diagnose führen als Sanger-Sequenzierung [Johansson 2012 EK V; Naylor 2019 EK III]. Wie auch die Sanger-Sequenzierung erfasst dies jedoch nicht die epigenetischen 6q24-Veränderungen, welche durch zusätzliche Untersuchungstechniken identifiziert werden müssen (z. B. methylierungsspezifische MLPA). Insofern sollte die molekulargenetische Diagnostik neben der Sequenz- und Kopienzahlanalyse der bekannten NDM-Gene auch Veränderungen der 6q24-Region, einschließlich epigenetischer Mechanismen, umfassen [Franco 2015 EK III].

Bei nicht-konsanguinen Familienverhältnissen kann die Analyse aufgrund der statistischen Dominanz von ABCC8-, KCNJ11- und 6q24-assoziierten Formen aus ökonomischen Gründen auch sequenziell erfolgen, d.h. die Analyse im ersten Schritt auf diese 3 Loci begrenzt werden, und bei negativem Befund die verbleibenden NDM-Gene erweitert werden im Sinne einer Stufendiagnostik [Bonfanti 2021 EK V; Franco 2015 EK III].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-10</p> <p>Bei jedem Patienten mit Diabetesmanifestation im ersten Lebenshalbjahr sowie jedem Patienten mit antikörper-negativem Diabetes im zweiten Lebenshalbjahr soll zeitnah eine molekulargenetische Diagnostik auf monogene Diabetesursachen erfolgen.</p> <p>[Franco 2015 EK III; Greeley 2022 EK IV]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Die Zusammenstellung der indikationsspezifischen Genpanels sollte von den anbietenden Labors regelmäßig auf den aktuellen Wissensstand gebracht werden, außerdem ist eine fachgerechte Interpretation potentieller Sequenzvarianten nach jeweils aktuellen Standards notwendig. Zudem ist bei möglicher therapeutischer Implikation die Laufzeit von Probeneingang bis zum Befund („turnaround time“) wichtig. Diese Faktoren sollten bei der Auswahl des untersuchenden Labors berücksichtigt werden. Nicht selten ergeben sich aus einer solchen Untersuchung auch Sequenzvarianten unklarer Signifikanz („variants of unknown significance“, VUS), die weitere Schritte benötigen, um die Benignität/Pathogenität einordnen zu können. In solchen Fällen ist häufig eine Beratung mit einem diesbezüglich erfahrenen klinischen Zentrum und dem molekulargenetischen Labor zur Planung des weiteren Vorgehens sinnvoll.

18.2.3 Therapie des NDM

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

des niedrigen Insulinbedarfs sowie der besonderen Gefährdung junger Säuglinge für osmotische Verschiebungen und Elektrolytverschiebungen besonders vorsichtig/aufmerksam vorzugehen.

Wenn nach der initialen Stabilisierung weiterhin eine Insulintherapie notwendig ist, so sollte diese in der Regel mittels CSII erfolgen [Kapellen 2015 EK III; Rabbone 2017 EK III; Torbjörnsdotter 2020 EK V]. Aufgrund des häufig sehr geringen Insulinbedarfs kann hierfür eine Verdünnung des Insulins notwendig werden, dies bedarf dann einer sehr genauen Planung/Handling der Insulinpumpe, um die Laufraten entsprechend umzurechnen. Die Verdünnung sollte mittels dafür von den Insulinherstellern freigegebenen Verdünnungslösungen erfolgen, die i.d.R. von den Insulinherstellern kostenlos zu Verfügung gestellt werden (häufig jedoch einen internationalen Import benötigen, d.h. einige Vorlaufzeit benötigen). In Abteilungen, die regelmäßig Patienten mit NDM behandeln, ist eine Bevorratung für diese Fälle zu empfehlen.

Es existieren mittlerweile auch Fallberichte bzw. -serien mit positiven Erfahrungen zur Anwendung einer sensorintegrierten CSII bei Neugeborenen [Beardsall 2020; Beardsall 2021].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-11 Die Insulintherapie beim NDM soll mittels CSII erfolgen. [Kapellen 2015 EK III; Rabbone 2017 EK III; Torbjörnsdotter 2020 EK III; Zanfardino 2022 EK IV] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

Der ABCC8 und KCNJ11-assoziierte NDM spricht bei ca. 90% der Patienten auf orale Sulfonylharnstoffe an [Babiker 2016 EK III; Bowman 2021 EK V; Garcin 2020 EK III]. Seit 2018 existiert ein für diese Indikation in der EU zugelassenes Präparat mit dem Wirkstoff Glibenclamid [Beltrand 2019 EK III]. Das Therapieansprechen auf Sulfonylharnstoffe bleibt bei initial responsiven Patienten auch längerfristig erhalten [Bowman 2021 EK V; Bowman 2018 EK IIb]. Dabei ist ein früher Therapiebeginn mit Sulfonylharnstoffen assoziiert mit einer besseren Therapieresponse [Babiker 2016 EK III; Thurber 2015 EK III EK III], und günstigerem Verlauf neurologischer Defizite bei DEND [Beltrand 2015 EK III; Shah 2012 EK III; Slingerland 2006 EK III]. Außerdem ist eine Sulfonylharnstofftherapie mit geringerer Hypoglykämierate assoziiert als eine Insulintherapie [Lanning 2018 EK III]. Aufgrund der therapeutischen Konsequenz sollten die genetische Diagnostik daher früh eingeleitet werden, um frühzeitig über die Option einer Sulfonylharnstofftherapie entscheiden zu können.

Neben den ABCC8- und KCNJ11-assoziierten Formen wurde auch für 6q24- und ZFP57-assoziierte Einzelfälle ein Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe gezeigt [Garcin 2020 EK III; Neumann 2018 EK V; Reinauer 2019 EK V], sodass auch bei diesen Patienten ein Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen erfolgen sollte. Auch bei Relapse eines 6q24-assoziierten Diabetes im Jugendalter ist eine Sulfonylharnstofftherapie i.d.R. wirksam [Carmody 2015 EK IV].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-19</p> <p>Bei Vorliegen einer pathogenen Veränderung des KCNJ11- oder des ABCC8-Gens oder Nachweis einer 6q24 Veränderung soll möglichst früh ein Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen unternommen werden.</p> <p>[Babiker 2016 EK IIb; Beltrand 2015 EK IIb; Garcin 2020 EK Ia; Thurber 2015 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Die Therapieeinleitung mit Sulfonylharnstoffen kann anhand von bzw. angelehnt an Empfehlungen der diesbezüglich erfahrenen Gruppe in Exeter durchgeführt werden (abzurufen unter www.diabetesgenes.org). Die Einstellung auf Sulfonylharnstoffe soll in der Regel stationär erfolgen. Die körpergewichtsbezogene Dosis ist dabei im Vergleich zu Erwachsenen teils bis zu zehnfach höher, verteilt auf 3-4 Gaben pro Tag. Neu- und Frühgeborene sind dagegen oft sehr Glibenclamid-sensitiv und sprechen u.U. auf sehr geringe Dosen (0,05-0,1 mg/kg/d) an. In Einzelfällen wurde auch ein Sulfonylharnstoff-Therapieversuch bereits vor Erhalt der genetischen Diagnostik erfolgreich eingesetzt [Carmody 2014 EK III; Marshall 2015 EK V], jedoch sind die Erfahrungen dazu zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch zu begrenzt, um dies generell zu empfehlen.

Die meisten anderen genetischen Formen eines NDM (Insulin-Gen, GCK-Gen, Wolcott-Rallison-Syndrom etc.) sprechen i.d.R. nicht auf Sulfonylharnstoffe an, auch wenn einzelne gegenteilige Fallberichte existieren (z. B. Ansprechen von INS-Mutationen [Zhang 2015 EK V]).

Neben der Blutzuckerkontrolle ist bei Formen mit extrapankreatischen Manifestationen auch auf eine adäquate Behandlung von möglichen Komorbiditäten zu achten (z. B. exokrine Pankreasinsuffizienz bei Pankreashypoplasie etc.). Zur Therapiekontrolle eignet sich der HbA1c erfahrungsgemäß erst jenseits der ersten 20 Lebenswochen [Furuya 2014 EK V].

18.3 Monogene Insulinresistenz, Lipodystrophie

Hinweisend auf die sehr seltenen Erkrankungen der Insulinsensitivität ist häufig eine extreme Insulinresistenz oder bei bereits manifestem Diabetes ein extremer Insulinbedarf ohne eine plausibel erklärende Adipositas. In der Regel besteht dazu eine ausgeprägte Acanthosis nigricans, sowie bei einigen Formen eine deutliche klinische und/oder biochemische Hyperandrogenämie (PCO-ähnlich).

Nach gängiger Expertenmeinung sollte bei nicht-adipösen Patienten mit Nüchterninsulin über (21,6-)50-70 µU/ml oder stimuliertem Insulin im oGTT über 216-350 µU/ml differentialdiagnostisch eine monogene Erkrankung der Insulinwirkung erwogen werden, insbesondere wenn begleitend Hinweise auf Acanthosis, Hyperandrogenämie oder eine Lipodystrophie bestehen [Angelidi 2021 EK IV; Semple 2011 EK IV].

Man unterscheidet dabei: 1) Signallingdefekte am oder hinter dem Insulinrezeptor, 2) Insulinresistenz infolge von Fettgewebeerkrankungen (Lipodystrophie im engeren Sinne), oder 3) Insulinresistenz im Kontext von syndromalen Erkrankungen [Semple 2011 EK IV]. Der Vollständigkeit halber erwähnt seien darüberhinaus die erworbenen, im Kindesalter sehr seltenen und

z. B. durch Infektionen, Medikamente oder autoimmun bedingten Formen der Lipodystrophie („Barraquer-Simons“).

Zur differenzierten klinischen Einordnung bzw. zu möglichen genetischen Differentialdiagnosen sei auf weitergehende Literatur [Araújo-Vilar 2019 EK IV; Brown 2016 EK IV; Parker 2013 EK IV; Wabitsch 2020 EK IV] oder den Kontakt mit dahingehend spezialisierten Zentren verwiesen.

Ein ausgeprägter, biallelischer Funktionsverlust des Insulinrezeptors führt beispielsweise zum Donohue Syndrom oder Rabson-Mendenhall Syndrom (ausprägter Fettgewebsmangel, Ge-
deihstörung/Untergewicht, Kleinwuchs i.d.R. bereits im Säuglingsalter). Weniger ausgeprägte, i.d.R. heterozygote pathogene Varianten im Insulinrezeptor dagegen zu Insulinresistenz, die erst im Verlaufe der Kindheit oder Adoleszenz durch Hyperglykämie, ausgeprägte Hyperandrogenämie („PCO-like“), und Acanthosis nigricans auffällt [Takasawa 2019 EK V]. Häufig sind bei Insulinrezeptormutationen die postprandialen Hyperglykämien auch von reaktiven bzw. im Fasten auftretenden Hypoglykämien durch überschießendes Insulin begleitet (letztere können teilweise der Hyperglykämie auch vorausgehen). Manche Patientinnen fallen auch primär durch ein ungewöhnlich ausgeprägtes PCOS/Hyperandrogenämie auf (i.d.R. ohne entsprechende Risikofaktoren), während die übrigen Merkmale erst bei näherer Betrachtung/Diagnostik erkennbar werden. In der Regel weisen Erkrankung des unmittelbaren Insulinrezeptor-Pathways keine assoziierte Dyslipidämie/Fettlebererkrankung auf.

Die primären Lipodystrophien (LD) führen durch den Fettgewebs- und Leptinmangel sekundär ebenfalls zur Insulinresistenz. Sie sind mit einer geringen Prävalenz von 1,3-4,7 pro 1.000.000 beschrieben [Chiquette 2017 EK III], unterliegen aber u.U. einer Untererfassung/-diagnose [Florwick 2017 EK III]. Die durch Leptinmangel bedingte Hyperphagie in Kombination mit der fehlenden Fettspeicherfähigkeit im Fettgewebe führt zu Fetteinlagerungen in anderen Organen (Leber, Muskulatur, Pankreas etc.). Ausgeprägte Formen können bereits nach Geburt auffallen (kongenitale generalisierte Lipodystrophie Typ Berardinelli-Seip, z. B. bei AGPAT2, BSCL, CAV1 oder PTRF-Mutationen), diese zeigen i.d.R. ausgeprägte Fettgewebshypotrophie, Leber-/Muskelverfettungen, Hypertriglyceridämie, Hepatomegalie, Akromegalie, während der Diabetes oft erst im Verlauf des Kindesalters auftritt [Akinci 2019 EK III; Gupta 2017 EK III]. Familiäre partielle Lipodystrophien (FPLD) dagegen fallen oft über ihren metabolischen Phänotyp auf (Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie, Hyperandrogenämie), während der lipodystrophe Aspekt teils subtil und erst bei genauer Betrachtung in Erscheinung treten kann. Auch kann eine Lipodystrophie in bestimmten Körperregionen (Extremitäten, gluteofemoral) mit Fettakkumulation in anderen (Hals, Nacken, Gesicht, intraabdominell) verbunden sein. Manche Patienten entwickeln durch die Hyperinsulinämie einen akromegalen Aspekt. Die häufigsten Ursachen einer partiellen Lipodystrophie sind mit insgesamt 50% Anteil Varianten in *PPARG* oder *LMNA*, weitere Ursachen sind *PLIN1* und *CIDEA*. Durch den geringeren Körperfettanteil sind Männer in der Regel deutlich milder betroffen als Frauen, und werden teilweise erst über betroffene weibliche Familienangehörige diagnostiziert. Zu Diagnostik und Management der Lipodystrophien existiert ein internationaler [Brown 2016 EK IV] und nationaler Expertenkonsensus [Tanaka 2021 EK IV].

Aus den vorigen Ausführungen wird entsprechend die große klinisch-phänotypische Überlappung zwischen den Gruppen Insulinsignalling-/Lipodystrophie-/syndromale Insulinresistenz-
erkrankungen erkennbar – sodass bei entsprechendem Verdacht die genetische Diagnostik i.d.R. als Panel-Sequenzierung aller bekannten Gene für dieses Spektrum sinnvoll ist. Zur

Unterstützung der Diagnose einer Lipodystrophie kann eine publizierte/validierte App genutzt werden [Araújo-Vilar 2020 EK III].

Nebenbefundlich wurde bei Patienten mit Insulinresistenz-/Lipodystrophiesyndromen eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenvergrößerungen [Kushchayeva 2019 EK III] und Proteinurie beschrieben, deren Relevanz derzeit noch unklar ist. Die Proteinurie kann dabei unter Leptintherapie eine Verbesserung zeigen [Lee 2019 EK III].

Therapie:

Das therapeutische Vorgehen bei Insulinresistenz- und Lipodystrophiesyndromen bedarf spezieller Expertise und hängt von den phänotypischen Charakteristika ab.

I.d.R. erfolgt eine Behandlung mit Insulinsensitizern wie Metformin. Glitazone können zwar initial wirksam sein, führen jedoch im Verlauf nicht selten zu unerwünschten Wirkungen und sind deswegen von untergeordneter Bedeutung [Parker 2013 EK V].

Wichtigste Maßnahme bei Lipodystrophiesyndromen ist eine kalorien- und fettarme Diät, um das dystrophe Fettgewebe zu entlasten („adipose tissue offloading“), dies bessert oft auch sehr effektiv die metabolischen Merkmale.

Zudem ist mittlerweile die Therapie mit rekombinantem Leptin für Lipodystrophiesyndrome zugelassen, und führt häufig zu einer deutlichen Verbesserung von Blutzuckersituation, Hepatopathie, Hyperphagie, Herzmuskelhypertrophie, Hypertriglyzeridämie/Pankreatitisrisiko, und Lebensqualität [Adamski 2021 EK IIb; Ajluni 2016 EK III; Araújo-Vilar 2015 EK V; Brown 2017 EK III; Brown 2018 EK III; Brown 2018 EK IIa; Chan 2011 EK III; Cook 2021 EK III; Diker-Cohen 2015 EK III; Nguyen 2021 EK III; Oral 2019 EK III; Püschel 2019 EK V; Safar Zadeh 2013 EK III; Sekizkardes 2019 EK III; Simha 2012 EK IIa; Vatier 2016 EK III], bis hin zu einer Reduktion der Mortalität [Cook 2021 EK III]. In Einzelfällen wurden auch Erfolge von bariatrischer Chirurgie [Melvin 2017 EK V] oder GLP1-Rezeptor-Agonisten [Banning 2017 EK V] beschrieben.

Auch bei Patienten mit Insulinrezeptormutationen wurde bereits ein Effekt einer Metreleptintherapie auf HbA1c und BMI gezeigt [Brown 2013 EK V; Okawa 2022 EK IIb]. Dies ist jedoch zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung ohne nachgewiesene Lipodystrophie noch nicht innerhalb des zugelassenen Indikationsspektrums.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>18-12</p> <p>Bei nachgewiesener Lipodystrophieerkrankung und suboptimaler metabolischer Therapiekontrolle unter Standardbehandlung soll eine Therapie mit Metreleptin entsprechend der Zulassungserfolgen.</p> <p>[Adamski 2021 EK IIb; Brown 2017 EK III; Brown 2018 EK III; Cook 2021 EK III; Diker-Cohen 2015 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (Konsens)</p>	<p>A</p>

Rekombinantes IGF1 wurde in Einzelfallberichten mit Erfolg bei Patienten mit schweren Insulinresistenzsyndromen verwendet (off-label).

Die ovarielle Hyperandrogenämie bei Patienten mit Lipodystrophie- und Insulinresistenzsyndromen wird in der Regel mit oralen Kontrazeptiva zur Zyklusregulation, ggf. mit antiandrogen wirksamem Gestagenanteil behandelt. Als off-label-Therapie wurde in einer Arbeit auch die Wirksamkeit von GnRH Analoga zur Reduktion der klinischen Hyperandrogenämie und des Serumtestosterons gezeigt [Huang-Doran 2021 EK IIb].

Wenn möglich sollten Patienten mit Lipodystrophieerkrankungen im europäischen Lipodystrophieregister ECLip gemeldet werden [Schnurbein 2020].

18.4 Diabetes bei cystischer Fibrose

Der Diabetes bei cystischer Fibrose (CFRD) unterscheidet sich deutlich vom Typ-1 und Typ-2-Diabetes [Konrad et al. 2013] und ist die häufigste Komorbidität einer cystischen Fibrose. Die Prävalenz bei Jugendlichen ist 20% und 40-50% bei Erwachsenen [Moran 2018 EK IV]. Die gesteigerte Lebenserwartung von Menschen mit CF wird sich in einem gesteigerten Anteil an CFRD abbilden. Klinisch steht eine eingeschränkte und verzögerte Insulinsekretion bei Insulinresistenz im Vordergrund. Die Insulinsensitivität ist meist nur bei akuter Exazerbation der Grunderkrankung eingeschränkt. Mikrovaskuläre Komplikationen rücken mit steigender Lebenserwartung zunehmend in den Fokus [Andersen 2006 EK III; Schwarzenberg 2007 EK III; van den Berg 2008 EK III]. Für das Auftreten makrovaskulärer Komplikationen gibt es bisher keine gesicherte Evidenz, es liegt nur eine Einzelfallbeschreibung vor [Schlesinger 1997 EK III].

Die Todesursache ist nicht wie beim Typ-1 und Typ-2-Diabetes kardiovaskulär oder Folge einer Nephropathie, sondern pulmonal durch die Grunderkrankung bedingt, jedoch erlangt eine gute Therapie der Komorbiditäten, so auch des Diabetes, aufgrund der verbesserten Therapie und Prognose der Grunderkrankung zunehmende Relevanz. Das Auftreten von CFRD ist mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion, sowie schlechterem Ernährungsstatus und kürzerem Gesamtüberleben korreliert [Koch 2001 EK III; Lanng 1992 EK III; Milla 2000 EK III].

Früherkennung und Diagnostik des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-13 Kinder mit cystischer Fibrose sollen ab dem 10. Lebensjahr jährlich einen oralen Glukosetoleranztest erhalten . HbA1c ist kein empfohlener Screeningparameter auf CFRD Jährliches Komplikationsscreening (Nephropathie, Retinopathie) ist ab 5 Jahren CFRD empfohlen [Lanng 1994 EK IIb-III; Moran 2018 EK IV; Ode 2022 EK IV] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

Bei cystischer Fibrose beginnen die Blutglukoseveränderungen mit einer intermittierenden postprandialen Hyperglykämie, gefolgt von einer gestörten Glukosetoleranz mit und ohne Nüchternhyperglykämie [Schmid 2014 EK IIa]. Der prädiktive Wert der Glukose bez. CFRD unterscheidet sich nüchtern, nach 1h OGTT oder nach 2-h-OGTT nicht [Schmid 2014 EK IIa].

Eine normale Glukosetoleranz im OGTT schließt eine abnormale postprandiale Hyperglykämie nicht immer zuverlässig aus; insbesondere, wenn mehr als 75g Kohlenhydrate in einer Mahlzeit verzehrt werden. Bei unauffälligem oder grenzwertigem OGTT und weiterhin bestehendem klinischem Verdacht auf CFRD können zusätzlich BZ-Messungen (prä- und 2-Stunden-postprandial und gegebenenfalls nach der Hälfte der Applikation einer nächtlichen Sondennahrung) weitere hilfreiche Informationen geben [O’Riordan 2008]. Aufgrund der bestehenden Grunderkrankung sind die Symptome eines beginnenden Diabetes klinisch häufig nicht gut abzugrenzen. Kinder unter dem zehnten Lebensjahr erkranken selten an CFRD [Lanng 1994 EK IIb-III].

Therapie des Diabetes bei cystischer Fibrose

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-14 a. Bei gesicherter Diabetesdiagnose soll eine Behandlung des Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) eingeleitet werden. [Dobson 2002 EK IV; Lanng 1994 EK IIb-III; Moran 2010 EK IV; Nousia-Arvanitakis 2001 EK III; Rolon 2001 EK III]	A
b. Als Standardtherapie des CF-bedingtem Diabetes soll Insulin eingesetzt werden. [Moran 2010 EK IV; Ode 2022 EK IV]	A
c. Bei Diagnose eines CF-assoziierten Diabetes kann ein Therapieversuch mit Repaglinid erfolgen, der zumindest anfangs ähnliche Therapieerfolge wie Insulin erreichen kann. [Ballmann 2014 EK Ib; Ballmann 2018 EK Ib] Evidenz basiert (starker Konsens)	0

Fallserien zeigen, dass sich die Lungenfunktion bereits bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung verschlechtert [Milla 2000 EK III]. Eine frühzeitige Therapie des CFRD kann zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Ernährungsstatus führen. [Dobson 2002 EK V; Lanng 1994 EK IIb-III; Nousia-Arvanitakis 2001 EK III; Rolon 2001 EK III]. Es wird derzeit deshalb diskutiert, die Behandlung bereits bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz zu beginnen. Dieses Vorgehen ist aber noch kein Standard. Menschen mit CFRD benötigen ca. 0,5–0,8 IE/kg/d Insulin, wegen des anabolen Effekts soll so viel Insulin gegeben werden, wie ohne Hypglykämie toleriert wird. Die Auswahl des Insulinregimes und Glukose-Monitorings orientiert sich am Individuellen Lebensstil und CF-Management [Moran 2018].

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

Empfehlung	Empfehlungsgrad
18-15 Bei Vorliegen einer cystischen Fibrose soll auch nach Diagnose eines Diabetes eine hochkalorische (erhöht auf 120–150%), fett- und eiweißreiche Diät durchgeführt werden. [Moran 2018 EK IV; Ode 2022 EK IV; O’Riordan 2008 EK IV] Evidenz basiert (starker Konsens)	A

Im Unterschied zu den für Typ-1 und Typ-2-Diabetes geltenden Ernährungsempfehlungen benötigen CFRD-Patienten ca. 120–150 % der empfohlenen Kalorien für die jeweilige Altersgruppe. Der Fettanteil sollte ca. 40 % betragen, der Proteinanteil bei sollte bei ca. 20 % liegen. Zusätzlich soll ein hoher Salzgehalt gegeben werden. [Moran 2018; O’Riordan 2008]

19 Assoziierte Autoimmunerkrankungen

Bei 20% bis 25% der Patienten mit Typ-1-Diabetes wird eine weitere Autoimmunerkrankung diagnostiziert [Mäkimmattila 2020 EK IIa; Nederstigt 2019 EK I]. Die Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen sowie Zöliakie ist bei jungen Menschen mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Vergleichspersonen ohne Diabetes erhöht [Hughes 2016 EK IIb; Mäkimmattila 2020 EK IIa; Nederstigt 2019 EK I]. Beide Erkrankungen können auftreten, ohne dass offensichtliche klinische Symptome vorhanden sind [Husby 2012 EK IV; Mahmud 2018 EK IV]. Um Schilddrüsenerkrankungen und Zöliakie frühzeitig zu erkennen, stehen Standardbluttests zur Verfügung.

19.1 Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>19-1</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation eine TSH-Bestimmung und eine Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper (TPO-Ak) erfolgen, danach alle 1-2 Jahre bei asymptomatischen Individuen. Eine häufigere TSH-Bestimmung soll bei Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Struma oder positiven Schilddrüsenautoantikörpern durchgeführt werden.</p> <p>[Hughes 2016 EK IIb; Lazarus 2014 EK III; Mäkimmattila 2020 EK IIa; Nederstigt 2019 EK I]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern (TPO-Ak, Tg-Ak) identifiziert Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine klinisch manifeste Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis). Die Prävalenz von TPO-Antikörpern betrug bei Patienten mit Typ-1-Diabetes 18,9% versus 12% in der Allgemeinbevölkerung [Nederstigt 2019 EK I]. TPO-Ak werden häufiger als Tg-Ak bei Patienten mit Typ-1-Diabetes gefunden und sind spezifischer für die Diagnose der Autoimmunthyreoiditis [Nederstigt 2019 EK I]. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe korreliert stark mit dem Alter von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. So war der Nachweis von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe in einer Auswertung deutscher und österreichischer Daten bei Kindern unter 12 Jahren in 11% positiv, bei Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren in 23% positiv, und bei jungen Erwachsenen im Alter von 18 bis 30 Jahren in 27% positiv [Warncke 2010 EK IIb]. Unizentrische Untersuchungen mit einer Screening-Frequenz von > 98% bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (Durchschnittsalter 9 Jahre) ergaben eine Prävalenz von 20,9% bzw. 24,8% [Kordonouri 2011 EK IIb; Triolo 2011 EK III]. Die Messung von TSH ist der sensitivste Parameter zur Erfassung einer Schilddrüsenfunktionsstörung. Das Screening wird bei Manifestation des Typ-1-Diabetes, bei klinischen Symptomen einer Schilddrüsenfunktionsstörung (z. B. reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit) und bei asymptomatischen Patienten in ein- bis zweijährlichen Abständen entsprechend den internationalen Leitlinien empfohlen [Draznin 2022 EK IV; Mahmud 2018 EK IV]. Die Screening Intervalle entsprechen einem Expertenkonsens. Die Rationale für ein regelmäßiges Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung bei

asymptomatischen Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist begründet durch die hohe Prävalenz der autoimmunen Hypothyreose von ca. 10% [Nederstigt 2019 EK I], den oft fehlenden offensichtlichen klinischen Symptomen [Saari 2021 EK IIa] und den potentiellen Auswirkungen einer unbehandelten Hypothyreose auf das Längenwachstum [Saari 2021 EK IIa], die Endgröße [Dujovne 2019 EK IIb; Rivkees 1988 EK IIb] und die glykämische Variabilität [Mohn 2002 EK IIa].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>19-2</p> <p>Bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern und/oder TSH-Erhöhung soll eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden.</p> <p>Zur Therapie der autoimmunbedingten Hypothyreose oder Struma soll L-Thyroxin nach Therapieschema (siehe Abbildung 4) eingesetzt werden.</p> <p>[Lazarus 2014 EK III]</p> <p>Evidenz basiert (Konsens)</p>	A

Bei pathologischem TSH-Wert sollte freies T4 (fT4) und T3 (fT3) bestimmt werden und eine Schilddrüsenultraschalluntersuchung mit Dopplersonographie durchgeführt werden. Sie dient der Volumenbestimmung und dem Nachweis der inhomogenen, echoarmen Struktur als diagnostisches Kriterium der Hashimoto-Thyreoiditis. Zur Definition der Struma stehen alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte zur Verfügung [Liesenkötter 1997 EK IIb; Zimmermann 2004 EK IIb]. Mit der Dopplersonographie wird qualitativ der Grad der Hyper- oder Hypoperfusion eingeschätzt [Babcock 2006 EK IV; Blank 2008 EK IV]. Bei manifester Hypothyreose – definiert durch einen erhöhten TSH-Wert und erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte – muss eine Substitution mit Levothyroxin (L-Thyroxin) erfolgen. Die mittlere Prävalenz der autoimmunen Hypothyreose bei Patienten mit Typ-1-Diabetes betrug 9,8% und stieg pro 10 Jahre Diabetesdauer um 8,8%, also um ca. 1% pro Jahr [Nederstigt 2019 EK I]. Die jährliche Konversionsrate von einer euthyreoten in eine manifeste hypothyreote Stoffwechsellege bei Kindern mit Typ-1-Diabetes und gesicherter Autoimmunthyreoiditis lag in einer retrospektiven Analyse bei ca. 2% pro Jahr und damit signifikant höher verglichen mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe von Kindern mit Autoimmunthyreoiditis ohne Typ-1-Diabetes [Karachaliou 2020 EK IIa]. Im Gesamtbeobachtungsintervall entwickelten doppelt so viele Kinder mit Autoimmunthyreoiditis und Typ-1-Diabetes eine manifeste Hypothyreose im Vergleich zu Kindern mit Autoimmunthyreoiditis ohne Typ-1-Diabetes [Karachaliou 2020 EK IIa]. Bei einer isolierten TSH-Erhöhung kann von einer kompensierten Funktionsstörung ausgegangen werden. Für eine Substitutionsbehandlung liegt keine evidenzbasierte Empfehlung vor. Um die Schilddrüsenfunktion im Verlauf beurteilen zu können, sollten isoliert erhöhte TSH-Werte zunächst nach drei bis sechs Monaten kontrolliert werden. Bei konstant nur leicht erhöhten TSH-Werten, aber Normalwerten für T4 (fT4) und T3 (fT3) kann weiter zugewartet werden [Lazarus 2014 EK III]. Bei ansteigenden TSH-Werten ist von einer fortschreitenden Funktionseinschränkung auszugehen und es sollte eine Substitution mit L-Thyroxin erfolgen. In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie war die subklinische Hypothyreose mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Hypoglykämien assoziiert, deren Häufigkeit unter Substitution mit L-Thyroxin

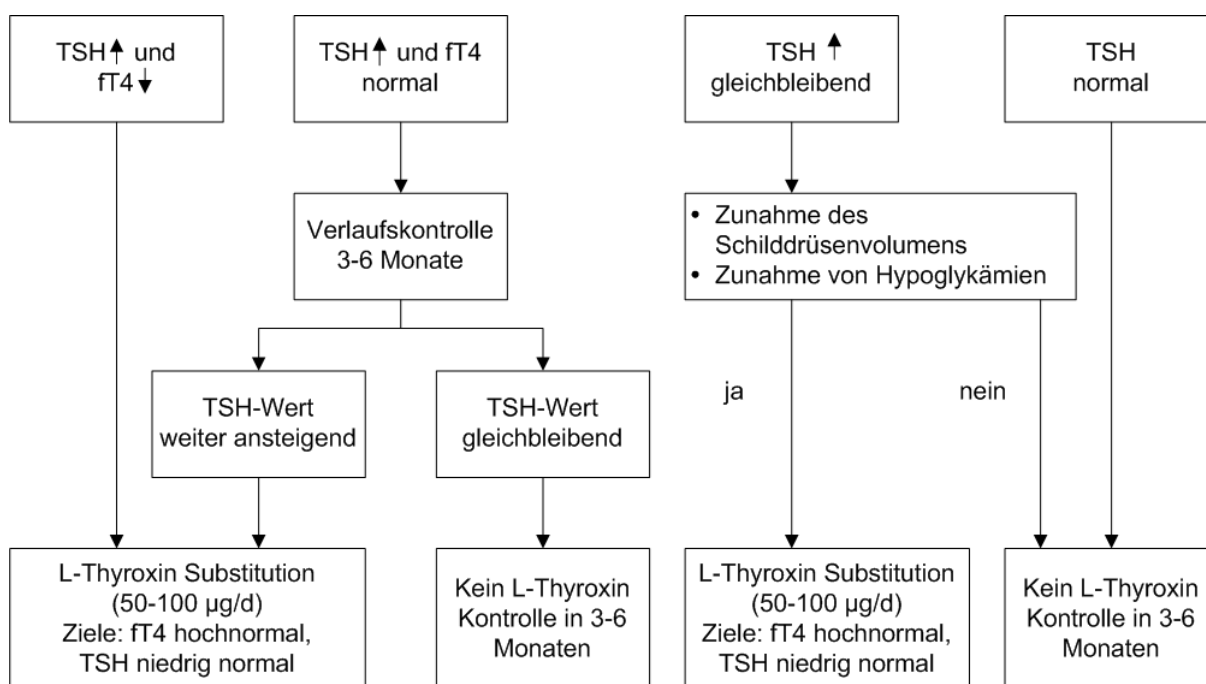
rückläufig war [Mohn 2002 EK IIa]. Eine evidenzbasierte Übereinkunft, ab welchen TSH-Werten substituiert werden sollte, besteht nicht. In einem systematischen Review zum Thema werden die unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen dargestellt: zum einen gibt es Empfehlungen zur Behandlung ab einem TSH > 10 mUI/L, andererseits Empfehlungen zur Behandlung ab jeglichem erhöhten TSH [Biondi 2008 EK Ib-IV; Lazarus 2014 EK III]. Die ISPAD Leitlinie nennt keine Grenzwerte, sondern weist nur auf die Behandlungsnotwendigkeit bei erhöhtem TSH hin [Mahmud 2018 EK IV]. Für die klinische Praxis kann ein bei Kontrolle ansteigender Wert von TSH > 10 mUI/L ein Anhaltswert für die Behandlung sein. Um im Einzelfall eine individuell optimale Entscheidung zu ermöglichen, kann gegebenenfalls ein(e) Kinderendokrinologe/-endokrinologin hinzugezogen werden.

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

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

Abbildung 4: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis

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



Eine Hyperthyreose ist seltener als die Hypothyreose aber mit einer Prävalenz von 0,5% bis 6% beim Typ-1-Diabetes häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [Dost 2015 EK IIb; Mahmud 2018 EK IV; Mäkimattila 2020 EK IIa; Nederstigt 2019 EK I]. Typische Laborbefunde sind ein erniedrigtes TSH und erhöhte Schilddrüsenhormonwerte (fT3, fT4). Ursache der autoimmunen Hyperthyreose ist ein Morbus Basedow, der durch den Nachweis von TSH-Rezeptor-Autoantikörpern (TRAK) im Serum gesichert wird, oder eine hyperthyreote Phase der Hashimoto Thy-

reoiditis. Klinische Zeichen einer Hyperthyreose können unerklärliche Schwierigkeiten im Erreichen einer normoglykämischen Stoffwechsellaage, Gewichtsverlust ohne Appetitmangel, Unruhe, Tachykardie, Tremor und Hitzeintoleranz sein [Mahmud 2018 EK IV]. Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ist die Hyperthyreose assoziiert mit einem häufigeren Auftreten von Akutkomplikationen (schwere Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose) im Vergleich zu Patienten mit Typ-1-Diabetes und euthyreoter Stoffwechsellaage [Dost 2015 EK IIb]. Weitere Befunde beim M. Basedow sind häufig eine Struma und fakultativ eine endokrine Orbitopathie. Die Sonographie zeigt beim M. Basedow eine vergrößerte Schilddrüse mit echoarmem Binnenreflexmuster sowie in der Dopplersonographie eine Hyperperfusion [Babcock 2006 EK IV; Blank 2008 EK IV]. Die Hyperthyreose wird thyreostatisch mit Carbimazol oder Methimazol behandelt, Propylthiouracil soll nicht eingesetzt werden [Mooij 2022 EK IV]. Bei ausgeprägter Unruhe und Tachykardie können in der Akutphase Beta-Blocker eingesetzt werden; Bei schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen (Agranulozytose, Leberversagen) oder einem Rezidiv des M. Basedow nach Absetzen einer thyreostatischen Therapie, bei schlechter Therapieadhärenz oder raumforderndem Effekt einer Struma kann die Indikation zu einer endgültigen Therapie mit totaler chirurgischer Thyreoidektomie oder bei Jugendlichen mit ablativer Radiotherapie bestehen [Mooij 2022 EK IV]. Um im Einzelfall eine individuell optimale Entscheidung zu ermöglichen, sollte gegebenenfalls ein(e) Kinderendokrinologe/-endokrinologin hinzugezogen werden.

19.2 Diagnostik und Therapie der Zöliakie

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>19-3</p> <p>Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes sollen bei Diabetesmanifestation und im weiteren Verlauf im Abstand von 2 Jahren sowie bei entsprechenden Symptomen auf Zöliakie untersucht werden.</p> <p>[Felber 2022 EK IV; Hughes 2016 EK IIb; Kamrath 2022; Mäkimattila 2020 EK IIa; Pham-Short 2015 EK I]</p> <p>Evidenz basiert (starker Konsens)</p>	<p>A</p>

Eine Auswertung deutscher und österreichischer Daten zeigte bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes eine Prävalenz positiver Transglutaminase-IgA-Antikörper von 11 % [Warncke 2010 EK IIb]. Im Zeitraum zwischen April 2013 und März 2014 lag die Prävalenz einer bioptisch gesicherten Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Deutschland und Österreich bei 3,2% [Craig 2017 EK IIb]. In einer multizentrischen schwedischen Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes bestand eine (bioptisch gesicherte) Prävalenz der Zöliakie von 10% [Larsson 2008 EK IIb]. Eine populationsbasierte dänische Studie an Kindern mit Typ-1-Diabetes ergab eine (durch Biopsie gesicherte) Zöliakie-Prävalenz von 12,3 % [Hansen 2006 EK IIa]. Eine internationale Studie des SWEET Registers ermittelte eine Prävalenz der Zöliakie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ≤ 18 Jahre von 4,5% [Taczanowska 2021 EK IIb].

In einem systematischen Review mit Metaanalyse betrug die Prävalenz der Zöliakie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes 5,1%, wobei 40% der Fälle innerhalb eines Jahres nach Diabetesmanifestation diagnostiziert werden, 55% der Fälle in den ersten 2 Jahren Diabetesdauer und 79% der Fälle innerhalb der ersten 5 Jahre Diabetesdauer [Pham-Short 2015 EK I]. In einer retrospektiven Analyse über 10 Jahre wurden 97,8% der Fälle mit Zöliakie innerhalb der ersten 5 Jahre Diabetesdauer diagnostiziert [Unal 2021 EK IIb]. Das Risiko für eine Zöliakie ist invers assoziiert mit dem Alter bei Diabetesdiagnose und am höchsten bei Kindern mit Diabetesmanifestation vor dem Alter von 5 Jahren [Mahmud 2018 EK IV; Taczanowska 2021 EK IIb].

Aufgrund der beschriebenen Häufigkeit einer Zöliakie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wird ein regelmäßiges Screening ab Diabetesmanifestation sowie eine Untersuchung auf Zöliakie bei verdächtigen Symptomen empfohlen. Die ISPAD-Leitlinie empfiehlt ein serologisches Zöliakie Screening bei asymptomatischen Patienten mit Typ-1-Diabetes bei Diabetesdiagnose sowie nach 2 und 5 Jahren Diabetesdauer [Mahmud 2018 EK IV]. Die höchste Inzidenz für eine Serokonversion der Transglutaminase-IgA-Antikörper und bioptisch bestätigte Zöliakie liegt bei Kindern mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie zwischen dem ersten und 6. Lebensjahr [Andrén Aronsson 2019 EK IIb]. Im Alter von 6 Jahren hatten asymptomatische, im Screening Transglutaminase IgA-positive Kinder im Vergleich zu seronegativen Kindern eine niedrigere Knochendichte, niedrigeres Gewicht, niedrigeren Body-Mass-Index und niedrigere Körperhöhe [Jansen 2015 EK IIb]. Daraus leitet sich die Empfehlung ab, Kinder mit Typ-1-Diabetes zwischen 2 und 6 Jahren auch bei Symptoffreiheit alle 12 Monate und bis zum Abschluss des Knochenwachstums alle 2 bis 3 Jahre auf Transglutaminase-IgA-Antikörper zu testen [Felber 2022 EK IV]. Die Screening Intervalle entsprechen einem Expertenkonsens.

Zur Diagnostik der Zöliakie wird die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase 2 der Klasse IgA (tTG-IgA-Ak) verwandt. Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 und Endomysium (EMA) der Klasse IgA zeigen die höchste Spezifität für die serologische Zöliakie Diagnostik [Felber 2022 EK IV]. Um ein IgA-Defizienzsyndrom oder einen sekundären IgA-Mangel auszuschließen, soll parallel das Gesamt-IgA bestimmt werden. Das Vorliegen eines IgA-Mangels ist häufiger bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und Zöliakie verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und mit einer höheren Prävalenz weiterer Autoimmunerkrankungen assoziiert [Ludvigsson 2014 EK IIa; Mahmud 2018 EK IV]. Bei einem IgA-Mangel können IgG-AK gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgG) oder gegen deamidierte Gliadin Peptide (dGP-IgG) oder gegen Endomysium (EMA-IgG) alternativ bestimmt werden [Felber 2014 EK IV; Felber 2022 EK IV; Husby 2020 EK IV]. Auch bei positiver Familienanamnese für Zöliakie sollte ein serologisches Screening erfolgen.

Frühere Leitlinien empfahlen die Analyse von HLA-DQ2 und HLA-DQ8, da eine Zöliakie Diagnose unwahrscheinlich ist, wenn beiden Haplotypen negativ sind [Felber 2014 EK IV; Husby 2012 EK IV]. Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes sind die Risiko Allele DR3 und DR4 mit DQ2 und DQ8 assoziiert, so dass die HLA-Typisierung in der Zöliakie Diagnostik bei diesen Patienten wenig geeignet ist [Doolan 2005 EK IIa; Felber 2022 EK IV; Mahmud 2018 EK IV]. In neueren Leitlinien wird die Diagnose der Zöliakie bei Kindern mit ≥ 10 fach erhöhten Serum IgA-Antikörpern gegen Transglutaminase und positiven IgA-Antikörpern gegen Endomysium in einer zweiten Serumprobe allein aufgrund der serologischen Diagnostik ohne Duodenalbiopsie und ohne spezifische Symptomatik und ohne HLA Diagnostik für möglich erachtet [Felber 2022 EK IV; Husby 2020 EK IV]. Für dieses Vorgehen gibt es bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes bisher keine Evidenz. In einer niederländischen Studie bei Kindern mit Typ-1-Diabetes und positiver Zöliakieserologie war ein Cut-off level von >10 -fach vs. 3-fach erhöhten Anti-Transglutaminase IgA Antikörpern für die Durchführung einer Dünndarmbiopsie mit

einer Erhöhung der Spezifität von 36% auf 73% und des positiv prädiktiven Wertes von 88% auf 94% assoziiert [Wessels 2020 EK IIb]. Ein ≥ 10 -fach erhöhter Wert für Anti-Transglutaminase IgA Antikörper war auch in einer türkischen Studie ein geeigneter Cut-off level für eine bioptisch gesicherte Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes und hatte eine Spezifität von 90% und eine Sensitivität von 93% [Unal 2021 EK IIb].

Bei positiven Antikörpern soll bei klinischer Vereinbarkeit mit der Verdachtsdiagnose Zöliakie eine Dünndarmbiopsie zur weiteren Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation eine positive Zöliakie Serologie aufwiesen, war die histologische Bestätigung der Zöliakie nach 6 bis 36 Monaten nicht nachteilhaft gegenüber einer frühen Biopsie innerhalb der ersten 6 Monate in Bezug auf mittlere HbA1c Werte, Auftreten von Diabeteskomplikationen und Erreichen von Seronegativität für anti-tTGA-Titer in einer populationsbasierten Studie [Kamrath 2022 EK II]. Eine spontane Normalisierung der erhöhten Anti-Transglutaminase Antikörper wurde bei 28% bis 38% der Kinder mit Typ-1-Diabetes beobachtet [Castellaneta 2015 EK II; Rinawi 2019 EK II; Waisbourd-Zinman 2012 EK II]. Bei negativen Antikörpern, aber Zöliakie-typischen Symptomen, sollte ebenfalls eine Dünndarmbiopsie erfolgen. Bei Patienten mit IgA-Mangel und positivem IgG-basierten Test sollen unabhängig vom Alter und der Titerhöhe der Antikörper Dünndarmbiopsien zur Sicherung der Zöliakiediagnose durchgeführt werden [Felber 2022 EK IV]. Bei asymptomatischen Patienten mit einem positiven tTG-IgA-Titer unter dem dreifachen des Grenzwertes kann nach Aufklärung vor Endoskopie mit Biopsien eine serologische Kontrolle unter Weiterführung einer glutenhaltigen Kost angeboten werden [Felber 2022 EK IV].

Das Biopsieergebnis gilt nach der Marsh-Klassifikation (Marsh 1 bis Marsh 3) ab einer Marsh-Klassifikation 2 als positiv für eine Zöliakie. Die Diagnose wird erst im Therapieverlauf durch Besserung der Symptome und Nachweis rückläufiger Antikörpertiter abschließend gesichert [Felber 2014 EK IV; Husby 2012 EK IV]. Bei nachgewiesener Zöliakie wird eine Screening Untersuchung für erstgradig Verwandte empfohlen, da bei diesen das Risiko für eine Zöliakie ca. 5% beträgt und damit höher als in der Allgemeinbevölkerung ist [Hansson 2015 EK IIa; Mahmud 2018 EK IV].

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>19-4</p> <p>Bei nachgewiesener Zöliakie soll eine glutenfreie Diät durchgeführt werden.</p> <p>[Felber 2022 EK IV; Hansen 2006 EK IIa; Nagl 2019 EK IIa; Weiman 2021 EK Ib]</p> <p>Evidenz basiert (Konsens)</p>	A

Im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes ohne Zöliakie ist die Diagnose einer Zöliakie bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes assoziiert mit einem niedrigeren Längenwachstum [Craig 2017 EK IIb; Taczanowska 2021 EK IIb] und mit einem höheren Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathie und Nephropathie [Rohrer 2015 EK IIb; Taczanowska 2021 EK IIb].

Kinder und Jugendliche mit nachgewiesener Zöliakie und ihre Familien sollen eine ausführliche Ernährungsberatung zur Durchführung der glutenfreien Diät durch erfahrende Diätassistenten erhalten [Mahmud 2018 EK IV]. Durch eine glutenfreie Diät sind bei befriedigender Akzeptanz bei stabilem oder verbessertem HbA1c-Wert gute Einflüsse auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen: Verbesserung gastrointestinaler Symptome, Zunahme von Körpergewicht und -länge, Zunahme von Hämoglobinkonzentration und Serumeisen [Hansen 2006 EK IIa]. In einer DPV-Studie wurden pädiatrische Patienten mit Typ-1-Diabetes und bioptisch gesicherter Zöliakie longitudinal beobachtet und Antikörper-negative Patienten (n=218) mit Antikörper-positiven Patienten (n=158) und Patienten ohne Zöliakie (n=26.833) verglichen [Nagl 2019 EK IIa]. Im Beobachtungszeitraum von 6 Jahren nach Diagnose hatten Typ-1-Diabetes Patienten mit Zöliakie und negativen Antikörpern niedrigere HbA1c-Werte und ein besseres Längenwachstum als Typ-1-Diabetes Patienten mit Zöliakie und positiven Antikörpern [Nagl 2019 EK IIa]. Die Behandlung asymptomatischer Patienten wird in der ISPAD-Leitlinie empfohlen [Mahmud 2018 EK IV]. Hansen et al. konnten nachweisen, dass es Patienten gibt, die erst unter einer glutenfreien Diät erkennen, dass sie vor der Ernährungsbehandlung symptomatisch waren [Hansen 2006 EK IIa]. In einer randomisierten klinischen Studie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes und asymptomatischer bioptisch gesicherter Zöliakie war die glutenfreie Diät vs. normale Ernährung nicht mit einer Änderung der Lebensqualität oder des Wohlbefindens assoziiert, jedoch verschlechterte sich die Lebensqualität mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome und erhöhten HbA1c-Werten [Weiman 2021 EK Ib].

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

19.3 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)

Circa 1% bis 3% der Patienten mit Typ-1-Diabetes haben positive anti-adrenale Autoantikörper gegen die 21-Hydroxylase [Mahmud 2018 EK IV; Nederstigt 2019 EK I; Triolo 2011 EK III; Warncke 2010]. Die mittlere Prävalenz der Nebennierenrindeninsuffizienz bei Patienten mit Typ-1-Diabetes betrug 0,2% bis 0,4% [Mäkimattila 2020 EK IIa; Nederstigt 2019 EK I]. Klinische Zeichen einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) sind zunehmende Hypoglykämien, unerklärbarer Rückgang des Insulinbedarfs, vermehrte Hautpigmentierung, Adynamie, Gewichtsabnahme und Hypotonie. Typische Laborbefunde sind Hyponatriämie, Hyperkaliämie, ein verminderter Cortisolanstieg im ACTH-Test sowie basal erhöhte Werte für ACTH und Renin im Plasma. Bei Ko-Manifestation eines Diabetes mellitus und eines M. Addison kann eine sehr ausgeprägte oder persistierende Hyponatriämie diagnostisch hinweisend sein [Graf 2022 EK IV]. Der Morbus Addison kann assoziiert mit Typ-1-Diabetes als Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom (APS) Typ 1 und 2 vorkommen. Beim APS 1 können zusätzlich eine mukokutane Candidiasis und ein Hypoparathyreoidismus vorliegen. Die Therapie des Morbus Addison besteht in einer adäquaten lebensbegleitenden Substitution von Hydrocortison, eventuell muss zusätzlich ein Mineralkortikoid (Fludrocortison) gegeben werden.

19.4 Atrophische Gastritis

Parietalzell-Antikörper sind immunologische Marker der autoimmunen Gastritis und gegen die H^+/K^+ ATPase der Parietalzellen im Magen gerichtet. Durch eine chronische Schädigung der Parietalzelle können eine Hypochlorhydrie, Hypergastrinämie und Eisenmangelanämie entstehen. Zusätzlich kann die Sekretion des intrinsic Faktors gehemmt werden und damit ein Vitamin B12 Mangel und perniziöse Anämie entstehen. Die Prävalenz positiver Parietalzell-Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes liegt zwischen 5% und 16% [Mahmud 2018 EK IV; Nederstigt 2019 EK I; Warncke 2010 EK IIb] und ist vermutlich etwas höher bei Patienten mit autoimmuner Polyendokrinopathie [Garelli 2021 EK IIb; Husebye 2018 EK IV]. Die mittlere Prävalenz der perniziösen Anämie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes betrug 4,3% [Nederstigt 2019 EK I]. Eine generelle Bestimmung der Parietalzell-Antikörper wird außer bei Patienten mit polyglandulären Endokrinopathien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes nicht empfohlen, jedoch ist in Fällen mit unklarer Anämie (mikrozytär oder makrozytär) oder gastrointestinalen Symptomen die Möglichkeit positiver Parietalzell-Antikörper zu bedenken.

20 Rehabilitation

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

Indikation zur Rehabilitation (Rehabilitationsbedürftigkeit)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>20-1</p> <p>Eine stationäre Rehabilitation kann durchgeführt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei anhaltend mangelhaften Fertigkeiten beim Umgang mit dem Diabetes, • bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen, • nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung), • bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. rezidivierende Hypoglykämien oder Ketoazidosen, • bei erheblicher Störung von Aktivitäten und oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben z. B. bei häufigen krankheitsbedingten Fehltagen (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft Rehabilitation). <p>Expertenkonsens (starker Konsens); [Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Deutsche Rentenversicherung Bund EK IV]</p>	<p>0</p>

Trotz vieler Therapieverbesserungen und technischer Neuerungen ist das Management und die Inklusion eines Kindes mit Diabetes für die Familie und die Betreuenden weiterhin eine Herausforderung. Nicht selten reagieren gerade die Mütter mit psychischen Belastungsreaktionen [Dehn-Hindenberg 2019 EK III]. Kinder mit Diabetes sind in ihrer Teilhabe in Schule und Kita teilweise eingeschränkt [Heinrich 2019 EK III]. Teilhabestörung ist neben folgenden weiteren Indikationen ein Grund für die Durchführung einer medizinischen Rehabilitation.

Eine Reha-Bedürftigkeit, also eine Indikation zur medizinischen Rehabilitation, ist gegeben bei [Deutsche Rentenversicherung Bund EK III]:

- anhaltend mangelhaften Fertigkeiten oder mangelhafter Akzeptanz im Umgang mit dem Diabetes,
- bei bereits vorhandenen oder aktuell drohenden diabetischen Folgeerkrankungen,
- bei nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen z. B. bei rezidivierenden Hypoglykämien oder Ketoazidosen

- sowie bei erheblicher Störung von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben z. B. bei häufigen krankheitsbedingten Fehltagen.

Die Reha-Ziele werden unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufes des Diabetes und der psychosozialen Komponenten individuell festgelegt und beinhalten folgende Ziele: umfassende und lang anhaltende Erweiterung von handlungsrelevantem Wissen hinsichtlich des Diabetes mellitus, Erzielen von Verhaltensänderungen, kompetentes Krankheitsselfmanagement, gezielte Förderung von Motivation, Selbstwahrnehmung, Selbstwirksamkeit und Selbstkontrollüberzeugung, Förderung und Sicherung der sozialen Teilhabe [Deutsche Rentenversicherung Bund EK III].

Derzeit führen sieben Kinderrehabilitationseinrichtungen in Deutschland eine medizinische Rehabilitation durch [Schiel 2020 EK III]. Die Zahl der Kinder und Jugendlichen, die eine medizinische Rehabilitation durchführen, steigt kontinuierlich [Auzanneau 2020 EK III]. Dabei wird die medizinische Rehabilitation insbesondere von Familien mit psychosozialen Problemen (zusätzliche Psychiatrische Diagnose, Einelternfamilie) sowie bei zusätzlichen Erkrankungen (Adipositas, psychiatrische Zweitdiagnosen) [Auzanneau 2020 EK III; Schiel 2020 EK III] genutzt. Nach einer medizinischen Rehabilitation ergaben sich signifikante Verbesserungen bezüglich Teilhabe (weniger Schulfehltag, weniger stationäre Aufenthalte) und bezüglich schwerer Hypoglykämien [Stachow 2013 EK III].

Rehamaßnahmen bei der Indikation Diabetes mellitus werden nach dem Flexirenten Gesetz (§ 15a SGB VI) als Pflichtleistung definiert. Stationäre Reha Leistungen werden dabei in der Regel für die Dauer von 4 Wochen erbracht [Deutsche Rentenversicherung Bund EK III]. Eine Verlängerung der Maßnahmen ist insbesondere bei Begleitdiagnosen wie Adipositas oder psychiatrischen Komorbiditäten sinnvoll und auf Antrag möglich. Eine Wiederholung der Rehamaßnahme ist mit dem Flexirenten Gesetz sehr viel unkomplizierter und schneller möglich (schon nach 1-2 Jahren je nach Indikation). Die Mitaufnahme von Begleitpersonen ist bis zum 12. Lebensjahr unkompliziert und dementsprechend eine Elternschulung parallel zur Kinderschulung möglich.

Aus den oben genannten Therapiezielen ergeben sich für eine medizinische Rehabilitation folgende Inhalte [Deutsche Rentenversicherung Bund EK III]: Überprüfung der gegenwärtigen Stoffwechselsituation und Erarbeitung eines individuellen alltagsangemessenen Behandlungsplans (Insulintherapie, Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels, Ernährung, Sport), altersgemäße Diabetesschulungen der Patienten und ggf. der Eltern durch qualifiziertes Personal, Durchführung eines Verhaltenstrainings zur Förderung der Behandlungs- und Motivationsförderung, Krankheitsakzeptanz, zur Stärkung der sozialen Kompetenz und zur Stressbewältigung, Training des Erlernten unter Alltagsbedingungen, Identifikation und Aufarbeitung von möglichen Problemen im psychosozialen Bereich, regelmäßige sportliche Betätigung, bei Bedarf Durchführung oder Veranlassung einer Berufsberatung, Einleitung von Nachsorgeleistungen unter Kontaktaufnahme mit einem wohnortnahen Diabetesteam für einen nahtlosen Übergang von der Rehabilitation in die ambulante Langzeitbetreuung.

Bei der Indikation Typ-2-Diabetes sollte die Klinik über entsprechende Erfahrung und ein Schulungskonzept auch für Adipositas verfügen.

In einer Rehabilitationsklinik, die Kinder und Jugendliche mit Diabetes behandelt, soll ein vollständiges Diabetesteam zur Verfügung stehen (siehe Kapitel 7 Therapieziele und Parameter). Die Einrichtung soll als Behandlungs- und Schulungszentrum nach den Richtlinien der DDG zertifiziert sein oder eine Zertifizierung anstreben.

21 Inklusion und Teilhabe

Die Inklusion und Teilhabe von Kindern mit Diabetes mellitus ist in den Bildungseinrichtungen eine zentrale Aufgabe. In Art. 3 Absatz 3 des Grundgesetzes ist festgeschrieben, dass Menschen mit Behinderungen nicht benachteiligt werden dürfen. Eine weitere Rechtsgrundlage ist der Artikel 7 „Kinder mit Behinderungen“ und der Artikel 24 „Bildung“ der UN-Behindertenrechtskonvention. Zu „Kindern mit Behinderungen“ zählen auch Kinder, die von der chronischen Krankheit Diabetes mellitus Typ I betroffen sind.

21.1 Kindergarten und Schule

Lehrkräfte und Erzieher*innen werden in ihrer Ausbildung nicht auf Erkrankungen von Kindern vorbereitet. Die pädagogische Sichtweise ist überwiegend durch Sorgen und Ängste vor zu hoher Verantwortungsübernahme und mögliche rechtliche Aspekte geprägt, Hilfen und Integration stehen nicht im Vordergrund [Mazheika 2018 EK IV]. Kinder mit Diabetes mellitus haben deshalb häufiger Probleme bei der Aufnahme oder weiterer Betreuung in einer Kita und Teilhabe an schulischen Aktivitäten.

In einer bundesweiten Onlinebefragung von Eltern zur Teilhabe in Kindergärten und Schule zeigte sich, dass 29,2 % der Kinder mit Diabetes im elementaren, 15,8 % im primären und 14,6 % im sekundären Bildungsbereich mindestens einmal nicht an Kindergarten –oder Klassenfahrten teilnehmen konnten. Desweiteren ergab die Befragung, dass fast doppelt so viele Kinder mit Diabetes wie in der Allgemeinbevölkerung (8,1 % im primären und 6,5 % im sekundären Bildungsbereich) nicht die Regelschule besuchen [Heinrich 2019 EK III].

Kinder mit Behinderung und Einschränkung in ihrer Teilhabe müssen laut §§ 90 ff. des Sozialgesetzbuches IX vom Staat eine Unterstützung (Eingliederungshilfe) bekommen. Alternativ erhalten Versicherte von ihrer Krankenkasse gemäß § 37 Abs. 2 des Sozialgesetzbuches V der Häuslichen Krankenpflege-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, insbesondere auch in Kindertagesstätten und Schulen, eine Behandlungspflege, wenn diese zur Sicherung des Ziels der ärztlichen Behandlung erforderlich ist. Es besteht allerdings in den Bundesländern, den Stadtstaaten, den Regierungsbezirken, den Landkreisen und Städten ein Konflikt bezüglich der Genehmigung einer Eingliederungshilfe (Kreis / kreisfreie Stadt) und der Genehmigung einer Behandlungspflege (Krankenkasse). Kann die Betreuung weder durch eine Individualbegleitung (Eingliederungshilfe) noch durch Pflegedienste (Behandlungspflege) übernommen werden, muss die Betreuung in der Bildungseinrichtung, durch die Eltern oder dem Betreuungspersonal erfolgen. Die Durchführung medizinischer Hilfsmaßnahmen in Kitas und Schulen, zu denen auch die Blutzucker -oder Glukosemessungen und Insulingaben zählen, sind jedoch für das Betreuungspersonal freiwillige Tätigkeiten. Die pädagogischen Fachkräfte sind nicht medizinisch ausgebildet und die Finanzierungen der notwendigen Schulungen für das Betreuungspersonal nicht geregelt [Hiermann 2016 EK III].

In einer Online-Elternbefragung konnte gezeigt werden, dass die Schulung von Erzieher*innen und Lehrkräften bzgl. der Organisation und Teilnahme die Eltern vor Herausforderungen stellt. Ämter leisten hierzu keinen wesentlichen Beitrag. Das Diabetesmanagement wird primär von den Kindern/Jugendlichen und deren Eltern geleistet, Integrationshilfen oder Pflegedienste kommen nur selten zum Einsatz [Borrmann 2021 EK III]

Strukturierte Schulungen können die Ängste von pädagogischen Betreuungspersonal z. B. vor Hypoglykämien reduzieren und ihr Selbstvertrauen in Bezug auf ihre Fähigkeiten und ihr Wis-

sen erheblich verbessern [Gurunathan 2021 EK III; Tournilhac 2020 EK IIb]. Konkrete Schulbetreuungspläne werden als sicher empfunden und von den Familien und Koordinatoren gut aufgenommen [Evans-Atkinson 2021 EK IIb]. Die Integration der Diabetestechnologie muss sichergestellt werden und spielt eine entscheidende Rolle im Diabetes-Management [Evans-Atkinson 2021 EK IIb; Heinrich 2019 EK III].

Kinder mit Diabetes in der Schule haben ohne verfügbare Hilfe bei der Behandlung ihrer Hypoglykämie oder der Insulininjektionen einen höheren HbA1c und eine schlechtere schulische Leistung [Abdullah Al Khalifah 2021 EK IIb]. Eine unzureichende glykämische Kontrolle ist mit einem reduzierten psychischen schulischen Wohlbefinden verbunden [Eriksen 2020 EK IIb]. Die fehlende professionelle Versorgung gefährdet die Inklusion und Teilhabe der Kinder mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus in Bildungseinrichtungen [Flitner EK III; Heinrich 2019 EK III]. Dies führt zu psychosozialen Belastungen und beruflichen Konsequenzen bei den Eltern. Erhöhte psychosoziale Belastungen erleben 62% der Mütter, 41% der Väter, 47% der betroffenen Kinder und 20% der Geschwister. Zwischen ca. 39 und 73 % der Erziehungsberechtigten reduzieren nach Diagnosestellung ihre Arbeit. In bis zu 27 % der Fälle gibt ein Elternteil (meistens die Mutter) seine Arbeit sogar ganz auf [Borrmann 2021 EK III; Dehn-Hindenbergh 2019 EK IIb; Heinrich 2019 EK III].

Für Schulen wird nun der Einsatz von Schulgesundheitsfachkräften empfohlen und auch gefordert [Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2021; Heinrich 2019 EK III]. Schulgesundheitsfachkräfte werden bereits in angelsächsischen und skandinavischen Ländern als „School Nurses“ eingesetzt. Die Aufgaben umfassen die Versorgung von akuten und chronischen Erkrankungen und die Umsetzung von Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention sowie Stärkung der Gesundheitskompetenz [Schmitt 2012]. Modellprojekte zur Implementierung von Schulgesundheitsfachkräften in Deutschland zeigen eine große Akzeptanz von den Schülern, Eltern und Lehrkräften [Fischer 2021 EK III; Tannen 2017 EK III].

Schulgesundheitsfachkräfte reduzieren stationäre Aufnahmen, Schulabstinenz, Mobbing und risikoreiches Verhalten. Zudem können bei den Kindern relevante Wissenslücken, emotionale Schwierigkeiten und Lebensstilprobleme identifiziert werden. Schulgesundheitsfachkräfte können die Selbstfürsorge junger Menschen mit Diabetes stärken [Alins Sahun 2020 EK IIb]. Schulgesundheitsfachkräften sollen regelmäßig Diabetesschulungen erhalten, um eine sichere und wirksame Versorgung von Kindern mit Typ-1-Diabetes zu gewährleisten [Kobos 2020 EK III].

Der Einsatz von Schulgesundheitsfachkräften erzielt „Earn-Back-Effekte“. Es ergaben sich eine deutliche Reduktion von RTW-Einsätzen und geringere Heilbehandlungskosten [Maulbecker-Armstrong 2020 EK IV]. Auf internationaler Ebene wurde in einer Studie in 78 Schulbezirken der USA errechnet, dass die Investition von einem Dollar in ein Schulgesundheitsfachkräfteprogramm einen gesellschaftlichen Gewinn von 2,20 Dollar erbringt [Wang 2014 EK III]. Außerdem wurden Entlastungseffekte bei Lehrkräften und Eltern gemessen [Fischer 2021 EK III; Tannen 2017 EK III].

Es liegt eine Informationsbroschüre der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) vor. Sie soll Hilfestellung bei der Entscheidung darüber liefern, ob Schulgesundheitsfachkräfte in der Schule eingesetzt werden [Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) 2021].

Für Kitas wird ebenfalls der Einsatz von Kitagesundheitsfachkräften empfohlen und auch gefordert [Horacek 2019 EK IV].

Das Neunte Sozialgesetzbuch regelt den Nachteilsausgleich in der Schule. Können Kinder aufgrund einer chronischen Krankheit vorübergehend am Unterricht oder an einer Prüfung nicht teilnehmen, z. B. durch eine Unterzuckerung, dann hat die Schule der Beeinträchtigung angemessene Rechnung zu tragen. Zu diesem Nachteilsausgleich ist die Schule von Amts wegen verpflichtet.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>21-1</p> <p>Für eine gelungene Inklusion und Teilhabe von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sollen folgende Voraussetzungen gegeben sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung der Versorgung der Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus in Bildungseinrichtungen (z. B. mit Hilfe von Schulgesundheitsfachkräften) mit Vermeidung von Stigmatisierung und Ausgrenzung • (Expertenkonsens AG Inklusion 2022 EK IV [Heinrich 2019 EK III]) • Vermeidung familiärer Belastungssituationen (finanziell, psychisch) <p>Expertenkonsens (starker Konsens), [Dehn-Hindenberg 2019 EK IIb; Heinrich 2019 EK III])</p>	A

Die Inklusion und Teilhabe an Diabetes Typ I erkrankter Kinder –und Jugendlicher betrifft primär den Bereich Bildung in Kitas und Schulen, aber im Verlauf auch die Berufswahl, die Ausbildung oder das Studium und den Erwerb des Führerscheins.

21.2 Pflegegrad

Seit dem neuen Bewertungssystem der Pflegeversicherung zur Bewertung des Pflegebedarfs und der Umstellung von Pflegestufen in 5 Pflegegrade ist es möglich für Familien von Kindern mit Diabetes mindestens den Pflegegrad 1 zu erlangen. Dies bedeutet ein monatlichen Entlastungsbeitrag, der zum Beispiel für eine Haushaltshilfe eingesetzt werden kann. Bei Vorliegen weiterer somatischer oder psychiatrischer Erkrankungen kann auch ein höherer Pflegegrad erreicht werden. Erst ab Pflegegrad 2 erhält man ein monatliches Pflegegeld. [Sozialgesetzbuch (SGB) - Elftes Buch (XI) 1994]

21.3 Schwerbehinderung

Menschen mit Diabetes können einen Schwerbehindertenausweis beantragen und können so Nachteilsausgleiche in Anspruch nehmen. Es müssen hierzu täglich mindestens 4 Injektionen/Insulinboli und mindestens 4 Glukosemessungen durchgeführt und dokumentiert und eine erhebliche gravierende Teilhabebeeinträchtigung im Alltag nachgewiesen werden. Der Grad der Behinderung wird zwischen 0–100 festgelegt. Erst ab einem Grad der Behinderung von ≥ 50 liegt eine Schwerbehinderung vor. Dies ist im Sozialgesetzbuch § 2 SGB IX festgeschrieben [§ 2 SGB IX]. Bei Kindern mit Diabetes wird hierbei in der Regel bis zum 16. Lebensjahr das Zusatzmerkzeichen H („Hilflosigkeit“) für den Behindertengrad anerkannt.

Der psychosoziale Aspekt der Schwerbehindertengradeinstufung sollte nicht außer Acht gelassen werden.

Zu den Nachteilsausgleichen zählen weiter ein Steuerfreibetrag, eine erleichterte Verbeamtung, eine vorzeitige Altersrente ohne Abzug und Vorteile am Arbeitsplatz mit Kündigungsschutz, mit mehr Urlaubstagen und konkreten Unterstützungsmaßnahmen zur Arbeitsbewältigung

21.4 Beruf

Menschen mit Diabetes werden immer noch durch Empfehlungen und Verordnungen in ihrer Berufswahl eingeschränkt, obwohl strukturierte Schulungen und moderne Therapien zu deutlich verbesserten Behandlungsmöglichkeiten geführt haben. Allgemein anerkannt ist bei der Berufswahl eine differenzierte Betrachtung der persönlichen Fähigkeiten und den beruflichen Anforderungen. Somit gibt es keine Berufe, die von Menschen mit Diabetes grundsätzlich nicht ausgeübt werden können. Hierzu stellt das Allgemeine Gleichbehandlungsgesetz und die Neufassung des § 81 Abs II des neunten Sozialgesetzbuches klar, dass jegliche Diskriminierung eines Arbeitnehmers wegen einer Behinderung ausdrücklich untersagt ist. Somit ist die Frage nach einer Schwerbehinderung auch nicht zulässig und auch nicht die Frage nach einer Krankheit, es sei denn, es besteht durch die Krankheit ein erhebliches Risiko für sich oder die Mitarbeiter. Der Arbeitgeber hat aber das Recht eine Einstellungs- bzw. Eignungsuntersuchung zu veranlassen. Grundsätzlich darf dann der (Betriebs-)Arzt aber nur weitergeben, ob und inwieweit die Arbeitsfähigkeit des Bewerbers eingeschränkt ist und nicht die Diagnose. Schwerbehinderte haben unabhängig von der Betriebsgröße einen besonderen Kündigungsschutz. Eine Kündigung kann so nur nach Zustimmung der Integrationsbehörde erfolgen. [Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2004; Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) 2012].

21.5 Führerschein

Die aktive Teilnahme am Straßenverkehr ist ein wichtiger Punkt in der Sozialisation und Teilhabe in der Gesellschaft. Die Fahrerlaubnis-Verordnung regelt die Zulassung von Personen im Straßenverkehr. Sie enthält eine Liste häufiger vorkommende Erkrankungen wie Diabetes, die die Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen beeinträchtigen oder aufheben können. Für eine Eignung im Einzelfall ist in der Regel ein ärztliches Gutachten, in besonderen Fällen ein medizinisch-psychologisches Gutachten oder ein Gutachten eines anerkannten Sachverständigen der Fahrerlaubnisbehörde vorzulegen. Grundsätzlich können alle Führerscheine der Klassen A, A1, A2, B, BE, AM, L, T (Gruppe 1 = leichte Kraftfahrzeuge) und der Klassen C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF (Gruppe 2 = schwere Kraftfahrzeuge) erlangt werden, wenn keine Neigung zu schweren Stoffwechselentgleisungen besteht. Bei Hypoglykämierisiko oder wiederholt schweren Hypoglykämien im Wachzustand kann eine bedingte Eignung ausgesprochen und ggf. eine fachärztliche Begutachtung eingefordert werden. Somit ist die Diabeteserkrankung kein grundsätzliches Hindernis für das Fahren von LKW über 3,5t und für die Personenbeförderung. Der Einsatz neuer Techniken wie Insulinpumpensysteme oder kontinuierliche Glukosemessung mit Hypoglykämiewarnfunktion können bei der Kraftfahreignung unterstützen. Der Patient muss hierbei über Gefahrenquellen und Haftungsrisiken aufgeklärt sein. Hierzu ist eine frühe Aufklärung sinnvoll (S2e-Leitlinie Diabetes und Straßenverkehr, Patientenleitlinie Diabetes und Straßenverkehr, Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr).

22 Transition

Transition umfasst die Gesamtheit aller Maßnahmen, die junge Menschen befähigen sollen, ihre Erkrankung selbst zu managen und Gesundheitsfragen mit konkurrierenden Anforderungen ihres Lebens in Einklang zu bringen [Ullrich 2016].

Neben dem zentralen Ziel, der dauerhaften Anbindung des jungen Patienten in spezialisierten Einrichtungen der Erwachsenenversorgung, gilt Transition als erfolgreich, wenn der junge Erwachsene am Ende der Transitionsphase selber Experte für seine Gesundheit geworden ist. Er sollte sich mit seiner Erkrankung und ihrer Behandlung auskennen und in der Lage sein, Entscheidungen bezüglich der Therapie zusammen mit dem Behandlungsteam kompetent zu treffen (vgl. [Dierks 2016]).

In der AMWF-Leitlinie *Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin* wurden von einem multidisziplinären Expertengremium 18 evidenzbasierte Empfehlungen zur Transition von chronisch kranken Jugendlichen und jungen Erwachsenen von der pädiatrischen Versorgung in Versorgungseinrichtungen der Erwachsenenmedizin zusammengestellt. Diese Empfehlungen sollen die kontinuierliche spezialisierte medizinische Betreuung von Jugendlichen mit einer chronischen Erkrankung über die vulnerable Lebensphase der Adoleszenz bis in das Erwachsenenalter hinein sicherstellen (vgl. [Gesellschaft für Transitionsmedizin (GfTM) 2021]).

So sollte zu Beginn des Jugendalters mit dem Patienten und seinen Betreuungspersonen der Ablauf des Transitionsprozesses besprochen werden. Auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmt, werden realistische Ziele definiert und Aktivitäten zu deren Erreichung geplant. Der Ablauf sollte bestmöglich in einem Transitionsplan schriftlich festgehalten werden. Der Zeitpunkt des Transfers sollte die Besonderheiten der Erkrankung und des Patienten berücksichtigen und nicht starr an den 18. Geburtstag gekoppelt sein. Für den Transfer sollte eine strukturierte Epikrise zum bisherigen Krankheitsverlauf mit medizinischen und psychosozialen Inhalten sowie behandlungsrelevanten Vorbefunden für den Patienten und die Weiterbehandler erstellt werden. Ein verantwortlicher Ansprechpartner zur Koordination des Prozesses und bedarfsgerechten Einleitung weiterer Hilfeleistungen bis zur sicheren Anbindung in der Erwachsenenversorgung sollte die Transition begleiten.

Empfehlung	Empfehlungsgrad
<p>22-1</p> <p>Jugendlichen mit Diabetes sollten entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie Transition ein strukturierter Übergang in die Erwachsenen-Diabetologie angeboten werden.</p> <p>[Gesellschaft für Transitionsmedizin (GfTM) 2021 EK IV]</p> <p>Expertenkonsens (Konsens)</p>	<p>B</p>

Die Verantwortung für das Krankheitsmanagement sollte schrittweise von den Eltern auf den Jugendlichen übergehen. Eine gute Vorbereitung spätestens ab Beginn der Pubertät zu relevanten Aspekten der Krankheit und des Transfers sollte diesen Prozess unterstützend. Neben krankheitsspezifischen Themen gehören im Transitionsprozess auch allgemeine jugendrelevante Themen, wie z. B. Sexualität, Familienplanung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Konsum von Alkohol, Nikotin und illegalen Substanzen, und deren Wechselwirkung mit dem Diabetes und

ihrer Therapie dazu. Hierdurch sollen die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter reduziert sowie die Lebensqualität und die soziale Teilhabe verbessert werden.

Anhang

Tabellen Ernährung

Tabelle 11: Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre

Alter	Fett % der Energie
Säuglinge	
0 bis 4 Monate	45-50
4 bis unter 12 Monate	35-45
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	30-40

Tabelle 12: Empfohlene Zufuhr essentieller Fettsäuren bis 4 Jahre

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

Tabelle 13: Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre

Alter	Protein			
	g/kg ¹ /Tag		g/Tag	
	m	w	m	w
Säuglinge				
0 bis unter 1 Monat	2,5		8	8
1 bis unter 2 Monate	1,8		8	8
2 bis unter 4 Monate	1,4		8	8
4 bis unter 6 Monate	1,3		11	11
6 bis unter 12 Monate	1,3		11	11
Kinder				
1 bis unter 4 Jahre	1,0		14	14
4 bis unter 7 Jahre	0,9		18	18
7 bis unter 10 Jahre	0,9		26	26

Alter	Protein			
	g/kg ¹ /Tag		g/Tag	
	m	w	m	w
10 bis unter 13 Jahre	0,9		37	38
13 bis unter 15 Jahre	0,9		50	45
Jugendliche und Erwachsene				
15 bis unter 19 Jahre	0,9	0,8	62	48

¹ Bezogen auf das Referenzgewicht

Tabelle 14: Richtwerte für die Energiezufuhr

	Richtwerte für die Energiezufuhr in kcal/Tag					
	PAL-Wert 1,4		PAL-Wert 1,6		PAL-Wert 1,8	
	m	w	m	w	m	w
1 bis unter 4 Jahre	1200	1100	1300	1200	—	—
4 bis unter 7 Jahre	1400	1300	1600	1500	1800	1700
7 bis unter 10 Jahre	1700	1500	1900	1800	2100	2000
10 bis unter 13 Jahre	1900	1700	2200	2000	2400	2200
13 bis unter 15 Jahre	2300	1900	2600	2200	2900	2500
15 bis unter 19 Jahre	2600	2000	3000	2300	3400	2600
PAL-Werte; PAL = physical activity level; Maß für die körperliche Aktivität						

Tabelle 15: Richtwerte für die Zufuhr von Wasser bei bedarfsgerechter Energiezufuhr und durchschnittlichen Lebensbedingungen (D-A-C-H, 2000)

Alter	Wasserzufuhr durch Getränke (ml/Tag)
4 bis unter 7 Jahre	940
7 bis unter 10 Jahre	970
10 bis unter 13 Jahre	1170
13 bis unter 15 Jahre	1330
15 bis unter 19 Jahre	1530

Tabellen Diabetesschulung

Inhalte der Diabetesschulung

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

Tabelle 16: Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für Eltern/entsprechend für Jugendliche

Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für Eltern / entsprechend für Jugendliche

- Physiologie/Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes,
- Unterstützung bei der emotionalen Bewältigung der Diagnose und Akzeptanz der Erkrankung, ggf. Abbau von Schuldgefühlen,
- Grundlagen der Insulintherapie mit differenzierter Basal- und Prandialinsulinsubstitution,
- praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie (Umgang mit Blutzuckermessungen, Spritzen, Insulinpen, Insulinpumpe, CGM, ggf. AID-System),
- Grundlagen einer ausgewogenen Ernährung, Blutzuckerwirksamkeit der Nahrungsbausteine (Kohlenhydrate, Fett, Protein, Ballaststoffe),
- Abstimmung der Insulintherapie auf die Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität und weitere Faktoren,
- Stoffwechselselbstkontrollen und Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung,
- Hypo- und Hyperglykämien sowie DKA vermeiden, erkennen und behandeln,
- Insulintherapie in besonderen Situationen (körperliche Aktivität, Krankheit etc.),
- Therapieziele,
- Folgekomplikationen,
- gesetzliche und soziale Hilfen,
- weitere altersspezifische Themen je nach Alter des Kindes im Rahmen der Initialschulung oder in einer weiteren Einzel- oder Folgeschulung im weiteren Verlauf.

Tabelle 17: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern mit Typ-1-Diabetes

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern mit Typ-1-Diabetes

- Hypoglykämieanzeichen bei Kindern, die sich selbst noch nicht zuverlässig über ihr Befinden äußern können,
- Risiken (akut und langfristig für die kognitive Entwicklung) durch Hypo- und Hyperglykämien in dieser Altersgruppe,
- Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung und darauf abgestimmte Insulintherapie, ggf. AID-System,
- ausgewogene Ernährung bei Kleinkindern und Umgang mit Süßigkeiten,
- Therapieanpassung und Ernährung bei den in dieser Altersgruppe häufigen Infekten,
- elterliches Verhalten und Erleben (Schuldgefühle), wenn sich Kleinkinder der Behandlung widersetzen,

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern mit Typ-1-Diabetes

- Erziehungsberatung zur Integration der Therapie in den Alltag,
- soziale Integration der Kinder in Spielkreisen oder Kindergärten,
- Unterstützung der erheblich geforderten Eltern innerhalb und außerhalb der Familie,
- die Situation von Geschwisterkindern als „Schattenkinder“,
- Informationen für Betreuer (Erzieher).

Tabelle 18: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Schulkindern mit Typ-1-Diabetes

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Schulkindern mit Typ-1-Diabetes

- ausgewogene Ernährung, Süßigkeiten, Essen bei Freunden,
- Anpassung der Therapie an körperliche Aktivität,
- soziale Integration in Schule und Freizeit (Sportverein, Kindergruppen, Klassenfahrten, Kindergeburtstage),
- Freunde über Diabetes informieren,
- Sicherheit für Kinder außerhalb elterlicher Kontrolle,
- Diabetesschulung der Kinder zu Hause,
- Selbstständigkeit von Kindern unterstützen,
- Überforderung vermeiden,
- Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konfliktsituationen,
- Umgang mit Stoffwechselkontrollen im Familienalltag,
- Informationen für Betreuer (Lehrer).

Tabelle 19: Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

- Aufteilung der Therapieverantwortung in der Familie,
- Förderung der Selbstständigkeit und Unabhängigkeit des Jugendlichen,
- Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel und das Denken der Jugendlichen,
- Umgang mit diabetesspezifischen familiären Konflikten,
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum,
- Vorbereitung auf den Wechsel in die innere Medizin (Transition)

Tabelle 20: Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes

Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes

- Eltern in die Therapieverantwortung einbeziehen,
- Selbstständigkeit in der Diabetestherapie entwickeln,
- Einflüsse der Pubertät auf den Stoffwechsel,
- Freunde über Diabetes informieren,
- Training von Problemlösestrategien für besondere Situationen (Sport, Reisen, Krankheit, Konflikte, seelische Krisen, Motivationstief, etc.),
- altersgemäße Therapieziele und Auseinandersetzung mit dem Risiko für Folgekomplikationen,
- Gewichtsregulation bei Diabetes,
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum,
- Schule, Studium, Berufswahl und Berufstätigkeit,
- Sexuelle Gesundheit, Verhütung, Schwangerschaft, Vererbung des Diabetes und persönliche Zukunftspläne,
- Übergang von der pädiatrischen in die internistische Langzeitbetreuung incl. Kontrolluntersuchungen (Transition).
- Führerschein, Schwerbehinderung, weitere Rechtsfragen.

Tabelle 21: Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für ca. 6-12jährige Kinder

Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für ca. 6-12jährige Kinder

- Symptome und Diagnose kindgemäß erklären, ggf. Abbau von Schuldgefühlen,
- erste praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie vermitteln und üben,
- kindgemäße Ernährungsregeln erklären und üben,
- Stoffwechselselbstkontrollen durchführen und CGM-Werte interpretieren,
- Hypo- und Hyperglykämien vermeiden, ggf. erkennen und behandeln,
- Integration des Diabetes in der Schule, beim Sport und anderen Aktivitäten,
- Diabetes anderen Kindern erklären,
- Therapie mit den Eltern gemeinsam gestalten und ggf. Hilfe holen.

Tabelle 22: Schulung für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes und Jugendlichen beim Start einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM)

(orientiert an Gehr et al. 2017; Lange et al. 2021)

Schulung für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes und Jugendlichen beim Start einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM)

Strukturierte herstellerunabhängige Schulung

- Grundlagen der kontinuierlichen Glukosemessung (z. B. CGM-Anzeige, Unterschied zwischen Gewebe- und Blutzucker, Kalibrierung),
- Geeignete Hautareale zur Sensornutzung, Hautschutz, Hautirritationen, Hautpflege, Prävention von Fehlmessungen (Interaktion mit Medikamenten),
- kindgemäße Tragemöglichkeiten des Sensors und des Displays zur Anzeige, Schutz vor Verlust,
- Alarmeinstellungen abhängig vom Verständnis der Kinder und deren Alltagsanforderungen (z. B. Kindergarten, Schule, Sport)
- Nutzung der Followerfunktion, Sicherheit und Risiken für Eltern und Kinder,
- Kommunikation über die Sensordaten zwischen Eltern und ihren Kindern/ Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes, Vermeidung von Konflikten durch vollständige Transparenz,
- Kommunikation über den sichtbaren Sensor und die Alarme (z. B. Kindergarten, Schule, Freizeit, Partnerschaft),
- Training der Interpretation der auf dem Display angezeigten CGM-Informationen und Optimierung der Alarmeinstellungen,
- Hochladen der CGM-Daten in eine Analysesoftware und sicherer Datenaustausch mit dem Diabetesteam,
- Training der strukturierten Auswertung gespeicherter CGM-Daten, Konsequenzen für die Insulintherapie (Dosierung, Zeitpunkt) und Ernährung,
- Alarmeinstellungen in besonderen Situationen, z. B. intensiver Sport, Stress, Prüfungen,
- Sensornutzung in besonderen Situationen (z. B. Schwimmen, Strandurlaub, Krankenhausaufenthalt, MRT, Röntgen, Operationen, Flugreisen)
- Verhalten bei Sensordaten, die nicht mit körperlichen Symptomen oder Blutglukosemessungen übereinstimmen,
- Vorsorge für den Ausfall eines Sensors, z. B. in der Schule oder bei Freizeitaktivitäten.

Tabelle 23: Initialschulung für Eltern von Kindern mit multiplen Autoantikörpern (Stadien 1 und 2 Typ-1-Diabetes)

nach Lange & Ziegler 2016*

Initialschulung für Eltern bei der Diagnose von multiplen Autoantikörpern bei ihrem Kind

- Grundlagen der Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes,
- Bedeutung von multiplen Autoantikörpern für die Prognose des Kindes,
- Unterstützung der emotionalen Bewältigung der Diagnose Stadium 1 oder 2 eines Typ-1-Diabetes,
- Information über klinische Symptome des Typ-1-Diabetes im Stadium 3,
- Verhalten bei erhöhten Glukosewerten und/oder klinischen Symptomen eines Typ-1-Diabetes

Initialschulung für Eltern bei der Diagnose von multiplen Autoantikörpern bei ihrem Kind

- Methoden zur Stoffwechselkontrolle und sinnvolle Frequenz in Stadium 1 und 2,
- Grundlegende Informationen über die zukünftige Therapie des Typ-1-Diabetes,
- Weiterbetreuung durch pädiatrische Diabeteszentren,
- Ernährung und Lebensstil in Stadium 1 und 2 des Typ-1-Diabetes,
- Information über präventive Ansätze (aktuelle Studien),
- Prävention von Überreaktion und sinnlosen Versuchen, das Stadium 3 hinauszuzögern,
- Kommunikation über die Stadien 1 und 2 in Kinderbetreuungseinrichtungen, Familie etc.

*Lange K, Ziegler AG. Fr1da – Typ-1-Diabetes früh erkennen – früh gut behandeln. Verlag Kirchheim, Mainz (2016)

Tabelle 24: Initialschulung nach Manifestation eines Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen

Initialschulung nach Manifestation eines Typ-2-Diabetes für Jugendliche / entsprechend für deren Eltern oder anderen primären Bezugspersonen:

Typ-2-Diabetes spezifische Edukation

- Physiologie/Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes
- Unterstützung bei der emotionalen Bewältigung der Diagnose und Akzeptanz der Erkrankung, ggf. Abbau von Scham- und Schuldgefühlen,
- Eltern in die Therapieverantwortung einbeziehen, aber Jugendlichen auch Selbstständigkeit in der Diabetestherapie ermöglichen,
- Grundlagen der Therapie individualisiert abhängig vom Status des Jugendlichen, Lebensstilmodifikation, orale Therapie, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, SGLT-2 Inhibitor, Insulin, ggf. Adipositas-chirurgische Maßnahmen,
- Grundlegende Informationen über individuelle Komorbiditäten und Risikofaktoren in Beziehung auf Typ-2-Diabetes
- praktische Fertigkeiten zur Durchführung der Therapie (Blutzuckermessungen, CGM, orale Medikation, Insulinpen, Insulinpumpe),
- Grundlagen einer ausgewogenen Ernährung, Energiegehalt und Blutzuckerwirksamkeit der Nahrungsbausteine (Kohlenhydrate, Fett, Protein, Ballaststoffe),
- bei Insulintherapie: Abstimmung der Insulintherapie auf die Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität und weitere Faktoren,
- altersgemäße individualisierte Therapieziele,
- Stoffwechselselbstkontrollen und Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung,
- Hypo- und Hyperglykämien sowie DKA vermeiden, erkennen und behandeln,
- Ggf. Insulintherapie in besonderen Situationen (körperliche Aktivität, Krankheit etc.),
- Training von Problemlösestrategien für besondere Situationen (Sport, Reisen, Krankheit, Konflikte, seelische Krisen, Motivationstief, etc.),
- Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum,
- Freunde über Diabetes informieren,
- Schule, Studium, Berufswahl und Berufstätigkeit,
- Führerschein, Schwerbehinderung, weitere Rechtsfragen und soziale Hilfen,
- Sexuelle Gesundheit, Verhütung, Schwangerschaft, Vererbung des Diabetes und persönliche Zukunftspläne,

Initialschulung nach Manifestation eines Typ-2-Diabetes für Jugendliche / entsprechend für deren Eltern oder anderen primären Bezugspersonen:

- Übergang von der pädiatrischen in die internistische Langzeitbetreuung incl. Kontrolluntersuchungen (Transition).

Adipositas-spezifische Edukation, Langzeitbetreuung und Förderung von Selbstmanagement

- Physiologie/Pathophysiologie der Körpergewichtsregulation (Energiehomöostase, zentral-nervöse Hunger-Sättigungsregulation, Grundumsatz und Energieumsatz)
- Therapeutische Möglichkeiten der Gewichtsregulation und realistische Ziele der Adipositas-therapie
- Verringerung der psychischen Belastungen und Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben
- Grundlegende Informationen über individuelle Komorbiditäten und Risikofaktoren in Beziehung auf Adipositas und Notwendigkeit der regelmäßigen Statuserhebung
- Motivation zur Teilnahme an einem qualifizierten Programm zur Lebensstilmodifikation bei Adipositas (Adipositas-Schulungsprogramm),
- Delegation an ein qualifiziertes langfristig angelegtes strukturiertes Programm für Jugendliche mit Adipositas zur Lebensstilmodifikation (Ernährungsumstellung, Anleitung zu körperlicher Aktivität) gemäß den Leitlinien der DAG/AGA (Adipositas-Schulungsprogramm),
- Ernährungsumstellung zur Gewichtsreduktion und -stabilisierung,
- Psychotherapeutische Unterstützung bei subklinischen und klinischen Essstörungen, beim Umgang mit Stigmatisierung, bei Selbstwertproblematik, Depression, geringer Kontrollüberzeugung, mangelnder Alltagsstruktur,
- Erlernen von Selbstkontrolltechniken (Ernährung, Bewegung, Stressbewältigung)
- Förderung/ Angebot regelmäßiger körperlicher Aktivität, Berücksichtigung der damit verbundenen Risiken bei Adipositas,
- Soziale Integration in Sportgruppen und Vereine,
- Soziale Unterstützung suchen und annehmen.

Tabellen Screening

Tabelle 25: Grenzwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

Nach [Neuhauser 2011]

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

Age, y	Height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	95	0.0767	96	106	109	115	0.1171	58	66	69	73
	96	0.0767	96	106	109	115	0.1171	58	67	69	74
	98	0.0767	96	106	109	116	0.1171	58	67	69	74
	101	0.0767	96	107	110	116	0.1171	59	67	70	75
	104	0.0767	97	107	110	117	0.1171	59	68	70	75
	106	0.0767	97	107	111	117	0.1171	59	68	71	75
4	108	0.0767	97	108	111	117	0.1171	59	68	71	76
	101	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	103	0.0753	96	106	109	115	0.1139	58	67	69	74
	105	0.0753	96	106	110	116	0.1139	59	67	70	74
	108	0.0753	97	107	110	116	0.1139	59	68	70	75
	111	0.0753	97	107	110	117	0.1139	60	68	71	75
5	114	0.0753	98	108	111	117	0.1139	60	69	71	76
	115	0.0753	98	108	111	118	0.1139	60	69	71	76
	107	0.0740	96	106	109	115	0.1110	59	67	70	74
	109	0.0740	97	106	109	116	0.1110	59	67	70	74
	111	0.0740	97	107	110	116	0.1110	59	68	70	75
	115	0.0740	97	107	110	117	0.1110	60	68	71	75
6	118	0.0740	98	108	111	117	0.1110	60	69	71	76
	121	0.0740	98	108	112	118	0.1110	60	69	71	76
	123	0.0740	99	109	112	118	0.1110	61	69	72	76
	113	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	115	0.0730	97	107	110	116	0.1085	60	68	70	75
	118	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	68	71	75
7	121	0.0730	98	108	111	117	0.1085	60	69	71	76
	125	0.0730	99	109	112	118	0.1085	61	69	72	76
	128	0.0730	100	109	113	119	0.1085	61	70	72	77
	130	0.0730	100	110	113	119	0.1085	61	70	72	77
	119	0.0724	98	108	111	117	0.1067	60	69	71	75
	121	0.0724	98	108	111	117	0.1067	61	69	71	76
8	124	0.0724	99	109	112	118	0.1067	61	69	71	76
	128	0.0724	100	110	113	119	0.1067	61	70	72	76
	131	0.0724	100	110	113	119	0.1067	62	70	72	77
	135	0.0724	101	111	114	120	0.1067	62	70	73	77
	137	0.0724	101	111	114	121	0.1067	62	71	73	77
	124	0.0723	99	109	112	118	0.1054	61	69	72	76
9	126	0.0723	100	109	113	119	0.1054	61	70	72	76
	130	0.0723	100	110	113	119	0.1054	62	70	72	77
	134	0.0723	101	111	114	120	0.1054	62	70	73	77
	138	0.0723	102	112	115	121	0.1054	62	71	73	78
	141	0.0723	102	113	116	122	0.1054	63	71	73	78
	143	0.0723	103	113	116	122	0.1054	63	71	74	78
10	129	0.0727	100	111	114	120	0.1046	62	70	73	77
	131	0.0727	101	111	114	120	0.1046	62	70	73	77
	135	0.0727	102	112	115	121	0.1046	62	71	73	78
	139	0.0727	102	113	116	122	0.1046	63	71	74	78
	143	0.0727	103	114	117	123	0.1046	63	72	74	79
	147	0.0727	104	114	118	124	0.1046	63	72	74	79
11	149	0.0727	104	115	118	125	0.1046	64	72	75	79
	133	0.0734	102	112	115	122	0.1045	63	71	74	78
	136	0.0734	102	113	116	122	0.1045	63	71	74	78
	140	0.0734	103	114	117	123	0.1045	63	72	74	79
	144	0.0734	104	115	118	124	0.1045	64	72	75	79
	149	0.0734	105	116	119	126	0.1045	64	73	75	80
12	153	0.0734	106	117	120	127	0.1045	64	73	75	80
	155	0.0734	106	117	121	127	0.1045	65	73	76	80
	137	0.0746	103	114	117	124	0.1048	64	72	75	79
	140	0.0746	104	115	118	125	0.1048	64	73	75	80
	144	0.0746	105	116	119	126	0.1048	64	73	75	80
	149	0.0746	106	117	120	127	0.1048	65	73	76	80
13	154	0.0746	107	118	122	128	0.1048	65	74	76	81
	159	0.0746	108	119	123	130	0.1048	65	74	77	81
	162	0.0746	109	120	123	130	0.1048	66	74	77	82

TABLE 2 Continued

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

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

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

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

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

Age, y	height, cm	SBP, mm Hg					DBP, mm Hg				
		S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile	S	50th Percentile (Median)	90th Percentile	95th Percentile	99th Percentile
3	94	0.0763	95	105	108	114	0.1173	58	67	70	74
	95	0.0763	96	105	108	114	0.1173	59	67	70	75
	97	0.0763	96	106	109	115	0.1173	59	68	70	75
	100	0.0763	97	106	109	115	0.1173	59	68	71	75
	102	0.0763	97	107	110	116	0.1173	60	69	71	76
	105	0.0763	98	108	111	116	0.1173	60	69	71	76
4	106	0.0763	98	108	111	117	0.1173	60	69	72	77
	100	0.0763	95	105	108	114	0.1137	59	68	70	75
	102	0.0763	96	106	109	114	0.1137	59	68	70	75
	104	0.0763	96	106	109	115	0.1137	59	68	71	75
	107	0.0763	97	107	110	116	0.1137	60	69	71	76
	110	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	71	76
5	113	0.0763	98	108	111	117	0.1137	60	69	72	76
	114	0.0763	99	109	112	118	0.1137	61	69	72	77
	107	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	70	75
	108	0.0763	96	106	109	115	0.1106	60	68	71	75
	111	0.0763	97	107	110	116	0.1106	60	69	71	76
	114	0.0763	98	108	111	117	0.1106	60	69	71	76
6	117	0.0763	99	109	112	118	0.1106	61	69	72	76
	120	0.0763	99	109	113	119	0.1106	61	70	72	77
	122	0.0763	100	110	113	119	0.1106	61	70	72	77
	112	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	75
	114	0.0763	97	107	110	116	0.1079	60	69	71	76
	117	0.0763	98	108	111	117	0.1079	61	69	71	76
7	121	0.0763	99	109	112	118	0.1079	61	69	72	76
	124	0.0763	100	110	113	119	0.1079	61	70	72	77
	127	0.0763	101	111	114	120	0.1079	62	70	73	77
	129	0.0763	101	111	114	121	0.1079	62	70	73	77
	118	0.0763	98	108	111	117	0.1056	61	69	71	76
	120	0.0763	98	109	112	118	0.1056	61	69	72	76
8	123	0.0763	99	109	113	119	0.1056	61	70	72	76
	127	0.0763	100	110	114	120	0.1056	62	70	72	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1056	62	70	73	77
	133	0.0763	102	112	116	122	0.1056	62	71	73	78
	135	0.0763	102	113	116	122	0.1056	63	71	73	78
	123	0.0763	99	109	113	119	0.1037	62	70	72	76
9	125	0.0763	100	110	113	119	0.1037	62	70	72	77
	128	0.0763	101	111	114	120	0.1037	62	70	73	77
	132	0.0763	102	112	115	121	0.1037	62	71	73	77
	136	0.0763	103	113	116	123	0.1037	63	71	73	78
	140	0.0763	104	114	117	124	0.1037	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	124	0.1037	63	72	74	79
10	128	0.0763	101	111	114	120	0.1022	62	70	73	77
	130	0.0763	101	112	115	121	0.1022	63	71	73	77
	134	0.0763	102	113	116	122	0.1022	63	71	73	78
	138	0.0763	103	114	117	123	0.1022	63	71	74	78
	142	0.0763	104	115	118	125	0.1022	64	72	74	79
	146	0.0763	105	116	120	126	0.1022	64	72	75	79
11	149	0.0763	106	117	120	127	0.1022	64	72	75	79
	133	0.0763	103	113	116	122	0.1011	63	71	74	78
	136	0.0763	103	114	117	123	0.1011	63	72	74	78
	140	0.0763	104	115	118	124	0.1011	64	72	74	79
	144	0.0763	105	116	119	126	0.1011	64	72	75	79
	149	0.0763	106	117	121	127	0.1011	64	73	75	79
12	153	0.0763	107	118	122	128	0.1011	65	73	75	80
	155	0.0763	108	119	123	129	0.1011	65	73	76	80
	140	0.0763	105	115	119	125	0.1003	64	72	74	79
	142	0.0763	105	116	119	126	0.1003	64	72	75	79
	146	0.0763	106	117	120	127	0.1003	64	73	75	79
	151	0.0763	107	118	122	128	0.1003	65	73	75	80
13	156	0.0763	109	120	123	130	0.1003	65	73	76	80
	160	0.0763	110	121	124	131	0.1003	65	74	76	81
	162	0.0763	110	121	125	132	0.1003	66	74	76	81

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

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

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

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

Tabelle 26: Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen

Nach [Wühl 2002 EK IIb]

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

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

Ausgewählte deutschsprachige diabetesspezifische und allgemeine psychologische Screeninginstrumente für Kinder und Jugendliche

Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

- **KIDSCREEN:** diverse Fragebogen für Kinder/Jugendliche, Selbstausskunft und Fremdurteil; (Ravens-Sieberer U et al. *The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries*. Quality of Life Research. 2007;16(8),1347-1356) kombinierbar mit DISABKIDS Diabetes Modul (s. unten)
<http://www.kidscreen.org>
- **PedsQL:** Pediatric Quality of life Inventory (Varni JW et al. 1999): diverse Fragebogen für Kinder, Jugendliche, Selbstausskunft und Fremdurteil; auch deutsche Übersetzungen
<http://www.pedsq.org/>

Diabetesspezifische Lebensqualität/Belastungen

- **DISABKIDS:** Diabetes Modul zur diabetes-spezifischen HRQoL für Kinder/Jugendliche, Selbstauskunft und Fremdurteil; (*The DISABKIDS Group Europe. (2006). The DISABKIDS questionnaires: Quality of life questionnaires for children with chronic conditions - Handbook. Lengerich: Pabst Science Publishers.*) <http://www.kidscreen.org>
- **PedsQL:** Diabetes spezifisches Modul zur QoL: Fragebogen für Kinder, Jugendliche, Selbstauskunft und Fremdurteil; (*Varni JW et al. Pediatric Quality of Life Inventory 3.2 Diabetes Module Testing Study Consortium. PedsQL 3.2 Diabetes Module for Children, Adolescents, and Young Adults: Reliability and Validity in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41:2064-2071*) <http://www.pedsq.org/>
- **PAID:** (Problem Areas In Diabetes Questionnaire) Fragebogen zur Selbsteinschätzung der diabetesbezogenen Belastung für Jugendliche und Erwachsene; (*Polonsky WH et al. Assessment of diabetes-related distress. Diabetes Care 1995; 18(6): 754-760*). Deutsche Übersetzung N. Hermanns <https://www.diabetes-psychologie.de/Fragebogen>
- **PAID-C / PAID-T** (Fragebogen zu diabetes-spezifischen Belastungen) bei Jugendlichen (T) und Kindern (C) Selbstbericht (*deutsch: Saßmann H et al. Psychometric properties of the German teen and parent versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID). Psychol Assess. 2023 Jul;35(7):e31-e42*)
- **P-PAID-T / P-PAID-C:** Fragebogen zu diabetes-spezifischen Belastungen für Eltern (P) von Jugendlichen (T) und Kindern (C) mit Diabetes (*deutsch: Saßmann et.al. Psychometric properties of the German teen and parent versions of the Problem Areas in Diabetes Scale (PAID). Psychol Assess. 2023 Jul;35(7):e31-e42*).
- **DQOLY-SF:** Fragebogen zur diabetes-spezifischen Lebensqualität Jugendlicher (Diabetes Quality of Life) (*Hoey H et al. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Parent and health professional perspectives in the management of adolescents with diabetes: development of assessment instruments for international studies. Qual Life Res. 2006 Aug;15(6):1033-42*); liegt in vielen Sprachen, auch Deutsch vor.

Emotionale und Verhaltensprobleme bei Kindern und Jugendlichen

- **SDQ** (Strengths & Difficulties Questionnaires) (*Goodman, 1997*): Einschätzung der Kinder (3–16 Jahre) durch die Eltern, Selbstbeurteilungsversion für ältere Kinder (11–16 Jahre); <http://www.sdqinfo.org/>
- **CBCL** (Child Behaviour Checklists) (*Achenbach 2012*): Elterneinschätzung kindlicher Verhaltensauffälligkeiten für Kinder von 1,5–5 Jahren und von 4–18 Jahren; <http://www.aseba.org/>
- **SPS-J** (Screening psychischer Probleme im Jugendalter) (*Hampel u. Petermann 2005*): Selbstbeurteilung psychischer Störungen in den Bereichen aggressiv-dissoziales Verhalten, Ärgerkontrollprobleme, Ängstlichkeit/Depressivität und Selbstwertprobleme (11–16 Jahre) <https://www.testzentrale.de/>

Depressive Verstimmung

- **WHO-5** (Well-Being Index) (*Bech 2004*): Selbstbeurteilung des emotionalen Wohlbefindens, Jugendliche ab 13 Jahren und Eltern; <http://www.who-5.org>
- **Beck Depressionsinventar-II** (*Hautzinger et al. 2012*): Selbstbeurteilungsinstrument für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren zur Beurteilung der Schwere der Depression.
- **DIKJ** (Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche) (*Stiensmeier-Pelster et al. 2014*): Selbsteinschätzungsfragebogen für Kinder und Jugendliche zwischen 8 und 16 Jahren <https://www.testzentrale.de/>
- **PHQ-D** (Patient Health Questionnaire - Gesundheitsfragebogen für Patienten) Selbsteinschätzung Erwachsene/Eltern zu depressiven Symptomen (*Löwe, B., Zipfel, S., & Herzog, W. (2002): "Deutsche Übersetzung und Validierung des Patient Health Questionnaire (PHQ) von Spitzer, Kroenke*

u. Williams. (1999)."

Ängste/Hypoglykämieangst

- **PHOKI** (Phobiefragebogen für Kinder und Jugendliche) (Döpfner et al. 2006): Erfasst Ängste vor verschiedenen Objekten und Situationen (8–18 Jahre) <https://www.testzentrale.de/>
- **Hypoglykämie-Angstinventar** (Kulzer 1995). Angst vor Unterzuckerungen: Das „Hypoglykaemie-Angstinventar“. In: Kohlmann u. Kulzer (Hrsg.) Diabetes und Psychologie. Diagnostische Ansätze. Huber, Bern, S.64–80) <https://www.diabetes-psychologie.de/Fragebogen>

Gestörtes Essverhalten

- **DEPS-R** (Diabetes Eating Problem Survey – Revised) Diabetesspezifisches Selbstbeurteilungsinstrument zu gestörtem Essverhalten unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen. (deutsch: Saßmann et al. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised: additional benefit of disease-specific screening in adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2015 Dec;32(12):1641-7)
- **ChEDE** (Child Eating Disorder Examination) (Bryant-Waugh et al. 1996; deutsche Version von Hilbert et al. 2018) (Kinder 8–14 Jahre) <https://www.dgvt-verlag.de/>

Hyperaktivitätsstörung / ADHS

- **KIDS 1**: Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Döpfner et al. 2006): Das Kinder-Diagnostik-System beinhaltet sowohl Screening-Verfahren als auch solche zur differenzierteren Diagnostik und Therapieevaluation <https://www.testzentrale.de>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen	9
Tabelle 2:	Empfehlungsgraduierung.....	9
Tabelle 3:	Beziehung zwischen dem durchschnittlichen CGM-Glukosewert und dem GMI-Wert [Bergenstal 2018]	45
Tabelle 4:	Zusammenhang zwischen HbA1c, mittlerer Glukose und TIR in klinischen Studien	45
Tabelle 5:	Ziele für alle Kinder und Jugendlichen mit Diabetes.....	46
Tabelle 6:	Medikamentöse Behandlung der Ketoazidose	52
Tabelle 7:	Diagnosescore für das symptomatische Hirnödem	55
Tabelle 8:	Empfohlener Anteil der Nahrungskomponenten an der täglichen Energiezufuhr mit Evidenzbelegen	68
Tabelle 9:	Langzeitkomplikationen: Screeninguntersuchungen und Interventionen	108
Tabelle 10:	Die häufigsten MODY-Formen und ihre klinischen Charakteristika	135
Tabelle 11:	Richtwerte für die Fettzufuhr bis vier Jahre	162
Tabelle 12:	Empfohlene Zufuhr essentieller Fettsäuren bis 4 Jahre	162
Tabelle 13:	Empfohlene Zufuhr an Protein bis 4 Jahre	162
Tabelle 14:	Richtwerte für die Energiezufuhr.....	163
Tabelle 15:	Richtwerte für die Zufuhr von Wasser bei bedarfsgerechter Energiezufuhr und durchschnittlichen Lebensbedingungen (D-A-C-H, 2000)	163
Tabelle 16:	Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für Eltern/entsprechend für Jugendliche.....	164
Tabelle 17:	Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Klein- und Vorschulkindern mit Typ-1-Diabetes	164
Tabelle 18:	Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Schulkindern mit Typ-1-Diabetes	165
Tabelle 19:	Zusätzliche Schulungsinhalte für Eltern von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes	165
Tabelle 20:	Zusätzliche Schulungsinhalte für Jugendliche mit Typ-1-Diabetes.....	166
Tabelle 21:	Initialschulung nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes für ca. 6-12jährige Kinder	166
Tabelle 22:	Schulung für Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes und Jugendlichen beim Start einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM)	167
Tabelle 23:	Initialschulung für Eltern von Kindern mit multiplen Autoantikörpern (Stadien 1 und 2 Typ-1-Diabetes)	167
Tabelle 24:	Initialschulung nach Manifestation eines Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen	168

Tabelle 25:	Grenzwerte für die Gelegenheitsblutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen	170
Tabelle 26:	Normwerte für die 24h-Blutdruckmessung bei Kindern und Jugendlichen....	174

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Attribute verschiedener Ansätze der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes entsprechend der Empfehlungen bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes.....	26
Abbildung 2: Prinzipien des Vorgehens der Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in Analogie zu den Empfehlungen des Vorgehens bei Erwachsenen [Holt 2021]	27
Abbildung 3: Mögliches Behandlungsschema für Kinder und Jugendliche mit Typ-2-Diabetes	122
Abbildung 4: Schema zur Behandlung der Hashimoto-Thyreoiditis	148

Literatur

- § 2 SGB IX. Sozialgesetzbuch Neuntes Buch – Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderungen – (Artikel 1 des Gesetzes v. 23. Dezember 2016, BGBl. I S. 3234) (Neuntes Buch Sozialgesetzbuch - SGB IX) § 2 Begriffsbestimmungen. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_9_2018/_2.html [cited 2022 Oct 1].
- Aalders J, Hartman E, Nefs G, et. al. Mindfulness and fear of hypoglycaemia in parents of children with Type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES Youth - The Netherlands. *Diabet Med* 2018; 35(5):650–7.
- Abbasi A, Juszczak D, van Jaarsveld CHM, et. al. Body Mass Index and Incident Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A Retrospective Cohort Study. *J Endocr Soc* 2017; 1(5):524–37.
- Abdelghaffar S, El Amir M, El Hadidi A, et. al. Carotid intima-media thickness: An index for subclinical atherosclerosis in type 1 diabetes. *J Trop Pediatr* 2006; 52(1):39–45.
- Abdullah Al Khalifah R, AbdelNabi RE, Al Sarraj HZ, et. al. School practice and preparedness in caring for children with type 1 diabetes: A Saudi nationwide cross-sectional study. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(2):221–32.
- Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, et. al. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(8):729–33.
- Abraham MB, Heels K, Nicholas JA, et. al. Unexpected Management Behaviors in Adolescents With Type 1 Diabetes Using Sensor-Augmented Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol* 2018b; 12(3):592–8.
- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et. al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2018a; 41(2):303–10.
- Absil H, Baudet L, Robert A, et. al. Benefits of physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 156:107810.
- Adamski K, Cook K, Gupta D, et. al. Effects of metreleptin in patients with lipodystrophy with and without baseline concomitant medication use. *Curr Med Res Opin* 2021; 37(11):1881–9.
- Addala A, Auzanneau M, Miller K, et. al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Dia Care* 2021; 44(1):133–40.
- Addala A, Zaharieva DP, Gu AJ, et. al. Clinically Serious Hypoglycemia Is Rare and Not Associated With Time-in-range in Youth With New-onset Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(11):3239–47.
- Adolfsson P, Björnsson V, Hartvig NV, et. al. Improved Glycemic Control Observed in Children with Type 1 Diabetes Following the Introduction of Smart Insulin Pens: A Real-World Study. *Diabetes Ther* 2022; 13(1):43–56.
- Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, et. al. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(10):709–18.
- Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:205–26.
- Ahmadizar F, Souverein P, Boer A de, et. al. Undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Long-term follow-up on time trends in the occurrence of cardiovascular disease, risk factors and medications use. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84(4):776–85.
- Ahn DT. Benefits and risks of apps for patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2022; 29(1):17–22.
- Ajluni N, Dar M, Xu J, et. al. Efficacy and Safety of Metreleptin in Patients with Partial Lipodystrophy: Lessons from an Expanded Access Program. *J Diabetes Metab* 2016; 7(3).
- Akinci B, Oral EA, Neider A, et. al. Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11):5120–35.
- Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(2):137–40.
- Al Khalifah RA, Alnhd A, Alghar H, et. al. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):664–73.
- Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A, et. al. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33(12):1686–90.
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et. al. Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes care* 2004; 27(7):1798–811.
- Alins Sahun Y, Camara K, Gething K, et. al. Setting up school-based diabetes clinics to engage adolescents who frequently 'were not brought to clinic' and improve self-management: 598-599. *Arch Dis Child* 2020; 105(6):598–9.
- Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et. al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6(6):CD012691.
- Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, et. al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 2011; 44(1):20–2.
- Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1256–67.

28. Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, et. al. Clinical and biochemical characteristics of familial type 1 diabetes mellitus (FT1DM) compared to non-familial type 1 DM (NFT1DM). *Acta Biomed* 2018; 89(S5):27–31.
29. American Association of Diabetes Educators (ADCES). Management of Children With Diabetes in the School Setting. *Diabetes Educ* 2019; 45(1):54–9.
30. American Diabetes Association (ADA). 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Dia Care* 2022; 45(Suppl 1):S175–S184.
31. American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Dia Care* 2022; 45(Suppl 1):S17–S38.
32. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2022; 2022. Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1 [cited 2023 Mar 3].
33. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes - 2023; 2023. Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1 [cited 2023 Aug 1].
34. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2021; 64(5):963–70.
35. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, et. al. Cystic fibrosis-related diabetes: The presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes care* 2006; 29(12):2660–3.
36. Anderson BJ, Brackett J, Ho J, et. al. An office-based intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management. Impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes care* 1999; 22(5):713–21.
37. Anderson JJA, Couper JJ, Giles LC, et. al. Effect of Metformin on Vascular Function in Children With Type 1 Diabetes: A 12-Month Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(12):4448–56.
38. Anderson RM, Funnell MM, Butler PM, et. al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes care* 1995; 18(7):943–9.
39. Anderzén J, Hermann JM, Samuelsson U, et. al. International benchmarking in type 1 diabetes: Large difference in childhood HbA1c between eight high-income countries but similar rise during adolescence-A quality registry study. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(4):621–7.
40. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, et. al. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1):CD011281.
41. Andrén Aronsson C, Lee H-S, Hård Af Segerstad EM, et. al. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk. *JAMA* 2019; 322(6):514–23.
42. Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest* 2021; 131(4).
43. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1297–321.
44. Araia E, King RM, Pouwer F, et. al. Psychological correlates of disordered eating in youth with type 1 diabetes: Results from diabetes MILES Youth-Australia. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(4):664–72.
45. Araujo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, et. al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: The long-term Spanish experience. *Endocrine* 2015; 49(1):139–47.
46. Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, et. al. LipoDDx: A mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1):81.
47. Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: A step-by-step approach. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(1):61–73.
48. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA). S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter: AWMF-Nr. 050-002. Version August 2019; 2019. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/050-002> [cited 2023 Mar 4].
49. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Kosten der ambulanten Langzeitbetreuung; 1999.
50. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS). S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen: AWMF-Register Nr.: 027-068; 2015.
51. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Kinder mit Diabetes im Kindergarten: Informationen für Erzieherinnen und Erzieher in Kindergärten; 2023a. Available from: https://diabetes-kinder.de/files/diabetes-kinder.de/download/Materialien/Schulungsmaterialien/Kindergartenbroschuere_2023.pdf [cited 2023 Aug 30].
52. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD). Kinder mit Diabetes in der Schule: Informationen für Lehrerinnen und Lehrer; 2023b. Available from: https://diabetes-kinder.de/files/diabetes-kinder.de/download/Materialien/Schulungsmaterialien/Schulbroschuere_2023.pdf [cited 2023 Aug 30].
53. Arslanian S, Bacha F, Grey M, et. al. Evaluation and Management of Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Dia Care* 2018; 41(12):2648–68.
54. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 Suppl 1:509–17.
55. Attard SM, Herring AH, Wang H, et. al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes* 2015; 5(6):e166.

56. Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes: ,DDG-Information; 2004. Available from: https://www.diabetes-news.de/wp-content/uploads/2013/09/empfehlung_beruf_6.pdf [cited 2022 Oct 1].
57. Australasian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents; 2005. Available from: G:\ÄZQ-Berlin\8000 lfd. Projekte\8109 Leitlinien DDG\LL_Kinder-Jugendliche\Literatur\Volltexte\0250.pdf.
58. Australasian Paediatric Endocrine Group; Department of Health and Ageing; National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents; 2005. Available from: G:\ÄZQ-Berlin\8000 lfd. Projekte\8109 Leitlinien DDG\LL_Kinder-Jugendliche\Literatur\Volltexte\0250.pdf.
59. Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents; 2005. Available from: G:\ÄZQ-Berlin\8000 lfd. Projekte\8109 Leitlinien DDG\LL_Kinder-Jugendliche\Literatur\Volltexte\0250.pdf.
60. Auzanneau M, Bohn B, Schiel R, et. al. Inpatient Rehabilitation for Children and Adolescents With Diabetes in Germany Between 2006 and 2013. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(5):325–31.
61. Auzanneau M, Karges B, Neu A, et. al. Use of insulin pump therapy is associated with reduced hospital-days in the long-term: A real-world study of 48,756 pediatric patients with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2021; 180(2):597–606.
62. Auzanneau M, Rosenbauer J, Maier W, et. al. Heterogeneity of Access to Diabetes Technology Depending on Area Deprivation and Demographics Between 2016 and 2019 in Germany. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15(5):1059–68.
63. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, et. al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11):1121–6.
64. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, et. al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes care* 2019; 42(3):443–9.
65. Babcock DS. Thyroid disease in the pediatric patient: Emphasizing imaging with sonography. *Pediatr Radiol* 2006; 36(4):299-308, quiz 372-3.
66. Babiker T, Vedovato N, Patel K, et. al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. *Diabetologia* 2016; 59(6):1162–6.
67. Bächle C, Peneva A, Maier W, et. al. Association of individual and area-level socioeconomic conditions with quality of life and glycaemic control in 11- to 21-year-old adolescents with early-onset type 1 diabetes: A cross-sectional study. *Qual Life Res* 2018; 27(12):3131–6.
68. Bächle C, Stahl-Pehe A, Rosenbauer J. Disordered eating and insulin restriction in youths receiving intensified insulin treatment: Results from a nationwide population-based study. *Int J Eat Disord* 2016; 49(2):191–6.
69. Badenhop K, Kordonouri O, Machicao F. Empfehlungen zur molekulargenetischen Diagnostik bei Verdacht auf MODY: DDG; 2008.
70. Baechle C, Castillo K, Straßburger K, et. al. Is disordered eating behavior more prevalent in adolescents with early-onset type 1 diabetes than in their representative peers? *Int J Eat Disord* 2014; 47(4):342–52.
71. Baechle C, Eckert A, Kamrath C, et. al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 197:110559.
72. Baechle C, Hoyer A, Castillo-Reinado K, et. al. Eating Frequency and Carbohydrate Intake in Adolescents with Type 1 Diabetes Differ from Those in Their Peers and are Associated with Glycemic Control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126(5):277–86.
73. Baechle C, Hoyer A, Stahl-Pehe A, et. al. Course of Disordered Eating Behavior in Young People With Early-Onset Type I Diabetes: Prevalence, Symptoms, and Transition Probabilities. *J Adolesc Health* 2019; 65(5):681–9.
74. Baechle C, Stahl-Pehe A, Castillo K, et. al. Association of family structure with type 1 diabetes management and outcomes in adolescents: A population-based cross-sectional survey. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(3):482–94.
75. Bak JCG, Serné EH, Kramer MHH, et. al. National diabetes registries: Do they make a difference? *Acta Diabetol* 2021; 58(3):267–78.
76. Bakes K, Haukoos JS, Deakyn SJ, et. al. Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *J Emerg Med* 2016; 50(4):551–9.
77. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et. al. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014; 14:70.
78. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et. al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(2):114–21.
79. Banks CJ, Furyk JS. Review article: Hypertonic saline use in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2008; 20(4):294–305.
80. Banning F, Rottenkolber M, Freiboth I, et. al. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy Type 2 and successful long-term treatment with a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabet Med* 2017; 34(12):1792–4.
81. Baradari AG, Habibi MR, Khezri HD, et. al. Does high-dose metformin cause lactic acidosis in type 2 diabetic patients after CABG surgery? A double blind randomized clinical trial. *Heart Int* 2011; 6(1):e8.
82. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et. al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3):627–37.

83. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998; 41(8):898–903.
84. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et. al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care* 2019; 42(8):1593–603.
85. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, et. al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(7):1263–70.
86. Battelino T, Nimri R, Dovc K, et. al. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Dia Care* 2017; 40(6):764–70.
87. Beardsall K, Thomson L, Elleri D, et. al. Feasibility of automated insulin delivery guided by continuous glucose monitoring in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105(3):279–84.
88. Beardsall K, Thomson L, Guy C, et. al. Real-time continuous glucose monitoring in preterm infants (REACT): An international, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(4):265–73.
89. Beaufort C de, Pit-Ten Cate IM, Schierloh U, et. al. Psychological Well-Being of Parents of Very Young Children With Type 1 Diabetes - Baseline Assessment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:721028.
90. Beaufort CE de, Lange K, Swift PGF, et. al. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: The Hvidoere Study in Young Children 2009. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(6):422–8.
91. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et. al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(4):614–26.
92. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et. al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes care* 2019; 42(3):400–5.
93. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et. al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes care* 2017; 40(8):994–9.
94. Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3). *Pediatrics* 2014; 133(3):e775–9.
95. Bediaga NG, Li-Wai-Suen CSN, Haller MJ, et. al. Simplifying prediction of disease progression in pre-symptomatic type 1 diabetes using a single blood sample. *Diabetologia* 2021; 64(11):2432–44.
96. Begum M, Chittleborough C, Pilkington R, et. al. Educational outcomes among children with type 1 diabetes: Whole-of-population linked-data study. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1353–61.
97. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et. al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(2):133–40.
98. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, et. al. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Dia Care* 2015; 38(6):1008–15.
99. Beltrand J, Baptiste A, Busiah K, et. al. Glibenclamide oral suspension: Suitable and effective in patients with neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(3):246–54.
100. Beltrand J, Elie C, Busiah K, et. al. Sulfonylurea Therapy Benefits Neurological and Psychomotor Functions in Patients With Neonatal Diabetes Owing to Potassium Channel Mutations. *Dia Care* 2015; 38(11):2033–41.
101. Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et. al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: A natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT) observational cohort. *Diabetologia* 2022; 65(5):872–8.
102. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et. al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care* 2018; 41(11):2275–80.
103. Berger G, Waldhoer T, Barrientos I, et. al. Association of insulin-manipulation and psychiatric disorders: A systematic epidemiological evaluation of adolescents with type 1 diabetes in Austria. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(1):127–36.
104. Berkowitz RI, Marcus MD, Anderson BJ, et. al. Adherence to a lifestyle program for youth with type 2 diabetes and its association with treatment outcome in the TODAY clinical trial. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2):191–8.
105. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1175–87.
106. Biester T, Aschemeier B, Fath M, et. al. Effects of dapagliflozin on insulin-requirement, glucose excretion and β -hydroxybutyrate levels are not related to baseline HbA1c in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(11):1635–9.
107. Biester T, Blaesig S, Remus K, et. al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(1):27–33.
108. Biester T, Bratina N, Lange K, et. al. Diabetesberatung zum Hybrid-AID-System bei Typ-1-Diabetes: Neue Perspektiven und Therapieempfehlungen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15(02):147–56.
109. Biester T, Buchal G, Deiss D, et. al. Evaluation of the SPECTRUM training program for real-time continuous glucose monitoring: a multicenter prospective study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(Suppl. 1):17.
110. Biester T, Muller I, dem Berge T von, et. al. Add-on therapy with dapagliflozin under full closed loop control improves time in range in adolescents and young adults with type 1 diabetes: The DAPADream study. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(2):599–608.
111. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29(1):76–131.

112. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et. al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: Association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5(1):e000377.
113. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, et. al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: An international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(11):786–94.
114. Bisio A, Brown SA, McFadden R, et. al. Sleep and diabetes-specific psycho-behavioral outcomes of a new automated insulin delivery system in young children with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(3):495–502.
115. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1432–50.
116. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, et. al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(5):416–26.
117. Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, et. al. Metformin Improves Insulin Sensitivity and Vascular Health in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018; 138(25):2895–907.
118. Blank W, Braun B. Sonography of the thyroid-part 2: Thyroid inflammation, impairment of thyroid function and interventions. *Ultraschall Med* 2008; 29(2):128-49; quiz 150-5.
120. Bloomgarden ZT, Karmally W, Metzger MJ, et. al. Randomized, controlled trial of diabetic patient education: Improved knowledge without improved metabolic status. *Diabetes care* 1987; 10(3):263–72.
121. Bock M de, Codner E, Craig ME, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1270–6.
122. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et. al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The onset 7 Trial. *Diabetes care* 2019; 42(7):1255–62.
123. Bombaci B, Passanisi S, Alibrandi A, et. al. One-Year Real-World Study on Comparison among Different Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices for the Management of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes: The Supremacy of Hybrid Closed-Loop Systems. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(16):10293.
124. Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, et. al. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol* 2021; 184(4):575–85.
125. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, et. al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012; 160(6):900-3.e2.
126. Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et. al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: A prospective study in children. *PLoS Med* 2018; 15(4):e1002548.
127. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et. al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Dia Care* 2021.
128. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et. al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS ONE* 2012a; 7(6):e37423.
129. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et. al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Dia Care* 2014; 37(2):460–7.
130. Bonnefond A, Sand O, Guerin B, et. al. GATA6 inactivating mutations are associated with heart defects and, inconsistently, with pancreatic agenesis and diabetes. *Diabetologia* 2012b; 55(10):2845–7.
131. Boonen SE, Mackay DJG, Hahnemann JMD, et. al. Transient neonatal diabetes, ZFP57, and hypomethylation of multiple imprinted loci: A detailed follow-up. *Dia Care* 2013; 36(3):505–12.
132. Borries D von, Astudillo P, Pérez V, et. al. Asociación entre síntomas depresivos de las madres y control metabólico en adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91(2):190–8.
133. Borrmann B, Rosenkötter N. Kinder mit Typ-1-Diabetes: Elternerfahrungen zur Teilhabe in Kita und Schule. *Public Health Forum* 2021; 29(4):304–7.
134. Boss K, Heinrich M, Geissler R, et. al. Evaluation des Schulungsprogramms Edukids für pädagogische Fachkräfte: Wissens- und Kompetenzerwerb sowie Lernwiderstände. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13(S 01):S31.
135. Bowman P, Day J, Torrens L, et. al. Cognitive, Neurological, and Behavioral Features in Adults With KCNJ11 Neonatal Diabetes. *Dia Care* 2019; 42(2):215–24.
136. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et. al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Dia Care* 2021; 44(1):35–42.
137. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et. al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: An international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8):637–46.
138. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, et. al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *J Clin Lipidol* 2015; 9(6):741–50.
139. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, et. al. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J* 2006; 23(3):183–5.

140. Bratina N, Auzanneau M, Birkebaek N, et. al. Differences in retinopathy prevalence and associated risk factors across 11 countries in three continents: A cross-sectional study of 156,090 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022.
141. Braune K, Boss K, Schmidt-Herzel J, et. al. Shaping Workflows in Digital and Remote Diabetes Care During the COVID-19 Pandemic via Service Design: Prospective, Longitudinal, Open-label Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021; 9(4):e24374.
142. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Role of Medical Nutrition Therapy and Registered Dietitian Nutritionists in the Prevention and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118(2):343–53.
143. Broadley MM, Zaremba N, Andrew B, et. al. 25 Years of psychological research investigating disordered eating in people with diabetes: What have we learnt? *Diabet Med* 2020; 37(3):401–8.
144. Brorsson AL, Leksell J, Andersson Franko M, et. al. A person-centered education for adolescents with type 1 diabetes-A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(7):986–96.
145. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et. al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12):4500–11.
146. Brown RJ, Cochran E, Gorden P. Metreleptin improves blood glucose in patients with insulin receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11):E1749–56.
147. Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, et. al. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients With Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(5):1511–9.
148. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et. al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018; 60(3):479–89.
149. Brown RJ, Valencia A, Startzell M, et. al. Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2018; 128(8):3504–16.
150. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et. al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(18):1707–17.
151. Browne JL, Neffs G, Pouwer F, et. al. Depression, anxiety and self-care behaviours of young adults with Type 2 diabetes: Results from the International Diabetes Management and Impact for Long-term Empowerment and Success (MILES) Study. *Diabet Med* 2015; 32(1):133–40.
152. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of Hemoglobin Variants and Chemically Modified Derivatives on Assays for Glycohemoglobin. *Clin Chem* 2001; 47(2):153–63.
153. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, et. al. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 70:70–84.
154. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, et. al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9):CD007315.
155. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, et. al. Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage. *J Health Monit* 2023; 8(2):59–81.
156. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Gemeinsames Rahmenkonzept der Gesetzlichen Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung für die Durchführung stationärer medizinischer Leistungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche; 2008. Available from: https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/_publikationen/reha_vereinbarungen/pdfs/Gemeinsames_Rahmenkonzept.pdf [cited 2022 Oct 16].
157. Burckhardt M-A, Chetty T, Smith GJ, et. al. Use of Continuous Glucose Monitoring Trends to Facilitate Exercise in Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(1):51–5.
158. Burckhardt M-A, Fried L, Bebbington K, et. al. Use of remote monitoring with continuous glucose monitoring in young children with Type 1 diabetes: The parents' perspective. *Diabet Med* 2019; 36(11):1453–9.
159. Burckhardt M-A, Roberts A, Smith GJ, et. al. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes care* 2018; 41(12):2641–3.
160. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, et. al. Diabetes screening with hemoglobin A(1c) versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Dia Care* 2013; 36(2):429–35.
161. Busiah K, Drunat S, Vaivre-Douret L, et. al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus: A prospective cohort study corrected. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3):199–207.
162. Butwicka A, Frisén L, Almqvist C, et. al. Risks of psychiatric disorders and suicide attempts in children and adolescents with type 1 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes care* 2015; 38(3):453–9.
163. Caccavale LJ, Weaver P, Chen R, et. al. Family Density and SES Related to Diabetes Management and Glycemic Control in Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol* 2015; 40(5):500–8.
164. Cadario F, Prodam F, Bellone S, et. al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: A hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(3):346–50.
165. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, et. al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with Type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(2):160–8.

166. Cameron FJ, Beaufort C de, Aanstoot HJ, et. al. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: Be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(7):473–80.
167. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; 3(6):427–36.
168. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et. al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes care* 2014; 37(6):1554–62.
169. Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: Controversies, changes, and consensus. *The Lancet* 2015; 385(9982):2096–106.
170. Canas JA, Ross JL, Taboada MV, et. al. A randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial of the safety and efficacy of atorvastatin in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(2):79–89.
171. Cao L, Hou M, Zhou W, et. al. Decreased Flow-Mediated Dilatation in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2021; 72(10):908–15.
172. Carmody D, Beca FA, Bell CD, et. al. Role of noninsulin therapies alone or in combination in chromosome 6q24-related transient neonatal diabetes: Sulfonylurea improves but does not always normalize insulin secretion. *Dia Care* 2015; 38(6):e86–7.
173. Carmody D, Bell CD, Hwang JL, et. al. Sulfonylurea treatment before genetic testing in neonatal diabetes: Pros and cons. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12):E2709–14.
174. Carmody D, Pastore AN, Landmeier KA, et. al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls. *Diabet Med* 2016; 33(10):1380–6.
175. Castellanea S, Piccinno E, Oliva M, et. al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: A prospective study. *Dia Care* 2015; 38(5):760–6.
176. Cecilia-Costa R, Volkening LK, Laffel LM. Factors associated with disordered eating behaviours in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2019; 36(8):1020–7.
177. Champakanath A, Akturk HK, Alonso GT, et. al. Continuous Glucose Monitoring Initiation Within First Year of Type 1 Diabetes Diagnosis Is Associated With Improved Glycemic Outcomes: 7-Year Follow-Up Study. *Dia Care* 2022; 45(3):750–3.
178. Chan CL. Use of Continuous Glucose Monitoring in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2017; 17(9):66.
179. Chan JL, Lutz K, Cochran E, et. al. Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. *Endocr Pract* 2011; 17(6):922–32.
180. Chandrasekharan P, Lakshminrusimha S. The effectiveness of oral dextrose gel for the treatment of neonatal hypoglycaemia remains unclear. *Evid Based Nurs* 2017; 20(3):80–1.
181. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, et. al. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes care* 2007; 30(6):1390–5.
182. Charalampopoulos D, Hesketh KR, Amin R, et. al. Psycho-educational interventions for children and young people with Type 1 Diabetes in the UK: How effective are they? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(6):e0179685.
183. Charlton J, Gill J, Elliott L, et. al. A review of the challenges, glycaemic risks and self-care for people with type 1 diabetes when consuming alcoholic beverages. *Pract Diab* 2020; 37(1):7.
184. Chase HP, Arslanian S, White NH, et. al. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153(4):547–53.
185. Cherubini V, Gesuita R, Skrami E, et. al. Optimal predictive low glucose management settings during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(1):107–12.
186. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et. al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: Results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 2020; 63(8):1530–41.
187. Cherubini V, Marino M, Carle F, et. al. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 175:108838.
188. Cherubini V, Rabbone I, Lombardo F, et. al. Incidence of severe hypoglycemia and possible associated factors in pediatric patients with type 1 diabetes in the real-life, post-Diabetes Control and Complications Trial setting: A systematic review. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(6):678–92.
189. Cheung N, Rogers SL, Donaghue KC, et. al. Retinal arteriolar dilation predicts retinopathy in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2008; 31(9):1842–6.
190. Chin A, Zonfrillo MR, Heinly A, et. al. Screening and counseling for nicotine use in youth with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(1):157–64.
191. Chin-Jung L, Hsiao-Yean C, Yeu-Hui C, et. al. Effects of mobile health interventions on improving glycemic stability and quality of life in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Res Nurs Health* 2021; 44(1):187–200.
192. Chiquette E, Oral EA, Garg A, et. al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10:375–83.
193. Cho YN, Lee KO, Jeong J, et. al. The role of insulin resistance in diabetic neuropathy in Koreans with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study. *Yonsei Med J* 2014; 55(3):700–8.

194. Chrzanowski J, Michalak A, Łosiewicz A, et. al. Improved Estimation of Glycated Hemoglobin from Continuous Glucose Monitoring and Past Glycated Hemoglobin Data. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(4):293–305.
195. Cioana M, Deng J, Nadarajah A, et. al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy in Pediatric Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2023; 6(3):e231887.
196. Clapin H, Hop L, Ritchie E, et. al. Home-based vs inpatient education for children newly diagnosed with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):579–87.
197. Clarke W, Jones T, Rewers A, et. al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2):165–74.
198. Cochran JB, Walters S, Losek JD. Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome: Diagnostic difficulties and high mortality rate. *Am J Emerg Med* 2006; 24(3):297–301.
199. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, et. al. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(4):290–6.
200. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, et. al. Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 2008; 112(10):4284–91.
201. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et. al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Dia Care* 2016; 39(11):2065–79.
202. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, et. al. Depression, disturbed eating behavior, and metabolic control in teenage girls with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(5):372–6.
203. Colton PA, Olmsted MP, Daneman D, et. al. Eating Disorders in Girls and Women With Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study of Prevalence, Onset, Remission, and Recurrence. *Diabetes care* 2015; 38(7):1212–7.
204. Commissariat PV, Harrington KR, Whitehouse AL, et. al. "I'm essentially his pancreas": Parent perceptions of diabetes burden and opportunities to reduce burden in the care of children <8 years old with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(2):377–83.
205. Commissariat PV, Volkening LK, Guo Z, et. al. Associations between major life events and adherence, glycemic control, and psychosocial characteristics in teens with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(1):85–91.
206. Cook K, Adamski K, Gomes A, et. al. Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy. *J Endocr Soc* 2021; 5(4):bvab019.
207. Cook K, Ali O, Akinci B, et. al. Effect of Leptin Therapy on Survival in Generalized and Partial Lipodystrophy: A Matched Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8):e2953–e2967.
208. Cooper MN, Lin A, Alvares GA, et. al. Psychiatric disorders during early adulthood in those with childhood onset type 1 diabetes: Rates and clinical risk factors from population-based follow-up. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):599–606.
209. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et. al. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131(2):364–82.
210. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et. al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: The TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):159–67.
211. Couch R, Jetha M, Dryden DM. Diabetes education for children with type 1 diabetes mellitus and their families. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2008. (Evidence Reports/Technology Assessments; vol 166).
212. Coyle EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 2004; 22(1):39–55.
213. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et. al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes care* 2017; 40(8):1034–40.
214. Craig ME, Twigg SM, Donaghue KC, et. al. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2011.
215. Cranston I, Lomas J, Maran A, et. al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344(8918):283–7.
216. Creo A, Sriram S, Vaughan LE, et. al. Risk of substance use disorders among adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(8):1143–9.
217. Crossen SS, Marcin JP, Qi L, et. al. Home Visits for Children and Adolescents with Uncontrolled Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(1):34–41.
218. Czubryniak L, Danne T, Szymańska-Garbacz E, et. al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for type 1 diabetes: Not any more? *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(4):764–5.
219. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, et. al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297(24):2716–24.
220. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et. al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014; 133(4):e938–45.
221. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, et. al. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6):2053–7.
222. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20(Suppl 20):115–34.

223. Danne T, Datz N, Endahl L, et. al. Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: Results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(6):554–60.
224. Danne T, Garg S, Peters AL, et. al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes care* 2019; 42(6):1147–54.
225. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Kompendium pädiatrische Diabetologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48067-0>.
226. Danne T, Lüpke K, Walte K, et. al. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(11):3087–92.
227. Danne T, Nimri R, Battelino T, et. al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes care* 2017; 40(12):1631–40.
228. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27(suppl 20):115–35.
229. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et. al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia--assessed using continuous glucose monitoring--in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* 2013; 14(8):593–601.
230. Danne T, Råstam J, Odendahl R, et. al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):278–85.
231. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, et. al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes care* 2020; 43(7):1512–9.
232. Danne T, Weber B, Hartmann R, et. al. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes care* 1994; 17(12):1390–6.
233. Das A, Datta D, Kassir M, et. al. Acanthosis nigricans: A review. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(8):1857–65.
234. de Wit M, de Delemarre-van Waal HA, Bokma JA, et. al. Monitoring and discussing health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: A randomized controlled trial. *Diabetes care* 2008; 31(8):1521–6.
235. de Wit M, Trief PM, Huber JW, et. al. State of the art: Understanding and integration of the social context in diabetes care. *Diabet Med* 2020; 37(3):473–82.
236. DeCosta P, Grabowski D, Skinner TC. The psychosocial experience and needs of children newly diagnosed with type 1 diabetes from their own perspective: A systematic and narrative review. *Diabet Med* 2020; 37(10):1640–52.
237. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, et. al. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: An 11-year retrospective analysis of mortality*. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(7):694–700.
238. Dehn-Hindenbergh A, Berndt V, Biester T, et. al. Occupational consequences and psychosocial burden among parents after diagnosis of type 1 diabetes (T1D) in their child: Results of the German AMBA study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(Suppl 28):57.
239. Dehn-Hindenbergh A, Lange K. Eltern von Kindern mit Typ-1-Diabetes: Folgen für Berufstätigkeit, psycho-soziale Belastungen und Bedarf an Unterstützungsleistungen – Ergebnisse der AMBA-Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(S01):S69.
240. Dehn-Hindenbergh A, Saßmann H, Berndt V, et. al. Long-term Occupational Consequences for Families of Children With Type 1 Diabetes: The Mothers Take the Burden. *Diabetes care* 2021; 44(12):2656–63.
241. Delamater AM, Bubb J, Davis SG, et. al. Randomized prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes care* 1990; 13(5):492–8.
242. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20(Suppl 20):232–44.
243. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:237–49.
244. Demiral M, Demirbilek H, Çelik K, et. al. Neonatal diabetes due to homozygous INS gene promoter mutations: Highly variable phenotype, remission and early relapse during the first 3 years of life. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1169–75.
245. Dempster KW, Liu A, Nansel TR. Depression and parenting in youth with type 1 diabetes: Are general and diabetes-specific parenting behaviors associated with depressive symptoms over a 2-year period? *J Behav Med* 2019; 42(5):842–50.
246. Denzer C, Rosenbauer J, Klose D, et. al. Is COVID-19 to Blame? Trends of Incidence and Sex Ratio in Youth-Onset Type 2 Diabetes in Germany. *Dia Care* 2023; 46(7):1379–87.
247. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG). S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie: AWMF-Nr.: 050-001; 2019. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001I_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf [cited 2023 Aug 1].

248. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG); Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE): Quantitative Empfehlung zur Zuckerkonsum in Deutschland: Konsensuspapier; 2018. Available from: https://www.dge.de/fileadmin/dok/gesunde-ernaehrung/ernaehrungsempfehlung/10-regeln/Konsensuspapier_Zucker_DAG_DDGE_2018.pdf [cited 2023 Aug 1].
249. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Gemeinsames Positionspapier zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes in der Schule; 2021. Available from: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/20210728_Positionspapier-Schulgesundheitsfachkraft_final.pdf [cited 2022 Sep 29].
250. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022; 2022. Available from: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf [cited 2022 Oct 16].
251. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). S3-Leitlinie Depressive Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Version 1.0; 2013. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-043> [cited 2023 Aug 17].
252. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). S2k-Leitlinie Suizidalität im Kindes- und Jugendalter: Stand 31.05.2016; 2016. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-031> [cited 2023 Aug 17].
253. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). S3-Leitlinie ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen: Version 1.0; 2017. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045> [cited 2023 Aug 17].
254. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Essstörungen: Version 2.2; 2018. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-026> [cited 2023 Aug 17].
255. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). S2k-Leitlinie Arterielle Hypertonie; [in Erstellung]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-040> [cited 2023 Sep 30].
256. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Leitfaden für Betriebsärzte zu Diabetes und Beruf; 2012. Available from: https://www.dguv.de/medien/inhalt/praevention/praev_gremien/arbeitsmedizin/produkte/leitfaeden/leit_betriebs_diabetis.pdf [cited 2022 Oct 1].
257. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Einsatz von Schulgesundheitsfachkräften: DGUV Information 202-116; 2021. Available from: <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/4350> [cited 2022 Sep 29].
258. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertoniegesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Heidelberg: DHL; 2008.
259. Deutsche Rentenversicherung Bund. Leitlinien für die sozialmedizinische Begutachtung: Beurteilung der Rehabilitationsbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen für die Deutsche Rentenversicherung. Available from: https://www.deutscherentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Experten/infos_fuer_aerzte/begutachtung/leitlinie_rehabeduerftigkeit_kiju_langfassung_pdf.html [cited 2022 Oct 16].
260. Devaraj SM, Kriska AM, Orchard TJ, et. al. Cardiovascular health in early adulthood predicts the development of coronary heart disease in individuals with type 1 diabetes: 25 year follow-up from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetologia* 2021; 64(3):571–80.
261. D'hooge R, Hellinckx T, van Laethem C, et. al. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2011; 25(4):349–59.
262. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125(2):177–88.
263. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44(8):968–83.
264. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5):1370–9.
265. Dierks. Gesundheitskompetenz in der Transition. In: Oldhafer M, Berlien H-P, editors. *Transitionsmedizin: Multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*. Stuttgart: Schattauer; 2016. p. 189–97.
266. Diker-Cohen T, Cochran E, Gordon P, et. al. Partial and generalized lipodystrophy: Comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(5):1802–10.
267. Dimeglio LA, Acerini CL, Codner E, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27(14):105–14.
268. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, et. al. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87(5):430–1.
269. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et. al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013; 56(4):758–62.
270. Doherty FM, Calam R, Sanders MR. Positive parenting program (triple P) for families of adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial of self-directed teen triple P. *J Pediatr Psychol* 2013; 38(8):846–58.
271. Doherty Y, Dovey-Pearce G. Understanding the developmental and psychological needs of young people with diabetes. *Pract Diabetes Int* 2005; 22(2):59–64.

272. Domhardt M, Schröder A, Geirhos A, et. al. Efficacy of digital health interventions in youth with chronic medical conditions: A meta-analysis. *Internet Interv* 2021; 24:100373.
273. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(3):163–70.
274. Donaghue KC, Craig ME, Chan AKF, et. al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(6):711–8.
275. Doolan A, Donaghue K, Fairchild J, et. al. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28(4):806–9.
276. Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J, et. al. Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 172:108643.
277. Dost A, Bechtold S, Fink K, et. al. 2017 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline: Impact on Prevalence of Arterial Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Dia Care* 2020; 43(6):1311–8.
278. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, et. al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: Contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2008; 31(4):720–5.
279. Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et. al. Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015; 84(3):190–8.
280. Dovc K, Macedoni M, Bratina N, et. al. Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: A randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2017; 60(11):2157–67.
281. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et. al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care* 2022; 45(Suppl 1):S208–S231.
282. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et. al. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Dia Care* 2022; 45(Suppl 1):S97–S112.
283. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, et. al. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2016; 16(8):77.
284. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et. al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141(4):375–80; discussion 380.
285. Drozd; Bollow, E.; Kapellen, T.; Meissner, T.; Holl, R.; Neu, A.; Lange, K. Entwicklung und aktueller Stand der Versorgungsstrukturen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes in Deutschland: Freier Vortrag D3 Jahrestagung JAPED 2021; 2021. Available from: https://ja-ped.de/wp-content/uploads/2021/06/JA-PED-2021_Abstracts-fuer-Homepage_FV-Diabetologie.pdf [cited 2022 Oct 13].
286. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et. al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr* 2015; 167(3):627–32.e1–4.
287. DuBose SN, Kanapka LG, Bradfield B, et. al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy, Nondiabetic Young Children. *J Endocr Soc* 2022; 6(6):bvac060.
288. DuBose SN, Li Z, Sherr JL, et. al. Effect of Exercise and Meals on Continuous Glucose Monitor Data in Healthy Individuals Without Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2021; 15(3):593–9.
289. Duca LM, Wang B, Rewers M, et. al. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes care* 2017; 40(9):1249–55.
290. Dujovne NV, Gazek NA, Lazzati JM, et. al. Variables predictivas de talla baja adulta en pacientes con hipotiroidismo adquirido grave de origen autoinmune. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(6):388–91.
291. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et. al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89(2):188–94.
292. Dybdal D, Tolstrup JS, Sildorf SM, et. al. Increasing risk of psychiatric morbidity after childhood onset type 1 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2018; 61(4):831–8.
293. Dyson P. Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence? *Diabetes Ther* 2015; 6(4):411–24.
294. Eckert. Welche Insulinpräparate verwendeten Menschen mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes aus Deutschland in den letzten 27 Jahren? Ein Beitrag des DPV-Registers zum 100. Jahrestag der Insulintherapie: Zur Veröffentlichung eingereicht; 2022.
295. Eckert A, Domhardt M, Reinauer C, et. al. Non-suicidal self-injury in adolescents and young adults with type 1 diabetes: Clinical characteristics from a German diabetes-patient registry (DPV). *Psychiatry Res* 2021; 297:113733.
296. Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M, et. al. Time in Range for Closed-Loop Systems versus Standard of Care during Physical Exercise in People with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(11).
297. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et. al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49(9):2002–9.
298. Edwards S, He X, Wang W, et. al. Use of Connected Pen as a Diagnostic Tool to Evaluate Missed Bolus Dosing Behavior in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(1):61–6.
299. Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, et. al. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008; 25(6):755–7.

300. Eilander MM, de Wit M, Rotteveel J, et. al. Disturbed eating behaviors in adolescents with type 1 diabetes. How to screen for yellow flags in clinical practice? *Pediatr Diabetes* 2017; 18(5):376–83.
301. Eilander MMA, Snoek FJ, Rotteveel J, et. al. Parental Diabetes Behaviors and Distress Are Related to Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Longitudinal Data from the DINO Study. *J Diabetes Res* 2017; 2017:1462064.
302. El Malahi A, van Elsen M, Charleer S, et. al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(2):e570–e581.
303. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et. al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Dia Care* 2011; 34(11):2347–52.
304. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51(4):546–53.
305. Ellard S, Lango Allen H, Franco E de, et. al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 2013; 56(9):1958–63.
306. Ellert U, Brettschneider A-K, Ravens-Sieber U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(7):798–806.
307. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et. al. Diabetes patient education: A meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004; 52(1):97–105.
308. Ells LJ, Mead E, Atkinson G, et. al. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6):CD011740.
309. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et. al. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2023. *Dia Care* 2023; 46(Suppl 1):S230–S253.
310. EISayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et. al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Dia Care* 2023; 46(Suppl 1):S19–S40.
311. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et. al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29(6):1300–6.
312. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, et. al. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: Glycaemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5):1013–20.
313. Eriksen TM, Gaulke A, Thingholm PR, et. al. Association of type 1 diabetes and school wellbeing: A population-based cohort study of 436,439 Danish schoolchildren. *Diabetologia* 2020; 63(11):2339–48.
314. Ernst; Bomba, Franziska. Fit für den Wechsel: Erwachsenwerden mit chronischer Krankheit: Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche ModuS; 2016. Available from: https://www.pabst-publishers.com/fileadmin/user_upload/_modus_9783899678987/modus_9783958530768.pdf [cited 2022 Sep 26].
315. European Medicines Agency (EMA). Outcome of review of new safety data on insulin glargine; 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC5 [cited 2022 Oct 9].
316. Evans M, Welsh Z, Ells S, et. al. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Glycaemic Control as Measured by HbA1c: A Meta-analysis of Clinical Trials and Real-World Observational Studies. *Diabetes Ther* 2020; 11(1):83–95.
317. Evans-Atkinson T, Fung A, Antunes Silvestre A, et. al. Evaluation of a Province-Wide Type 1 Diabetes Care Plan for Children in the School Setting. *Canadian Journal of Diabetes* 2021; 45(1):15–21.
318. Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G. Type 2 diabetes in children. *BMJ* 2001; 322(7283):377–8.
319. Farahani F, Ahn J, Nakonezny PA, et. al. Postoperative Outcomes in Diabetic Pediatric Orthopaedic Surgery Patients: A National Database Study. *J Pediatr Orthop* 2021; 41(8):e664–e670.
320. Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabet Med* 2011; 28(8):1001–4.
321. Fegan-Bohm K, Minard CG, Anderson BJ, et. al. Diabetes distress and HbA1c in racially/ethnically and socioeconomically diverse youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1362–9.
322. Feigerlová E, Oussalah A, Zuily S, et. al. E-health education interventions on HbA1c in patients with type 1 diabetes on intensive insulin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(6):e3313.
323. Felber J, Aust D, Baas S, et. al. Ergebnisse einer S2k-Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gemeinsam mit der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft (DZG) zur Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *Z Gastroenterol* 2014; 52(7):711–43.
324. Felber J, Bläker H, Fischbach W, et. al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS). *Z Gastroenterol* 2022; 60(5):790–856.
325. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et. al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55(10):2631–5.
326. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, et. al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care* 2005; 28(6):1431–7.
327. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, et. al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):461–9.

328. Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, et. al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1283–97.
329. Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, et. al. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: An approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(3):142–9.
330. Fischer; Diefenbach, C.; Eichinger, M.; Urschitz, M. S. Machbarkeitsstudie zur Schulgesundheitsfachkraft. Abschlussbericht: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) Abteilung für Pädiatrische Epidemiologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2021. Available from: https://leb.bildung-rp.de/fileadmin/user_upload/leb.bildung-rp.de/Sonstiges/Abschlussbericht_ikidS_Schulgesundheitsfachkraefte.pdf [cited 2022 Sep 30].
331. Fischer KI, Barthel D, Otto C, et. al. Minimal Associations Between Clinical Data and Children's Self-Reported Health-Related Quality of Life in Children With Chronic Conditions-A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr* 2019; 7:17.
332. Fischer KI, Fischer FH, Barthel D, et. al. Trajectories of Health-Related Quality of Life and HbA1c Values of Children and Adolescents With Diabetes Mellitus Type 1 Over 6 Months: A Longitudinal Observational Study. *Front Pediatr* 2019; 7:566.
333. Flanagan SE, Mackay DJG, Greeley SAW, et. al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects: Expanding the clinical phenotype. *Diabetologia* 2013; 56(1):218–21.
334. Flanagan SE, Patch A-M, Mackay DJG, et. al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56(7):1930–7.
335. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: Towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(7):394–406.
336. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, et. al. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes care* 2020; 43(1):250–60.
337. Flitner. Problemfelder der Inklusion in Europa: Qualifikationen, Ressourcen und Kooperation in den Schulen. In: Flitner E, Ostkämper F, Scheid C, Wertgen A, editors. *Chronisch kranke Kinder in der Schule*. Stuttgart: Kohlhammer; 2014. p. 111–21 [Schulpädagogik].
338. Florwick A, Dharmaraj T, Jurgens J, et. al. LMNA Sequences of 60,706 Unrelated Individuals Reveal 132 Novel Missense Variants in A-Type Lamins and Suggest a Link between Variant p.G602S and Type 2 Diabetes. *Front Genet* 2017; 8:79.
339. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et. al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3).
340. Fonda SJ, Graham C, Munakata J, et. al. The Cost-Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(4):898–904.
341. FORD ES, COWIE CC, LI C, et. al. Iron-deficiency anemia, non-iron-deficiency anemia and HbA1c among adults in the US. *J Diabetes* 2011; 3(1):67–73.
342. Forsander G, Bøgelund M, Haas J, et. al. Adolescent life with diabetes-Gender matters for level of distress. Experiences from the national TODS study. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):651–9.
343. Forsander G, Persson B, Sundelin J, et. al. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998; 87(8):857–64.
344. Franceschi R, Mozzillo E, Di Candia F, et. al. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2022; 59(3):293–308.
345. Franco E de, Flanagan SE, Houghton JAL, et. al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: An international cohort study. *Lancet* 2015; 386(9997):957–63.
346. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69(1):87–90.
347. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, et. al. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(12):1332–8.
348. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et. al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117(10):1659–79.
349. Freckleton E, Sharpe L, Mullan B. The relationship between maternal fear of hypoglycaemia and adherence in children with type-1 diabetes. *Int J Behav Med* 2014; 21(5):804–10.
350. Fremont ER, Miller VA. Perspectives on Remote Glucose Monitoring in Youth With Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol* 2021; 46(10):1276–85.
351. Fried L, Chetty T, Cross D, et. al. The Challenges of Being Physically Active: A Qualitative Study of Young People With Type 1 Diabetes and Their Parents. *Canadian Journal of Diabetes* 2021; 45(5):421–7.
352. Frielitz F-S, Dördelmann J, Lemke S, et. al. Assessing the benefits and challenges of video consultations for the treatment of children with type 1 diabetes - A qualitative study among diabetes professionals. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129(11):831–6.
353. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, et. al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: A population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr* 2013; 163(5):1484-8.e1.

354. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et. al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child* 2014; 99(8):738–43.
355. Frohock AM. The role of a specialist paediatric diabetes dietitian in the children's diabetes multidisciplinary team. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2021; 31(4):141–5.
356. Fumanelli J, Franceschi R, Bonani M, et. al. Treatment of hypoglycemia during prolonged physical activity in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed* 2020; 91(4):e2020103.
357. Funnell MM, Anderson RM. Empowerment and Self-Management of Diabetes. *Clin Diabetes* 2004; 22(3):123–7.
358. Furuya A, Suzuki S, Koga M, et. al. HbA1c can be a useful glycemic control marker for patients with neonatal diabetes mellitus older than 20 weeks of age. *Clin Chim Acta* 2014; 436:93–6.
359. Gage H, Hampson S, Skinner TC, et. al. Educational and psychosocial programmes for adolescents with diabetes: Approaches, outcomes and cost-effectiveness. *Patient Educ Couns* 2004; 53(3):333–46.
360. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et. al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: Long-term follow-up. *Diabet Med* 2017; 34(1):56–63.
361. Galler A, Bollow E, Meusers M, et. al. Comparison of glycemic and metabolic control in youth with type 1 diabetes with and without antipsychotic medication: Analysis from the nationwide German/Austrian Diabetes Survey (DPV). *Diabetes care* 2015; 38(6):1051–7.
362. Galler A, Hilgard D, Bollow E, et. al. Psychological care in children and adolescents with type 1 diabetes in a real-world setting and associations with metabolic control. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(6):1050–8.
363. Galler A, Tittel SR, Baumeister H, et. al. Worse glycemic control, higher rates of diabetic ketoacidosis, and more hospitalizations in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes and anxiety disorders. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(3):519–28.
364. Gandrud L, Altan A, Buzinec P, et. al. Intensive remote monitoring versus conventional care in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2018.
365. Garcin L, Mericq V, Fauret-Amsellem A-L, et. al. Neonatal diabetes due to potassium channel mutation: Response to sulfonylurea according to the genotype. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(6):932–41.
366. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, et. al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9(4):589–96.
367. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, et. al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(11):2493–510.
368. Garg SK, Wernicke-Panten K, Rojeski M, et. al. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(9):516–26.
369. Garg SK, Wernicke-Panten K, Wardecki M, et. al. Efficacy and Safety of Insulin Aspart Biosimilar SAR341402 Versus Originator Insulin Aspart in People with Diabetes Treated for 26 Weeks with Multiple Daily Injections in Combination with Insulin Glargine: A Randomized Open-Label Trial (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(2):85–95.
370. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et. al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes care* 2008; 31(9):1892–7.
371. Gayes LA, Steele RG. A meta-analysis of motivational interviewing interventions for pediatric health behavior change. *J Consult Clin Psychol* 2014; 82(3):521–35.
372. Gehr B, Holder M. Spectrum Curriculum: Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ-1-Diabetes : Erwachsene, Eltern mit Kindern, Jugendliche. 2., aktualisierte Auflage. Mainz: Verlag Kirchheim + Co. GmbH; 2017.
373. Geirhos A, Domhardt M, Lunkenheimer F, et. al. Feasibility and potential efficacy of a guided internet- and mobile-based CBT for adolescents and young adults with chronic medical conditions and comorbid depression or anxiety symptoms (youthCOACHCD): A randomized controlled pilot trial. *BMC Pediatr* 2022; 22(1):69.
374. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 21. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 7 (DMP Diabetes mellitus Typ 1) und der Anlage 8 (DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation); 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6304/2020-01-16_DMP-A-RL_Aenderung-Anlage-7-8-DMP-Diabetes-mellitus_Servicedokument.pdf [cited 2022 Sep 25].
375. Gendiagnostikgesetz – GenDG. Gendiagnostikgesetz vom 31.Juli 2009. (BGBl. I S. 2529, 3672), das durch Artikel 2 Absatz 31 u. Artikel 4 Absatz 18 des Gesetzes vom 7.August 2013 (BGBl. I S. 3154) geändert worden ist; 2009.
376. Gerstl E-M, Rabl W, Rosenbauer J, et. al. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: Combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr* 2008; 167(4):447–53.
377. Gesellschaft für Transitionsmedizin (GfTM). S3-Leitlinie Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin; 2021. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/186-001.html> [cited 2022 Oct 2].
378. Ghetli S, Kuppermann N, Rewers A, et. al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2020; 43(11):2768–75.
379. Gibbings NK, Kurdyak PA, Colton PA, et. al. Diabetic Ketoacidosis and Mortality in People With Type 1 Diabetes and Eating Disorders. *Diabetes care* 2021; 44(8):1783–7.

380. Gilbertson HR, Reed K, Clark S, et. al. An audit of the dietary intake of Australian children with type 1 diabetes. *Nutr Diabetes* 2018; 8(1):10.
381. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et. al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344(4):264–9.
382. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et. al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(7):835–56.
383. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, et. al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(2):75–80.
384. Goethals ER, Oris L, Soenens B, et. al. Parenting and Treatment Adherence in Type 1 Diabetes Throughout Adolescence and Emerging Adulthood. *J Pediatr Psychol* 2017; 42(9):922–32.
385. Gong M, Simaite D, Kühnen P, et. al. Two novel GATA6 mutations cause childhood-onset diabetes mellitus, pancreas malformation and congenital heart disease. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(4):250–6.
386. Goueslard K, Petit J-M, Cottenet J, et. al. Increased Risk of Rehospitalization for Acute Diabetes Complications and Suicide Attempts in Patients With Type 1 Diabetes and Comorbid Schizophrenia. *Diabetes care* 2018; 41(11):2316–21.
387. Goyal S, Nunn CA, Rotondi M, et. al. A Mobile App for the Self-Management of Type 1 Diabetes Among Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017; 5(6):e82.
388. Grabert M, Schweiggert F, Holl RW. A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69(2):115–21.
389. Graf S, Poeppelman RS, McVean J, et. al. An unusual presentation of primary adrenal insufficiency with new onset type 1 diabetes: Case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022; 35(4):531–4.
390. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et. al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(21):2585–90.
391. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et. al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(3):206–13.
392. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1188–211.
393. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et. al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31(1):41–8.
394. Greenbaum C, VanBuecken D, Lord S. Disease-Modifying Therapies in Type 1 Diabetes: A Look into the Future of Diabetes Practice. *Drugs* 2019; 79(1):43–61.
395. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, et. al. A Systematic Review of Reviews Evaluating Technology-Enabled Diabetes Self-Management Education and Support. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(5):1015–27.
396. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et. al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: A modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(10):741–60.
397. Grey M, Boland EA, Davidson M, et. al. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000; 137(1):107–13.
398. Grey M, Whittemore R, Jeon S, et. al. Internet psycho-education programs improve outcomes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36(9):2475–82.
399. Groop P-H, Dandona P, Phillip M, et. al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: Post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020; 8(10):845–54.
400. Gruhn MA, Lord JH, Jaser SS. Collaborative and Overinvolved Parenting Differentially Predict Outcomes in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Health Psychol* 2016.
401. Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A, et. al. Entities and frequency of neonatal diabetes: Data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med* 2010; 27(6):709–12.
402. Gupta N, Asi N, Farah W, et. al. Clinical Features and Management of Non-HIV-Related Lipodystrophy in Children: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2):363–74.
403. Gurunathan U, Prasad HK, White S, et. al. Care of children with type 1 diabetes mellitus in school - An interventional study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34(2):195–200.
404. Gutzweiler R, Neese M, Reichert D, et. al. Evaluation eines Pilotprojekts zur strukturierten Fortbildung pädagogischer Fach- und Lehrkräfte im Umgang mit Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Rheinland-Pfalz. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(02):124–31.
405. Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et. al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002; 49(5):531–7.
406. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et. al. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes care* 2014; 37 Suppl 1:S144–53.
407. Habeb AM, Deeb A, Johnson M, et. al. Liver disease and other comorbidities in Wolcott-Rallison syndrome: Different phenotype and variable associations in a large cohort. *Horm Res Paediatr* 2015; 83(3):190–7.

408. Hackl L, Bonfig W, Bechtold-Dalla Pozza S, et. al. Size matters: Influence of center size on quality of diabetes control in children and adolescents with type 1 diabetes-A longitudinal analysis of the DPV cohort. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(1):64–72.
409. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6451):1035–8.
410. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et. al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: A randomized controlled trial. *Dia Care* 2003; 26(1):138–43.
411. Hammersen J, Tittel SR, Warncke K, et. al. Previous diabetic ketoacidosis as a risk factor for recurrence in a large prospective contemporary pediatric cohort: Results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(3):455–62.
412. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et. al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 2011; 54(8):1977–84.
413. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, et. al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: A systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5(10):1–79.
414. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden--a 2-year paediatric population study. *Diabet Med* 2007; 24(10):1080–5.
415. Hanberger L, Ludvigsson J, Nordfeldt S. Use of a web 2.0 portal to improve education and communication in young patients with families: Randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2013; 15(8):e175.
416. Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: Lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1353:113–37.
417. Hannonen R, Eklund K, Tolvanen A, et. al. Psychological distress of children with early-onset type 1 diabetes and their mothers' well-being. *Acta Paediatr* 2015; 104(11):1144–9.
418. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et. al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: A population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes care* 2006; 29(11):2452–6.
419. Hansson T, Dahlbom I, Tuvemo T, et. al. Silent coeliac disease is over-represented in children with type 1 diabetes and their siblings. *Acta Paediatr* 2015; 104(2):185–91.
420. Hart M, Pursey K, Smart C. Low carbohydrate diets in eating disorders and type 1 diabetes. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2021; 26(3):643–55.
421. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6):352–60.
422. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:47–63.
423. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, et. al. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: A population-based study. *Diabet Med* 2010; 27(1):72–8.
424. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Rokne B, et. al. Perceived family burden and emotional distress: Similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(2):107–14.
425. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Rokne B, et. al. Psychosocial family factors and glycemic control among children aged 1-15 years with type 1 diabetes: A population-based survey. *BMC Pediatr* 2011; 11:118.
426. Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(8):639–42.
427. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et. al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes care* 2019; 42(9):1630–6.
428. He J, Ryder AG, Li S, et. al. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018; 9(6):1342–53.
429. Hecker W, Grabert M, Holl RW. Quality of paediatric IDDM care in Germany: A multicentre analysis. *German Paediatric Diabetology Group. J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(1):31–8.
430. Heikkilä A, Ilanne-Parikka P, Koivisto V, et. al. Teamwork between the clinics and the families improves the care of children and adolescents with diabetes. *Acta Paediatr* 2021; 110(3):993–4.
431. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et. al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): A multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; 391(10128):1367–77.
432. Heinemann L, Schnell O, Gehr B, et. al. Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16(3):587–95.
433. Heinrich M, Boß K, Wendenburg J, et. al. Unzureichende Versorgung gefährdet Inklusion von Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019; 14(05):380–7.
434. Hekkala AM, Ilonen J, Toppari J, et. al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2):314–9.

435. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, et. al. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? *Diabetes care* 2006; 29(5):982–7.
436. Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et. al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia* 2015; 58(8):1787–96.
437. Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(4):CD013498.
438. Hermann JM, Hammes H-P, Rami-Merhar B, et. al. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: A German/Austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS ONE* 2014; 9(3):e91137.
439. Hermann JM, Meusers M, Bachran R, et. al. Self-reported regular alcohol consumption in adolescents and emerging adults with type 1 diabetes: A neglected risk factor for diabetic ketoacidosis? Multicenter analysis of 29 630 patients from the DPV registry. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(8):817–23.
440. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et. al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7):603–13.
441. Herrero P, Alalitei A, Reddy M, et. al. Robust Determination of the Optimal Continuous Glucose Monitoring Length of Intervention to Evaluate Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(4):314–9.
442. Herskin CW, Olsen BS, Madsen M, et. al. Screening for retinopathy in children with type 1 diabetes in Denmark. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(1):106–11.
443. Heyman E, Toutain C, Delamarche P, et. al. Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci* 2007; 19(4):408–19.
444. Hieftje K, Edelman EJ, Camenga DR, et. al. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2013; 167(6):574–80.
445. Hiermann P, Wendenburg J, von Sengbusch S, et. al. Wer schult die Betreuungspersonen von Kindern mit Typ-1-Diabetes in Kindertagesstätte und Schule und wer finanziert diese Schulungen?: Ergebnisse und eine Stellungnahme zur Situation in Deutschland. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2016; 11(05):350–6.
446. Hilgard D, Konrad K, Meusers M, et. al. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and type 1 diabetes in children and adolescents: Analysis based on the multicentre DPV registry. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(8):706–13.
447. Hill RM, Gallagher KAS, Eshtehardi SS, et. al. Suicide Risk in Youth and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Review of the Literature and Clinical Recommendations for Prevention. *Curr Diab Rep* 2021; 21(12):51.
448. Hilliard ME, Herzer M, Dolan LM, et. al. Psychological screening in adolescents with type 1 diabetes predicts outcomes one year later. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(1):39–44.
449. Hilliard ME, Powell PW, Anderson BJ. Evidence-based behavioral interventions to promote diabetes management in children, adolescents, and families. *Am Psychol* 2016; 71(7):590–601.
450. Hippich M, Beyerlein A, Hagopian WA, et. al. Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families. *Diabetes* 2019; 68(4):847–57.
451. Hoey H. Psychosocial factors are associated with metabolic control in adolescents: Research from the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 13:9–14.
452. Hoffmann VS, Weiß A, Winkler C, et. al. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med* 2019; 17(1):125.
453. Holder. Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen: Stoffwechselkontrolle und Folgeerkrankungen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, editors. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Second edition. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. p. 183–96[Springer Reference Medizin Ser].
454. Holder M, Ehehalt S. Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1227–31.
455. Holl R, Prinz N. Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes - aktuelle Situation und Veränderungen der letzten 24 Jahre: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020; 2020.
456. Holl RW, Lang GE, Grabert M, et. al. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: Effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998; 132(5):790–4.
457. Holl RW, Wolf A, Heinze E, et. al. Nicht-immunologisch bedingte Formen des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145:159–76.
458. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et. al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89.
459. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4):984–92.
460. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et. al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2021; 64(12):2609–52.
461. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, et. al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Adolesc Health* 2014; 55(4):498–504.
462. Hood KK, Iturralde E, Rausch J, et. al. Preventing Diabetes Distress in Adolescents With Type 1 Diabetes: Results 1 Year After Participation in the STePS Program. *Diabetes care* 2018; 41(8):1623–30.

463. Hood KK, Rausch JR, Dolan LM. Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: Rates, magnitude, and moderators of change. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(8):718–23.
464. Horacek U, Ellsäßer G. Gesundheitsbedarfe von Kita-Kindern: Vorsorge, Fürsorge, Versorgung. Plädoyer der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin für den Einsatz von Kindergesundheitsfachkräften – „school-nurses“ in Kitas. *Kinderärztliche Praxis* 2019; 90(1):24–9.
465. Hsieh Y-T, Hsieh M-C. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: An 8-year prospective cohort study. *Clin Exp Ophthalmol* 2020; 48(4):470–6.
466. Huang-Doran I, Kinzer AB, Jimenez-Linan M, et. al. Ovarian Hyperandrogenism and Response to Gonadotropin-releasing Hormone Analogues in Primary Severe Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8):2367–83.
467. Hughes JW, Riddlesworth TD, Dimeglio LA, et. al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12):4931–7.
468. Hummel S, Carl J, Friedl N, et. al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023; 66(9):1633–42.
469. Huo L, Harding JL, Peeters A, et. al. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: A national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia* 2016; 59(6):1177–85.
470. Huopio H, Miettinen PJ, Ilonen J, et. al. Clinical, Genetic, and Biochemical Characteristics of Early-Onset Diabetes in the Finnish Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(8):3018–26.
471. Hürter P, Schütz W von, Lange K. Kinder und Jugendliche mit Diabetes: Medizinischer und psychologischer Ratgeber für Eltern. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin: Springer; 2016. Available from: <http://www.springer.com/>.
472. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et. al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(1):141–56.
473. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et. al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1):136–60.
474. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378(12):1132–41.
475. Hutchins J, Barajas RA, Hale D, et. al. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):674–7.
476. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et. al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy--a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17(7):495–506.
477. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et. al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med* 2016; 374(2):113–23.
478. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et. al. Comparison of Surgical and Medical Therapy for Type 2 Diabetes in Severely Obese Adolescents. *JAMA Pediatr* 2018; 172(5):452–60.
479. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et. al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Dia Care* 2015; 38(10):1964–74.
480. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022; 2022. Available from: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>.
481. Isganaitis E, Raghinaru D, Ambler-Osborn L, et. al. Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Adolescents and Young Adults: Outcomes from the International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(5):342–9.
482. Jabbour G. Vigorous Physical Activity Is Associated With Better Glycated Hemoglobin and Lower Fear of Hypoglycemia Scores in Youth With Type 1 Diabetes: A 2-Year Follow-Up Study. *Front Physiol* 2020; 11:548417.
483. Jabbour G, Henderson M, Mathieu M-E. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2016; 40(2):170–2.
484. Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL, et. al. Diabetes care in the school setting: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2015; 38(10):1958–63.
485. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, et. al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022; 386(20):1877–88.
486. Jacobsen LM, Vehik K, Veijola R, et. al. Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study. *Dia Care* 2022; 45(3):624–33.
487. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et. al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1842–52.
488. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et. al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Dia Care* 2017; 40(9):1226–32.
489. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, et. al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(4):680–9.
490. Jansen MAE, Kieft-de Jong JC, Gaillard R, et. al. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: The Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(5):913-20.e5.
491. Jaser SS, Lord JH, Savin K, et. al. Developing and Testing an Intervention to Reduce Distress in Mothers of Adolescents with Type 1 Diabetes. *Clin Pract Pediatr Psychol* 2018; 6(1):19–30.

492. Jefferies C, Rhodes E, Rachmiel M, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:227–36.
493. Jefferson IG, Swift PGF, Skinner TC, et. al. Diabetes services in the UK: Third national survey confirms continuing deficiencies. *Arch Dis Child* 2003; 88(1):53–6.
494. Jensen ET, Rigdon J, Rezaei KA, et. al. Prevalence, Progression, and Modifiable Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Youth and Young Adults With Youth-Onset Type 1 and Type 2 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Dia Care* 2023; 46(6):1252–60.
495. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, et. al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2017; 60(4):625–35.
496. Johansson S, Irgens H, Chudasama KK, et. al. Exome sequencing and genetic testing for MODY. *PLoS ONE* 2012; 7(5):e38050.
497. Johnson MB, Franco E de, Greeley SAW, et. al. Trisomy 21 Is a Cause of Permanent Neonatal Diabetes That Is Autoimmune but Not HLA Associated. *Diabetes* 2019; 68(7):1528–35.
498. Johnson MB, Franco E de, Lango Allen H, et. al. Recessively Inherited LRBA Mutations Cause Autoimmunity Presenting as Neonatal Diabetes. *Diabetes* 2017; 66(8):2316–22.
499. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10):862–72.
500. Johnson MB, Patel KA, Franco E de, et. al. Type 1 diabetes can present before the age of 6 months and is characterised by autoimmunity and rapid loss of beta cells. *Diabetologia* 2020; 63(12):2605–15.
501. Johnson SR, Carter HE, Leo P, et. al. Cost-effectiveness Analysis of Routine Screening Using Massively Parallel Sequencing for Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Pediatric Diabetes Cohort: Reduced Health System Costs and Improved Patient Quality of Life. *Dia Care* 2019; 42(1):69–76.
502. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, et. al. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med* 2013; 30(9):1126–31.
503. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et. al. Thyroid and Islet Autoantibodies Predict Autoimmune Thyroid Disease at Type 1 Diabetes Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(4):1277–85.
504. Jortberg BT, Fleming MO. Registered dietitian nutritionists bring value to emerging health care delivery models. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114(12):2017–22.
505. Kacheva S, Karges B, Göller K, et. al. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123(5):165–72.
506. Kaiserman KB, Christiansen M, Bhavsar S, et. al. Reduction in Postprandial Peak Glucose With Increased Technosphere Insulin Dosage. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 19322968221110622.
507. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, et. al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev* 2015; 14(9):781–97.
508. Kamrath C, Rosenbauer J, Eckert AJ, et. al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic in Germany: Results From the DPV Registry. *Diabetes care* 2022; 45(8):1762–71.
509. Kamrath C, Rosenbauer J, Tittel SR, et. al. Frequency of Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes in Children, Adolescents, and Young Adults During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Germany. *Dia Care* 2021; 44(7):1540–6.
510. Kamrath C, Tittel SR, Dunstheimer D, et. al. Early vs late histological confirmation of coeliac disease in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2022; 65(7):1108–18.
511. Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, et. al. Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: Results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(1):17–25.
512. Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, et. al. Extended Use of the Control-IQ Closed-Loop Control System in Children With Type 1 Diabetes. *Dia Care* 2021; 44(2):473–8.
513. Kapadia C, Zeitler P. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of Type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012(1):31.
514. Kapellen T, Vogel C, Telleis D, et. al. Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) with 2 different regimens regarding fluid substitution and insulin dosage (0.025 vs. 0.1 units/kg/h). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(5):273–6.
515. Kapellen TM, Heidtmann B, Lilienthal E, et. al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Neonates and Infants Below 1 Year: Analysis of Initial Bolus and Basal Rate Based on the Experiences from the German Working Group for Pediatric Pump Treatment. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(12):872–9.
516. Kapellen TM, Reimann R, Kiess W, et. al. Prevalence of medically treated children with ADHD and type 1 diabetes in Germany - Analysis of two representative databases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(11):1293–7.
517. Karachaliou F, Skarakis N, Bountouvi E, et. al. Evolution of Hashimoto thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(12):1525–31.
518. Karges B, Muche R, Knerr I, et. al. Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5):1647–52.
519. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus P-M, et. al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3):341–50.

520. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et. al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: A trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 2014; 11(10):e1001742.
521. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et. al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes: 1358-1366. *JAMA* 2017; 318(14):1358–66.
522. Karges B, Tittel SR, Bey A, et. al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: A population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(5):314–23.
523. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, et. al. The Effect of Anemia and the Goal of Optimal HbA1c Control in Diabetes and Non-Diabetes. *Cureus* 2020; 12(6):e8431.
524. Katz ML, Volkening LK, Butler DA, et. al. Family-based psychoeducation and Care Ambassador intervention to improve glycemic control in youth with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(2):142–50.
525. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, et. al. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86(3):204–5.
526. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et. al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020; 382(22):2117–28.
527. Kempf K, Rathmann W, Herder C. Impaired glucose regulation and type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(6):427–37.
528. Kersting M, Kalhoff H, Lücke T. Von Nährstoffen zu Lebensmitteln und Mahlzeiten: Das Konzept der Optimalen Mischkost für Kinder und Jugendliche in Deutschland. *Aktuel Ernährungsmed* 2017; 42(04):304–15.
529. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, et. al. Diabetic Ketoacidosis Severity at Diagnosis and Glycaemic Control in the First Year of Childhood Onset Type 1 Diabetes-A Longitudinal Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 15(1):26.
530. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020; 98(4S):S1-S115.
531. Kiess W, Böttner A, Raile K, et. al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: A review from a European perspective. *Horm Res* 2003; 59 Suppl 1:77–84.
532. King BR, Howard NJ, Verge CF, et. al. A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(8):647–51.
533. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et. al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: Results from the TODAY study. *Dia Care* 2010; 33(9):1970–5.
534. Klingensmith GJ, Pyle L, Nadeau KJ, et. al. Pregnancy Outcomes in Youth With Type 2 Diabetes: The TODAY Study Experience. *Dia Care* 2016; 39(1):122–9.
535. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et. al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4):961–7.
536. Knerr I, Dost A, Lepler R, et. al. Tracking and prediction of arterial blood pressure from childhood to young adulthood in 868 patients with type 1 diabetes: A multicenter longitudinal survey in Germany and Austria. *Diabetes care* 2008; 31(4):726–7.
537. Kobos E, Imiela J, Kryczka T, et. al. Actual and perceived knowledge of type 1 diabetes mellitus among school nurses. *Nurse Educ Today* 2020; 87:104304.
538. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et. al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: Data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(5):343–50.
539. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et. al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes care* 2013; 36(4):879–86.
540. Kordonouri O, Biester T, Weidemann J, et. al. Lipoatrophy in children, adolescents and adults with insulin pump treatment: Is there a beneficial effect of insulin glulisine? *Pediatr Diabetes* 2020; 21(7):1285–91.
541. Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R. GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(1):31–3.
542. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, et. al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(6):518–21.
543. Kordonouri O, Lange K, Biester T, et. al. Determinants of glycaemic outcome in the current practice of care for young people up to 21 years old with type 1 diabetes under real-life conditions. *Diabet Med* 2020; 37(5):797–804.
544. Korhonen T, Huttunen JK, Aro A, et. al. A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin-dependent diabetes. *Diabetes care* 1983; 6(3):256–61.
545. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, et. al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: The findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol* 2018; 192(3):251–8.
546. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et. al. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia* 2021; 64(10):2247–57.

547. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et. al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: The TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58(5):980–7.
548. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et. al. Psychosocial Factors and Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129(S 01):S91-S105.
549. Kuppermann N, Ghatti S, Schunk JE, et. al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* 2018; 378(24):2275–87.
550. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, et. al. Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(6):2216–28.
551. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323(23):2388–96.
552. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:193–204.
553. Laffel LMB, Vangsness L, Connell A, et. al. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 142(4):409–16.
554. Laffel LMB, Wentzell K, Loughlin C, et. al. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: A randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006; 23(3):278–84.
555. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(10):858–64.
556. Lampert T, Kuntz B. Auswirkungen von Armut auf den Gesundheitszustand und das Gesundheitsverhalten von Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse aus KiGGS Welle 2. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62(10):1263–74.
557. Landers SE, Friedrich EA, Jawad AF, et. al. Examining the interaction of parental involvement and parenting style in predicting adherence in youth with type 1 diabetes. *Fam Syst Health* 2016; 34(1):41–50.
558. Landmeier KA, Lanning M, Carmody D, et. al. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(7):518–23.
559. Landolt MA, Ribi K, Laimbacher J, et. al. Posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2002; 27(7):647–52.
560. Lange K, Biester S, Holl R, et. al. Diabetes bei Jugendlichen: Ein Behandlungs- und Schulungsprogramm ; Heft 1-4. 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Mainz: Kirchheim; 2017.
561. Lange K, Biester T, Buchal G, et. al. Evaluation of the SPECTRUM training program for real-time continuous glucose monitoring: a multicenter prospective study in parents of 60 young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(Suppl. 1):100.
562. Lange K, Hildebrandt S, Danne T. Diabetesversorgung in der Pädiatrie - Leitlinien und Realität. Ergebnisse zweier bundesweiter Umfragen von 1998 und 2003. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(30):A-2121-26.
563. Lange K, Hürter P. Effekte einer strukturierten Diabetesschulung für Jugendliche auf Stoffwechsel, Wissen, Wohlbefinden und Selbständigkeit - Ergebnisse einer multizentrischen Studie. *Diabet Stoffw* 1998; 7(Suppl. 1):62.
564. Lange K, Kinderling S, Hürter P. Eine multizentrische Studie zur Prozess- und Ergebnisqualität eines strukturierten Schulungsprogramms. *Diabet Stoffw* 2001; 10:59–65.
565. Lange K, Kinderling S, Hürter P. Eine multizentrische Studie zur Prozess- und Ergebnisqualität eines strukturierten Schulungsprogramms. *Diabet Stoffw* 2001; 10:59–65.
566. Lange K, Kleine T, Danne T. Development and evaluation of an educational program for parents of newly diagnosed children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(Suppl. 5):42.
567. Lange K, Kleine T, Danne T. Initialschulung für Eltern von Kindern mit Diabetes: Aufwand und Effekte bei Kindern und Eltern. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136(21):1106–10.
568. Lange K, Klotmann S, Saßmann H, et. al. A pediatric diabetes toolbox for creating centres of reference. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 Suppl 16(Suppl 16):49–61.
569. Lange K, Lösch-Binder M, Remus K, et. al. Diabetes- Buch für Kinder: Diabetes bei Kindern: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm. 6. aktualisierte Auflage 2020. Mainz: Kirchheim + Co; 2020.
570. Lange K, Schütz W von, Neu A, et. al. Diabetesschulung. Schulungsprogramme und Curricula für Kinder, Jugendliche mit Typ 1 Diabetes, deren Eltern und andere Betreuer. Lengerich: Pabst; 2014.
571. Lange K, Stachow U, Kurzinsky R, et. al. Pädiatrische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes. Eine bundesweite Umfrage der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie in der Deutschen Diabetes-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. *Diabet Stoffw* 2002; 11(1):14–22.
572. Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et. al. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: Prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994; 83(1):72–7.
573. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, et. al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(9):684–7.
574. Lanning MS, Carmody D, Szczerbiński Ł, et. al. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated KCNJ11-neonatal diabetes: Mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(3):393–7.

575. Lanzinger S, Welters A, Thon A, et. al. Comparing clinical characteristics of pediatric patients with pancreatic diabetes to patients with type 1 diabetes: A matched case-control study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(7):955–63.
576. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et. al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 2):354–9.
577. Lašaitė L, Dobrovolskienė R, Danytė E, et. al. Diabetes distress in males and females with type 1 diabetes in adolescence and emerging adulthood. *J Diabetes Complications* 2016; 30(8):1500–5.
578. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et. al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA* 2021; 326(8):717–27.
579. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, et. al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 117(4):1348–58.
580. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et. al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3(2):76–94.
581. Le Bourgeois F, Beltrand J, Baz B, et. al. Long-term Metabolic and Socioeducational Outcomes of Transient Neonatal Diabetes: A Longitudinal and Cross-sectional Study. *Dia Care* 2020; 43(6):1191–9.
582. Lee HL, Waldman MA, Auh S, et. al. Effects of metreleptin on proteinuria in patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(9):4169–77.
583. Lehmkuhl HD, Storch EA, Cammarata C, et. al. Telehealth behavior therapy for the management of type 1 diabetes in adolescents. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(1):199–208.
584. Lennerz BS, Barton A, Bernstein RK, et. al. Management of Type 1 Diabetes With a Very Low-Carbohydrate Diet. *Pediatrics* 2018; 141(6).
585. Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, et. al. Carbohydrate restriction for diabetes: Rediscovering centuries-old wisdom. *J Clin Invest* 2021; 131(1).
586. Levene LS, McNally PG, Fraser RC, et. al. What characteristics are associated with screening positive for microalbuminuria in patients with diabetes in the community? *Pract Diabet Int* 2004; 21:287–92.
587. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(3):320–9.
588. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3:B75–80.
589. Libman IM, Miller KM, Dimeglio LA, et. al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(21):2241–50.
590. Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, et. al. Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Suppl 4:46–50.
591. Lin A, Northam EA, Rankins D, et. al. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(4):235–43.
592. Lin A, Northam EA, Werther GA, et. al. Risk factors for decline in IQ in youth with type 1 diabetes over the 12 years from diagnosis/illness onset. *Diabetes care* 2015; 38(2):236–42.
593. Lin R, Brown F, James S, et. al. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2021; 38(5):e14528.
594. Lin T, Gubitosi-Klug RA, Channa R, et. al. Pediatric Diabetic Retinopathy: Updates in Prevalence, Risk Factors, Screening, and Management. *Curr Diab Rep* 2021; 21(12):56.
595. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, et. al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019; 366:l4894.
596. Lindström C, Aman J, Norberg AL. Parental burnout in relation to sociodemographic, psychosocial and personality factors as well as disease duration and glycaemic control in children with Type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2011; 100(7):1011–7.
597. Littmann K, Wodaje T, Alvarsson M, et. al. The Association of Lipoprotein(a) Plasma Levels With Prevalence of Cardiovascular Disease and Metabolic Control Status in Patients With Type 1 Diabetes. *Dia Care* 2020; 43(8):1851–8.
598. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et. al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(1):4–11.
599. Liu M, Zhou Z, Yan J, et. al. A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord* 2016; 16(1):67.
600. Liu W, Yang X-J. The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2016; 2016(4):3854071.
601. Liu Y-S, Chen C-N, Chen Z-G, et. al. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; 36(6):e3334.
602. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et. al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015; 313(1):37–44.
603. Lohan A, Morawska A, Mitchell A. A systematic review of parenting interventions for parents of children with type 1 diabetes. *Child Care Health Dev* 2015; 41(6):803–17.
604. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et. al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: A multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes care* 2009; 32(10):1864–6.

605. Löwe B, Decker O, Müller S, et. al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008; 46(3):266–74.
606. Lucidi P, Porcellati F, Marinelli Andreoli A, et. al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes: The Importance of Appropriate Resuspension Before Subcutaneous Injection. *Diabetes care* 2015; 38(12):2204–10.
607. Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14(5):292–304.
608. Ludvigsson J, Cuthbertson D, Becker DJ, et. al. Increasing plasma glucose before the development of type 1 diabetes—the TRIGR study. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(7):974–81.
609. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: A population-based matched cohort study. *J Clin Immunol* 2014; 34(4):444–51.
610. Lunkenheimer F, Domhardt M, Geirhos A, et. al. Effectiveness and cost-effectiveness of guided Internet- and mobile-based CBT for adolescents and young adults with chronic somatic conditions and comorbid depression and anxiety symptoms (youthCOACHCD): Study protocol for a multicentre randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1):253.
611. Luyckx K, Verschueren M, Palmeroni N, et. al. Disturbed Eating Behaviors in Adolescents and Emerging Adults With Type 1 Diabetes: A One-Year Prospective Study. *Diabetes care* 2019; 42(9):1637–44.
612. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, et. al. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2009; 32(10):1802–6.
613. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:180–92.
614. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et. al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014; 57(8):1578–85.
615. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et. al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes care* 2015; 38(10):1876–82.
616. Macek J, Battelino T, Bizjak M, et. al. Impact of attention deficit hyperactivity disorder on metabolic control in adolescents with type1 diabetes. *J Psychosom Res* 2019; 126:109816.
617. Madrigal MA, López M, Sánchez A, et. al. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Patients and Its Impact on Relationships in the Family Environment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13:4973–80.
618. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:275–86.
619. Mäkimattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, et. al. Response to Comment on Mäkimattila et al. Every Fifth Individual With Type 1 Diabetes Suffers From an Additional Autoimmune Disease: A Finnish Nationwide Study. *Diabetes Care* 2020; 43:1041-1047. *Dia Care* 2020; 43(8):e106-e107.
620. Malachowska B, Borowiec M, Antosik K, et. al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(1):53–8.
621. Malachowska B, Malachowska K, Pietrzyk J, et. al. Accessibility of the reference center as a protective factor against ketoacidosis at the onset of diabetes in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(11-12):1137–43.
622. Malecki MT, Cao D, Liu R, et. al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(11):853–60.
623. Malone JI, Gao X, Lorenzi GM, et. al. Retinopathy During the First 5 Years of Type 1 Diabetes and Subsequent Risk of Advanced Retinopathy. *Dia Care* 2023; 46(4):680–6.
624. Man SA de, André JL, Bachmann H, et. al. Blood pressure in childhood: Pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9(2):109–14.
625. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et. al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS ONE* 2019; 14(6):e0218807.
626. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et. al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1733–45.
627. Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, et. al. A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Dia Care* 2011; 34(4):1011–3.
628. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, et. al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(6):1173–81.
629. Marcovecchio ML, Woodside J, Jones T, et. al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT): Urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments. *Dia Care* 2014; 37(3):805–13.
630. Marincic PZ, Hardin A, Salazar MV, et. al. Diabetes Self-Management Education and Medical Nutrition Therapy Improve Patient Outcomes: A Pilot Study Documenting the Efficacy of Registered Dietitian Nutritionist Interventions through Retrospective Chart Review. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117(8):1254–64.

631. Marshall BA, Green RP, Wambach J, et. al. Remission of severe neonatal diabetes with very early sulfonylurea treatment. *Dia Care* 2015; 38(3):e38-9.
632. Martin D, Lange K, Sima A, et. al. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes* 2012; 13 Suppl 16:20-8.
633. Martyn-Nemeth P, Quinn L, Penckofer S, et. al. Fear of hypoglycemia: Influence on glycemic variability and self-management behavior in young adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(4):735-41.
634. Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et. al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes* 2019; 14(5):e12495.
635. Maulbecker-Armstrong C, Schulenberg D, Binder D. Gutachterliche Stellungnahme im Rahmen von Projektphase IV des länderübergreifenden Modellprojektes „Schulgesundheitsfachkräfte“ in Brandenburg und Hessen; 2020.
636. Mauras N, Buckingham B, White NH, et. al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes care* 2021; 44(4):983-92.
637. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et. al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017; 376(15):1419-29.
638. Mayer-Davis EJ, Maahs DM, Seid M, et. al. Efficacy of the Flexible Lifestyles Empowering Change intervention on metabolic and psychosocial outcomes in adolescents with type 1 diabetes (FLEX): A randomised controlled trial. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2018; 2(9):635-46.
639. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, et. al. Dietary intake among youth with diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc* 2006; 106(5):689-97.
640. Mazarello Paes V, Barrett JK, Taylor-Robinson DC, et. al. Effect of early glycemic control on HbA1c tracking and development of vascular complications after 5 years of childhood onset type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(5):494-509.
641. Mazheika Y, Weber R, Borusiak P. Medizin trifft Pädagogik. *Kinderärztliche Praxis* 2018; (6):400-8.
642. Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Pivko-Levy D, et. al. Dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(4):649-55.
643. Mc Sharry J, Dinneen SF, Humphreys M, et. al. Barriers and facilitators to attendance at Type 2 diabetes structured education programmes: A qualitative study of educators and attendees. *Diabet Med* 2019; 36(1):70-9.
644. McConville A, Noser AE, Nelson E-L, et. al. Depression as a predictor of hypoglycemia worry in parents of youth with recent-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(5):909-16.
645. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: Identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2013; 50(Pt 5):403-15.
646. McGill DE, Volkening LK, Pober DM, et. al. Depressive Symptoms at Critical Times in Youth With Type 1 Diabetes: Following Type 1 Diabetes Diagnosis and Insulin Pump Initiation. *J Adolesc Health* 2018; 62(2):219-25.
647. McKnight JA, Wild SH, Lamb MJE, et. al. Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: An international comparison. *Diabet Med* 2015; 32(8):1036-50.
648. McTavish L, Corley B, Weatherall M, et. al. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2018; 35(3):339-46.
649. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: A randomized controlled clinical trial. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(4 Pt 2):381-7.
650. McVean J, Forlenza GP, Beck RW, et. al. Effect of Tight Glycemic Control on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(12):980-9.
651. Melvin A, Adams C, Flanagan C, et. al. Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in the Management of Familial Partial Lipodystrophy Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(10):3616-20.
652. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(3 Pt 1):891-5.
653. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor Modeling for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: A Comparison With the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019; 68(2):409-19.
654. Miller RG, Orchard TJ, Costacou T. 30-Year Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: Risk and Risk Factors Differ by Long-term Patterns of Glycemic Control. *Dia Care* 2022; 45(1):142-50.
655. Mitchell DM. Growth in patients with type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(1):67-72.
656. Mitchell RJ, McMaugh A, Woodhead H, et. al. The impact of type 1 diabetes mellitus in childhood on academic performance: A matched population-based cohort study. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(3):411-20.
657. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et. al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19(1):70-3.
658. Mönkemöller K, Müller-Godeffroy E, Lilienthal E, et. al. The association between socio-economic status and diabetes care and outcome in children with diabetes type 1 in Germany: The DIAS study (diabetes and social disparities). *Pediatr Diabetes* 2019; 20(5):637-44.
659. Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et. al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J* 2022; 11(1).

660. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et. al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Dia Care* 2010; 33(12):2697–708.
661. Moran A, Pillay K, Becker D, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:64–74.
662. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105(6):836–40.
663. Mortensen HB, Hougaard P, Ibsen KK, et. al. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion rate in young Danish type 1 diabetic patients: Comparison to non-diabetic children. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1994; 11(2):155–61.
664. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et. al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998; 15(9):752–9.
665. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, et. al. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: Position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Pediatr Diabetes* 2020; 21(8):1375–93.
666. Muir AB, Quisling RG, Yang MCK, et. al. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes care* 2004; 27(7):1541–6.
667. Mulvaney SA, Mara CA, Kichler JC, et. al. A retrospective multisite examination of depression screening practices, scores, and correlates in pediatric diabetes care. *Transl Behav Med* 2021; 11(1):122–31.
668. Mulvaney SA, Rothman RL, Osborn CY, et. al. Self-management problem solving for adolescents with type 1 diabetes: Intervention processes associated with an Internet program. *Patient Educ Couns* 2011; 85(2):140–2.
669. Mulvaney SA, Rothman RL, Wallston KA, et. al. An internet-based program to improve self-management in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2010; 33(3):602–4.
670. Munoz FA, Chin C, Kops SA, et. al. Increased length of stay and hospital charges in adolescents with type 1 diabetes and psychiatric illness. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 34(2):183–6.
671. Munshi MN, Slyne C, Greenberg JM, et. al. Nonadherence to Insulin Therapy Detected by Bluetooth-Enabled Pen Cap Is Associated With Poor Glycemic Control. *Dia Care* 2019; 42(6):1129–31.
672. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(9):935–43.
673. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4):200–13.
674. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et. al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2008; 31(10):1933–8.
675. Nadeau KJ, Chow K, Alam S, et. al. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(3):196–203.
676. Nagl K, Bollow E, Liptay S, et. al. Lower HbA1c in patients with type 1 diabetes and celiac disease who reached celiac-specific antibody-negativity-A multicenter DPV analysis. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(8):1100–9.
677. Nagl K, Rosenbauer J, Neu A, et. al. Children with onset-ketoacidosis are admitted to the nearest hospital available, regardless of center size. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(6):751–9.
678. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, et. al. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes--a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2009; 34(3):271–82.
679. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, et. al. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168(11):999–1005.
680. Nambam B, DuBose SN, Nathan BM, et. al. Therapeutic inertia: Underdiagnosed and undertreated hypertension in children participating in the T1D Exchange Clinic Registry. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(1):15–20.
681. Nansel TR, Iannotti RJ, Liu A. Clinic-integrated behavioral intervention for families of youth with type 1 diabetes: Randomized clinical trial. *Pediatrics* 2012; 129(4):e866–73.
682. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(1):81–7.
683. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Dia Care* 2014; 37(1):9–16.
684. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et. al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643–53.
685. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et. al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977–86.
686. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management. London; 2015.
687. Naughton MJ, Ruggiero AM, Lawrence JM, et. al. Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162(7):649–57.

688. Naylor R. Economics of Genetic Testing for Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019; 19(5):23.
689. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, et. al. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 180(2):135–44.
690. Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, et. al. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents; 2019. (vol 127).
691. Neu A, Ehehalt S, Bendas A, et. al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Germany: A nationwide survey over a period of ten years. *Pediatr Diabetes* 2013; 14(Suppl 18):119.
692. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, et. al. Prevalence of type 2 diabetes and MODY in children and adolescents. A state-wide study in Baden-Wuerttemberg (Germany). *Pediatr Diabetes* 2005; 6(Suppl 3):27–8.
693. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, et. al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: A population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(7):468–73.
694. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, et. al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003; 4(2):77–81.
695. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, et. al. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011; 127(4):e978-88.
696. Neumann U, Bühner C, Blankenstein O, et. al. Primary sulphonylurea therapy in a newborn with transient neonatal diabetes attributable to a paternal uniparental disomy 6q24 (UPD6). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2):474–5.
697. Nevo-Shenker M, Shalitin S. The Impact of Hypo- and Hyperglycemia on Cognition and Brain Development in Young Children with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr* 2021; 94(3-4):115–23.
698. Nguyen LA, Pouwer F, Lodder P, et. al. Depression and anxiety in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Res* 2022; 91(1):188–96.
699. Nguyen M-L, Sachdev V, Burklow TR, et. al. Leptin Attenuates Cardiac Hypertrophy in Patients With Generalized Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(11):e4327-e4339.
700. Nieuwesteeg A, Pouwer F, van der Kamp R, et. al. Quality of life of children with type 1 diabetes: A systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8(6):434–43.
701. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, et. al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care* 2019; 42(5):859–66.
702. Nkhoma DE, Soko CJ, Bowrin P, et. al. Digital interventions self-management education for type 1 and 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2021; 210:106370.
703. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999; 88(11):1184–93.
704. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(1):83–91.
705. Nordwall M, Hyllienmark L, Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(1):45–54.
706. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with Type 1 diabetes--are they effective? *Diabet Med* 2006; 23(2):113–21.
707. Noser AE, Dai H, Marker AM, et. al. Parental depression and diabetes-specific distress after the onset of type 1 diabetes in children. *Health Psychol* 2019; 38(2):103–12.
708. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90(5):515–9.
709. Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, et. al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Metformin Therapy in Overweight/Obese Youth with Type 1 Diabetes. *PLoS ONE* 2015; 10(9):e0137525.
710. O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, et. al. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: Impact of glycemic index and prandial bolus type. *Dia Care* 2008; 31(8):1491–5.
711. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8):1212–28.
712. Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, et. al. Long-Term Effects of Metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on Glycemia, Growth, and Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(3):e1032-e1046.
713. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, et. al. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):314–20.
714. Oliveira S de, da Cunha Nascimento D, Tibana RA, et. al. Elevated glycated hemoglobin levels impair blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8:4.
715. Oral EA, Gorden P, Cochran E, et. al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine* 2019; 64(3):500–11.
716. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, et. al. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 1):338–44.
717. Overby NC, Margeisdottir HD, Brunborg C, et. al. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; 50(10):2044–51.

718. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et. al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(3):493–500.
719. Pancer J, Dasgupta K. Effects of Cannabis Use in Youth and Young Adults With Type 1 Diabetes: The Highs, the Lows, the Don't Knows. *Canadian Journal of Diabetes* 2020; 44(2):121–7.
720. Park JH, Lee KH, Jeon B, et. al. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6):102526.
721. Parker VER, Semple RK. Genetics in endocrinology: Genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(4):R71–80.
722. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, et. al. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017; 34(6):851–4.
723. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et. al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: A multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62(3):408–17.
724. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et. al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157:107842.
725. Patton SR, Williams LB, Dolan LM, et. al. Feeding problems reported by parents of young children with type 1 diabetes on insulin pump therapy and their associations with children's glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(7):455–60.
726. Pavlović MD, Milenković T, Dinić M, et. al. The prevalence of cutaneous manifestations in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2007; 30(8):1964–7.
727. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et. al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: Evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17(7):543–5.
728. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et. al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48(5):878–85.
729. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: Safe and efficacious but underutilized. *Diabetes Educ* 2008; 34(1):128–34.
730. Persson S, Dahlquist G, Gerdtham U-G, et. al. Impact of childhood-onset type 1 diabetes on schooling: A population-based register study. *Diabetologia* 2013; 56(6):1254–62.
731. Petit J-M, Goueslard K, Chauvet-Gelinier J-C, et. al. Association between hospital admission for ketoacidosis and subsequent suicide attempt in young adults with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2020; 63(9):1745–52.
732. Petrie D, Lung TWC, Rawshani A, et. al. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. *Diabetologia* 2016; 59(6):1167–76.
733. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et. al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5(8):597–609.
734. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et. al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136(1):e170–6.
735. Phelan H, Hanas R, Hofer SE, et. al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(7):912–25.
736. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, et. al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev* 2023; 44(2):254–80.
737. Pierce JS, Aroian K, Caldwell C, et. al. The Ups and Downs of Parenting Young Children With Type 1 Diabetes: A Crowdsourcing Study. *J Pediatr Psychol* 2017; 42(8):846–60.
738. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:86–101.
739. Pihoker C, Forsander G, Fantahun B, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27:84–104.
740. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: Challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6(3):517–26.
741. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, et. al. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017; 2017:8615769.
742. Plener PL, Molz E, Berger G, et. al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(1):58–66.
743. Potter K, Luca P, Pacaud D, et. al. Prevalence of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit substance use in a population of Canadian adolescents with type 1 diabetes compared to a general adolescent population. *Paediatr Child Health* 2018; 23(3):185–90.
744. Prahalad P, Zaharieva DP, Addala A, et. al. Improving Clinical Outcomes in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: Teamwork, Targets, Technology, and Tight Control-The 4T Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11:360.
745. Prinz. Kinder und Jugendliche mit Diabetes – aktuelle Versorgungssituation und Veränderungen der letzten 26 Jahre. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes* 2022; 2022. p. 219–31.

746. Püschel J, Miehle K, Müller K, et. al. Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment. *Cytokine* 2019; 113:400–4.
747. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et. al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes-an observational study. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(1):12–7.
748. Qin R, Chen T, Lou Q, et. al. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: Meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol* 2013; 167(2):342–50.
749. Qin Y, Yang LH, Huang XL, et. al. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(4):316–23.
750. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, et. al. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes care* 2001; 24(4):625–30.
751. Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, et. al. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129:126–35.
752. Raile K, Galler A, Hofer S, et. al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: Effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes care* 2007; 30(10):2523–8.
753. Raile K, Klopocki E, Holder M, et. al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7):2658–64.
754. Raile K, Schober E, Konrad K, et. al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med* 2015; 32(4):526–30.
755. Rathsmann B, Haas J, Persson M, et. al. LDL cholesterol level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *J Intern Med* 2021; 289(6):873–86.
756. Rattay P, Lippe E von der, Lampert T. Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Eineltern-, Stief- und Kernfamilien: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(7):860–8.
757. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et. al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: A nationwide, register-based cohort study. *The Lancet* 2018; 392(10146):477–86.
758. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine* 2018; 61(2):267–74.
759. Rechenberg K, Koerner R. Cognitive Behavioral Therapy in Adolescents with Type 1 Diabetes: An Integrative Review. *J Pediatr Nurs* 2021; 60:190–7.
760. Redondo MJ, Libman I, Maahs DM, et. al. The Evolution of Hemoglobin A1c Targets for Youth With Type 1 Diabetes: Rationale and Supporting Evidence. *Diabetes care* 2021; 44(2):301–12.
761. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(5):304–9.
762. Reid MW, Krishnan S, Berget C, et. al. CoYoT1 Clinic: Home Telemedicine Increases Young Adult Engagement in Diabetes Care. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(5):370–9.
763. Reinauer C, Bergmann C, Jonasson A, et. al. ZFP57-related Transient Neonatal Diabetes Responsive to Oral Sulfonylurea Treatment. *Klin Padiatr* 2019; 231(4):225–6.
764. Reinehr T, Dieris B, Galler A, et. al. Worse Metabolic Control and Dynamics of Weight Status in Adolescent Girls Point to Eating Disorders in the First Years after Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Findings from the Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *J Pediatr* 2019; 207:205–212.e5.
765. Remus K, Bläsing S, Lange K. Fit für die Schule: Ein Trainingsprogramm für 5-7-jährige Kinder mit Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. Mainz: Kirchheim; 2018.
766. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et. al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: The Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008; 121(5):e1258–66.
767. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, et. al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Dia Care* 2021; 44(9):2061–8.
768. Reynolds KA, Helgeson VS. Children with diabetes compared to peers: Depressed? Distressed? A meta-analytic review. *Ann Behav Med* 2011; 42(1):29–41.
769. Richards S, Aziz N, Bale S, et. al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5):405–24.
770. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: An observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(8):819–25.
771. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, et. al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(1):99–106.

772. Ridder F de, den Brinker M, Block C de. The road from intermittently scanned continuous glucose monitoring to hybrid closed-loop systems. Part B: Results from randomized controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10:2042018819871903.
773. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, et. al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(4):314–6.
774. Rinawi F, Badarneh B, Tanous O, et. al. Elevated anti-tissue transglutaminase antibodies in children newly diagnosed with type 1 diabetes do not always indicate coeliac disease. *Acta Paediatr* 2019; 108(1):149–53.
775. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: The failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 1988; 318(10):599–602.
776. Robert Koch-Institut (RKI). RKI Diabetes Surveillance Kooperationsprojekte 2020; 2020. Available from: https://diab-surv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/kooperationen/projekte/2020/2020_node.html [cited 2022 Oct 3].
777. Roberts AJ, Bao H, Qu P, et. al. Mental health comorbidities in adolescents and young adults with type 2 diabetes. *J Pediatr Nurs* 2021; 61:280–3.
778. Roberts AJ, Law JR, Suerken CK, et. al. Alcohol consumption patterns in young adults with type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 159:107980.
779. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2(3):109–14.
780. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, et. al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1):27–34.
781. Robinson S, Newson RS, Liao B, et. al. Missed and Mistimed Insulin Doses in People with Diabetes: A Systematic Literature Review. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23(12):844–56.
782. Roche EF, McKenna AM, Ryder KJ, et. al. Is the incidence of type 1 diabetes in children and adolescents stabilising? The first 6 years of a National Register. *Eur J Pediatr* 2016; 175(12):1913–9.
783. Rodbard D. Glucose Time In Range, Time Above Range, and Time Below Range Depend on Mean or Median Glucose or HbA1c, Glucose Coefficient of Variation, and Shape of the Glucose Distribution. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(7):492–500.
784. Rohrer T, Stierkorb E, Grabert M, et. al. Delayed menarche in young German women with type 1 diabetes mellitus: Recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr* 2008; 167(7):793–9.
785. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et. al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Dia Care* 2015; 38(5):801–7.
786. Rolon MA, Benali K, Munck A, et. al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: Clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90(8):860–7.
787. Rosenbauer. COVID-19-Pandemie: Inzidenz und Ketoazidose bei Manifestation des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE, editors. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023*. Mainz: Kirchheim; 2023. p. 48–58.
788. Rosenbauer J, Castillo K, Stahl-Peche A. Recent incidence trends of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany. *Pediatr Diabetes* 2014; 15:78.
789. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(8):1137–45.
790. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, et. al. Types of diabetes are not limited to age groups: Type 1 diabetes in adults and type 2 diabetes in children and adolescents. *Journal of Health Monitoring* 2019; 4(2):29–49.
791. Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et. al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383(22):2107–16.
792. Rosner B, Roman-Urrestarazu A. Health-related quality of life in paediatric patients with Type 1 diabetes mellitus using insulin infusion systems. A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2019; 14(6):e0217655.
793. Roth R, Lynch K, Lernmark B, et. al. Maternal anxiety about a child's diabetes risk in the TEDDY study: The potential role of life stress, postpartum depression, and risk perception. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(4):287–98.
794. Rubin D, Bosy-Westphal A, Kabisch S, et. al. Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S237–S255.
795. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et. al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Dia Care* 2016; 39(6):861–77.
796. Ryan RL, King BR, Anderson DG, et. al. Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. *Dia Care* 2008; 31(8):1485–90.
797. Saari A, Pokka J, Mäkitie O, et. al. Early Detection of Abnormal Growth Associated with Juvenile Acquired Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(2):e739–e748.
798. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et. al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136(3):e1–e23.
799. Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, et. al. The liver diseases of lipodystrophy: The long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol* 2013; 59(1):131–7.

800. Salem MA, AboElAsrar MA, Elbarbary NS, et. al. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2(1):47.
801. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et. al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2022; 107(2):180–5.
802. Samuelsson U, Åkesson K, Peterson A, et. al. Continued improvement of metabolic control in Swedish pediatric diabetes care. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(1):150–7.
803. Santos-Hövenner C, Kuntz B, Frank L, et. al. Zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund in Deutschland: Ergebnisse aus KiGGS Welle 2. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; 62(10):1253–62.
804. Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: Randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4):323–9.
805. Saßmann H, Albrecht C, Busse-Widmann P, et. al. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised: Additional benefit of disease-specific screening in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(12):1641–7.
806. Sassmann H, Hair M de, Danne T, et. al. Reducing stress and supporting positive relations in families of young children with type 1 diabetes: A randomized controlled study for evaluating the effects of the DELFIN parenting program. *BMC Pediatr* 2012; 12:152.
807. Sattar N, McGuire DK. Pathways to Cardiorenal Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: A Need to Rethink. *Circulation* 2018; 138(1):7–9.
808. Saygili S, Canpolat N, Cakir A, et. al. Factors influencing blood pressure and microalbuminuria in children with type 1 diabetes mellitus: Salt or sugar? *Pediatr Nephrol* 2020; 35(7):1267–76.
809. Scherbaum W. Verlautbarung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur Versorgung von Kindern und Jugendlichen. *Diabet Inform* 1998; 20:23.
810. Scheuing N, Bartus B, Berger G, et. al. Clinical characteristics and outcome of 467 patients with a clinically recognized eating disorder identified among 52,215 patients with type 1 diabetes: A multicenter german/austrian study. *Diabetes care* 2014; 37(6):1581–9.
811. Scheuing N, Wiegand S, Bächle C, et. al. Impact of Maternal Country of Birth on Type-1-Diabetes Therapy and Outcome in 27,643 Children and Adolescents from the DPV Registry. *PLoS ONE* 2015; 10(8):e0135178.
812. Schiel R, Stachow R, Hermann T, et. al. Rehabilitation in Germany 2004-2016 A Multicenter Analysis Over a Period of 13 Years in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(2):97–103.
813. Schlesinger DM, Holsclaw DS, Fyfe B. Generalized Atherosclerosis in an Adult with CF and Diabetes Mellitus. *Eleventh Annual North American Cystic Fibrosis Conference* 1997:365.
814. Schmid K, Fink K, Holl RW, et. al. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014; 13(1):80–5.
815. Schmidt S, Herrmann-Garitz C, Bomba F, et. al. A multicenter prospective quasi-experimental study on the impact of a transition-oriented generic patient education program on health service participation and quality of life in adolescents and young adults. *Patient Educ Couns* 2016; 99(3):421–8.
816. Schmitt S, Görres S. Schulgesundheitspflege in Deutschland?: Eine Übersichtsarbeit zu Aufgaben und Rollen von School Nurses. *Pflege : die wissenschaftliche Zeitschrift für Pflegeberufe* 2012; 25(2):107–17.
817. Schnurbain J von, Adams C, Akinci B, et. al. European lipodystrophy registry: Background and structure. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1):17.
818. Schober E, Holl RW, Grabert M, et. al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 2005; 164(11):705–7.
819. Schober E, Rami B, Grabert M, et. al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: Experience from a large multicentre database. *Diabet Med* 2009; 26(5):466–73.
820. Schober E, Schoenle E, van Dyk J, et. al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2001; 24(11):2005–6.
821. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, et. al. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: Association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002; 45(1):108–14.
822. Schöttler H, Auzanneau M, Best F, et. al. Insulinpumpe, kontinuierliche und kapilläre Glukosemessung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus: Daten des DPV-Registers zwischen 1995 -2019. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020; 15(6):477–86.
823. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, et. al. Blood pressure does not rise before the onset of microalbuminuria in children followed from diagnosis of type 1 diabetes. *Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes care* 2001; 24(3):555–60.
824. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, et. al. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(5):357–63.
825. Schwartz DD, Cline VD, Axelrad ME, et. al. Feasibility, acceptability, and predictive validity of a psychosocial screening program for children and youth newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(2):326–31.

826. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et. al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes care* 2007; 30(5):1056–61.
827. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, et. al. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(12):2842–9.
828. Seckold R, Fisher E, Bock M de, et. al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: A review of clinical outcomes. *Diabet Med* 2019; 36(3):326–34.
829. Segerer H, Wurm M, Grimsman JM, et. al. Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence—Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(22):367–72.
830. Sekizkardes H, Cochran E, Malandrino N, et. al. Efficacy of Metreleptin Treatment in Familial Partial Lipodystrophy Due to PPARG vs LMNA Pathogenic Variants. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(8):3068–76.
831. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, et. al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011; 32(4):498–514.
832. Shah RP, Spruyt K, Kragie BC, et. al. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas. *Diabetes care* 2012; 35(10):2086–8.
833. Shah VN, DuBose SN, Li Z, et. al. Continuous Glucose Monitoring Profiles in Healthy Nondiabetic Participants: A Multi-center Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10):4356–64.
834. Shah VN, Grimsman JM, Foster NC, et. al. Undertreatment of cardiovascular risk factors in the type 1 diabetes exchange clinic network (United States) and the prospective diabetes follow-up (Germany/Austria) registries. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(9):1577–85.
835. Shalitin S, Fisher S, Yackbovitch-Gavan M, et. al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2):320–8.
836. Shapira A, Volkening LK, Markowitz JT, et. al. Mental Health Providers' Assessment of Parents' Reactions to their Children's Elevated Depressive Symptoms. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(2):354–9.
837. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et. al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Dia Care* 2019; 42(2):200–7.
838. Shepherd M, Hattersley AT. 'I don't feel like a diabetic any more': The impact of stopping insulin in patients with maturity onset diabetes of the young following genetic testing. *Clin Med (Lond)* 2004; 4(2):144–7.
839. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et. al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Dia Care* 2016; 39(11):1879–88.
840. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et. al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2016; 39(4):555–62.
841. Shield JPH, Temple IK, Sabin M, et. al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(4):F341–3.
842. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, et. al. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2014; 31(2):126–35.
843. Sildorf SM, Breinegaard N, Lindkvist EB, et. al. Poor Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes and Psychiatric Comorbidity. *Diabetes care* 2018; 41(11):2289–96.
844. Silverstein J, Cheng P, Ruedy KJ, et. al. Depressive Symptoms in Youth With Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study. *Diabetes care* 2015; 38(12):2341–3.
845. Simha V, Subramanyam L, Szczepaniak L, et. al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3):785–92.
846. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et. al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med* 2021; 13(583).
847. Skinner TC, Lange KS, Hoey H, et. al. Targets and teamwork: Understanding differences in pediatric diabetes centers treatment outcomes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(3):559–65.
848. Skipper N, Gaulke A, Sildorf SM, et. al. Association of Type 1 Diabetes With Standardized Test Scores of Danish School-children. *JAMA* 2019; 321(5):484–92.
849. Slingerland AS, Hattersley AT. Activating mutations in the gene encoding Kir6.2 alter fetal and postnatal growth and also cause neonatal diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2782–8.
850. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20:135–53.
851. Smith LB, Liu X, Johnson SB, et. al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes* 2018; 19(5):1025–33.
852. Snaith JR, Holmes-Walker DJ, Greenfield JR. Reducing Type 1 Diabetes Mortality: Role for Adjunctive Therapies? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31(2):150–64.
853. Sochett EB, Poon I, Balfe W, et. al. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1998; 12(1):18–23.

854. Soffer B, Zhang Z, Miller K, et. al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(10):795–800.
855. Song SH. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; 3(1):e000044.
856. Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: A harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. *QJM* 2009; 102(11):799–806.
857. Soni A, Agwu JC, Wright NP, et. al. Management of children with type 1 diabetes during illness: A national survey. *Postgrad Med J* 2016; 92(1090):447–9.
858. Soulimane S, Balkau B, Vogtschmidt YD, et. al. Incident cardiovascular disease by clustering of favourable risk factors in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2022; 65(7):1169–78.
859. Sozialgesetzbuch (SGB) - Elftes Buch (XI). Soziale Pflegeversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 26. Mai 1994, BGBl. I S. 1014); 1994. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_11/BJNR101500994.html [cited 2022 Oct 1].
860. Sparapani VdC, Fels S, Kamal N, et. al. A Video Game for Brazilian T1D Children about Knowledge of Disease and Self-care: A Methodological Study. *J Diabetes Sci Technol* 2021;19322968211017555.
861. Stachow R, Schiel R, Koch S, et. al. Effekte der stationären Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013; 161(8):727–34.
862. Stachow R, Schiel R, Koch S, et. al. Langfristige Effekte der Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013; 8(S 01).
863. Stahl A, Straßburger K, Lange K, et. al. Health-related quality of life among German youths with early-onset and long-duration type 1 diabetes. *Diabetes care* 2012; 35(8):1736–42.
864. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, et. al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes* 2022; 14(12):840–50.
865. Stanek KR, Noser AE, Patton SR, et. al. Stressful life events, parental psychosocial factors, and glycemic management in school-aged children during the 1 year follow-up of new-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(4):673–80.
866. Stankute I, Verkauskiene R, Blouin J-L, et. al. Systematic Genetic Study of Youth With Diabetes in a Single Country Reveals the Prevalence of Diabetes Subtypes, Novel Candidate Genes, and Response to Precision Therapy. *Diabetes* 2020; 69(5):1065–71.
867. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, et. al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Dia Care* 2022; 45(2):365–71.
868. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et. al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014; 311(3):279–86.
869. Streisand R, Monaghan M. Young children with type 1 diabetes: Challenges, research, and future directions. *Curr Diab Rep* 2014; 14(9):520.
870. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et. al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45(3):427–35.
871. Sundberg F, Forsander G. Continuous Glucose Monitoring in Healthy Children Aged 2-8 Years. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(2):113–6.
872. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M, et. al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. *Genet Med* 2022; 24(10):2103–11.
873. Svalastoga P, Sulen Å, Fehn JR, et. al. Intellectual Disability in KATP Channel Neonatal Diabetes. *Dia Care* 2020; 43(3):526–33.
874. Swift PGF. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Diabetes education. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(2):103–9.
875. Swift PGF, Skinner TC, Beaufort CE de, et. al. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: The Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(4):271–8.
876. Taczanowska A, Schwandt A, Amed S, et. al. Celiac disease in children with type 1 diabetes varies around the world: An international, cross-sectional study of 57 375 patients from the SWEET registry. *J Diabetes* 2021; 13(6):448–57.
877. Taha D, Umpaichitra V, Banerji MA, et. al. Type 2 diabetes mellitus in African-American adolescents: Impaired beta-cell function in the face of severe insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(2):135–42.
878. Takasawa K, Tsuji-Hosokawa A, Takishima S, et. al. Clinical characteristics of adolescent cases with Type A insulin resistance syndrome caused by heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor (INSR) gene. *J Diabetes* 2019; 11(1):46–54.
879. Takii M, Uchigata Y, Komaki G, et. al. An integrated inpatient therapy for type 1 diabetic females with bulimia nervosa: A 3-year follow-up study. *J Psychosom Res* 2003; 55(4):349–56.
880. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et. al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(7):637–46.
881. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, et. al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: A prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(5):341–50.

882. Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, et. al. Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocr J* 2021; 68(9):1027–42.
883. Tannen A, Adam Y, Ebert J, et. al. Schulgesundheitspflege an allgemeinbildenden Schulen (SPLASH). Teil 1: Analyse der Ausgangslage: Working Paper No. 18-02 der Unit Gesundheitswissenschaften und ihre Didaktik; 2017 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/24148/2018_Tannen_et-al.pdf.
884. Tao B, Pietropaolo M, Atkinson M, et. al. Estimating the cost of type 1 diabetes in the U.S.: A propensity score matching method. *PLoS ONE* 2010; 5(7):e11501.
885. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et. al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care* 2020; 43(3):e40–e42.
886. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, et. al. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: Balancing benefits and risks. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(12):949–58.
887. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27(4):207–14.
888. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, et. al. Transient neonatal diabetes: Widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8):1359–66.
889. Temple IK, Shield JPH. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002; 39(12):872–5.
890. Tetzschner R, Nørgaard K, Ranjan A. Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes-A systematic review with GRADE. *Diabetes Metab Res Rev* 2018; 34(3).
891. Thabrew H, Stasiak K, Hetrick SE, et. al. E-Health interventions for anxiety and depression in children and adolescents with long-term physical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD012489.
892. Thalange N, Bereket A, Larsen J, et. al. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: A 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013; 30(2):216–25.
893. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et. al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(3):164–76.
894. Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, et. al. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(3):314–20.
895. Thiele AG, Heckenmüller M, Bartelt H, et. al. Review of Leipzig protocol for intravenous insulin infusion in pediatric patients with type 1 diabetes during intercurrent illness and surgery. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(4):421–6.
896. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(1):1–11.
897. Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, et. al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. *Diabetologia* 2015; 58(7):1430–5.
898. Tiberghien I, Lindgren B, Carlsson A, et. al. Cost-effectiveness and cost-utility analyses of hospital-based home care compared to hospital-based care for children diagnosed with type 1 diabetes; a randomised controlled trial; results after two years' follow-up. *BMC Pediatr* 2016; 16:94.
899. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, et. al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes care* 2020; 43(11):e172–e173.
900. TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial. *Dia Care* 2013a; 36(6):1758–64.
901. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial. *Dia Care* 2013b; 36(6):1735–41.
902. TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Dia Care* 2013c; 36(6):1772–4.
903. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: The TODAY experience. *Dia Care* 2013d; 36(6):1765–71.
904. TODAY Study Group. Longitudinal Association of Depressive Symptoms, Binge Eating, and Quality of Life With Cardiovascular Risk Factors in Young Adults With Youth-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY2 Study. *Diabetes care* 2022.
905. Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H, et. al. Monogenic Diabetes in Youth With Presumed Type 2 Diabetes: Results From the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Dia Care* 2021; 44(10):2312–9.
906. Tong H-J, Qiu F, Fan L. Effect of hospital discharge plan for children with type 1 diabetes on discharge readiness, discharge education quality, and blood glucose control. *World J Clin Cases* 2021; 9(4):774–83.
907. Tonyushkina KN, Visintainer PF, Jasinski CF, et. al. Site of initial diabetes education does not affect metabolic outcomes in children with T1DM. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(2):135–41.
908. Torbjörnsdotter T, Marosvari-Barna E, Henckel E, et. al. Successful treatment of a cohort of infants with neonatal diabetes using insulin pumps including data on genetics and estimated incidence. *Acta Paediatr* 2020; 109(6):1131–7.
909. Toschi E, Slyne C, Greenberg JM, et. al. Examining the Relationship Between Pre- and Postprandial Glucose Levels and Insulin Bolus Timing Using Bluetooth-Enabled Insulin Pen Cap Technology and Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(1):19–24.

910. Tournilhac C, Dolladille C, Armouche S, et. al. Evaluation of a new training program to reassure primary school teachers about glucagon injection in children with type 1 diabetes during the 2017-2018 school year. *Arch Pediatr* 2020; 27(4):212–8.
911. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et. al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes care* 2011; 34(5):1211–3.
912. Tsiouli E, Alexopoulos EC, Stefanaki C, et. al. Effects of diabetes-related family stress on glycemic control in young patients with type 1 diabetes: Systematic review. *Can Fam Physician* 2013; 59(2):143–9.
913. Tu E, Twigg SM, Dufrou J, et. al. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: A review of coronial post-mortem examinations. *Med J Aust* 2008; 188(12):699–702.
914. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for Americans, 2nd ed; 2018. Available from: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf [cited 2023 Mar 3].
915. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes; 2019. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes> [cited 2023 Mar 4].
916. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves treatment for pediatric patients with type 2 diabetes - drug information update; 2021. Available from: <https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/2e98d66> [cited 2023 Mar 4].
917. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837–53.
918. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160):703–13.
919. Ullrich. Transition aus entwicklungspsychologischer Sicht. In: Oldhafer M, Berlien H-P, editors. *Transitionsmedizin: Multi-professionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*. Stuttgart: Schattauer; 2016. p. 10–21.
920. Unal E, Demiral M, Baysal B, et. al. Frequency of Celiac Disease and Spontaneous Normalization Rate of Celiac Serology in Children and Adolescent Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021; 13(1):72–9.
921. Urakami T, Mine Y, Aoki M, et. al. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 2017; 64(2):133–40.
922. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, et. al. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006; 31(6):650–60.
923. van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, et. al. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros* 2008; 7(6):515–9.
924. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et. al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Dia Care* 2019; 42(11):2050–6.
925. van der Vaart A, Waanders F, van Beek AP, et. al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: An observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021; 9(1):e002018.
926. van Gampelaere C, Luyckx K, van der Straaten S, et. al. Families with pediatric type 1 diabetes: A comparison with the general population on child well-being, parental distress, and parenting behavior. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(2):395–408.
927. van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *QJM* 2012; 105(4):337–43.
928. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, et. al. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes care* 1999; 22(1):7–9.
929. Vatier C, Fetita S, Boudou P, et. al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(7):693–7.
930. Vehik K, Boulware D, Killian M, et. al. Rising Hemoglobin A1c in the Nondiabetic Range Predicts Progression of Type 1 Diabetes As Well As Oral Glucose Tolerance Tests. *Dia Care* 2022; 45(10):2342–9.
931. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(2):81–5.
932. Vinker-Shuster M, Golan-Cohen A, Merhasin I, et. al. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical Outcomes and Diabetes Control. *J Dev Behav Pediatr* 2019; 40(5):330–4.
933. von Sengbusch S, Doerdelmann J, Lemke S, et. al. Parental expectations before and after 12-month experience with video consultations combined with regular outpatient care for children with type 1 diabetes: A qualitative study. *Diabet Med* 2021; 38(6):e14410.
934. von Sengbusch S, Eisemann N, Mueller-Godeffroy E, et. al. Outcomes of monthly video consultations as an add-on to regular care for children with type 1 diabetes: A 6-month quasi-randomized clinical trial followed by an extension phase. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(8):1502–15.
935. von Sengbusch S, Müller-Godeffroy E, Häger S, et. al. Mobile diabetes education and care: Intervention for children and young people with Type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23(2):122–7.
936. von Sengbusch S, Schneidewind J, Bokelmann J, et. al. Monthly video consultation for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 193:110135.

937. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et. al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11).
938. Wabitsch M, V Schnurbein J. Seltene Erkrankungen am Fettgewebe erkennen: Lipodystrophie – eigentlich einfach und dennoch oft übersehen. *Internist (Berl)* 2020; 61(10):1063–75.
939. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, et. al. Lifestyle modification for obesity: New developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012; 125(9):1157–70.
940. Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, et. al. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(1):89–97.
941. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial -- a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164(2):73–9.
942. Waisbourd-Zinman O, Hojsak I, Rosenbach Y, et. al. Spontaneous normalization of anti-tissue transglutaminase antibody levels is common in children with type 1 diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 2012; 57(5):1314–20.
943. Wallace AS, Wang D, Shin J-I, et. al. Screening and Diagnosis of Prediabetes and Diabetes in US Children and Adolescents. *Pediatrics* 2020; 146(3).
944. Wang LY, Vernon-Smiley M, Gapinski MA, et. al. Cost-benefit study of school nursing services. *JAMA Pediatr* 2014; 168(7):642–8.
945. Ware J, Allen JM, Boughton CK, et. al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2022; 386(3):209–19.
946. Warncke K, Eckert A, Kapellen T, et. al. Clinical presentation and long-term outcome of patients with KCNJ11/ABCC8 variants: Neonatal diabetes or MODY in the DPV registry from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(7):999–1008.
947. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et. al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: A multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes care* 2010; 33(9):2010–2.
948. Warncke K, Kummer S, Raile K, et. al. Frequency and Characteristics of MODY 1 (HNF4A Mutation) and MODY 5 (HNF1B Mutation): Analysis From the DPV Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3):845–55.
949. Warren M, Bode B, Cho JI, et. al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23(7):1552–61.
950. Wasserman RM, Eshtehardi SS, Anderson BJ, et. al. Profiles of Depressive Symptoms and Diabetes Distress in Preadolescents With Type 1 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2021; 45(5):436–43.
951. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, et. al. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: A systematic review. *Transl Res* 2014; 164(2):110–21.
952. Weerdt I de, Visser AP, Kok GJ, et. al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme for insulin-treated diabetic patients: Effects on metabolic control, quality of life, and costs of therapy. *Diabet Med* 1991; 8(4):338–45.
953. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et. al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2022; 387(24):2245–57.
954. Weiman DI, Mahmud FH, Clarke ABM, et. al. Impact of a Gluten-Free Diet on Quality of Life and Health Perception in Patients With Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(5):e1984–e1992.
955. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, et. al. Adolescent diabetes management and mismanagement. *Diabet Care* 1995; 18:77–82.
956. Weissberg-Benchell J, Shapiro JB, Bryant FB, et. al. Supporting Teen Problem-Solving (STEPS) 3 year outcomes: Preventing diabetes-specific emotional distress and depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *J Consult Clin Psychol* 2020; 88(11):1019–31.
957. Wells T, 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. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(8):870–80.
958. Welsh JB, Derdzinski M, Parker AS, et. al. Real-Time Sharing and Following of Continuous Glucose Monitoring Data in Youth. *Diabetes Ther* 2019; 10(2):751–5.
959. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, et. al. Delayed referral is common even when new-onset diabetes is suspected in children. A Swedish prospective observational study of diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021; 22(6):900–8.
960. Wessels M, Velthuis A, van Lochem E, et. al. Raising the Cut-Off Level of Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies to Detect Celiac Disease Reduces the Number of Small Bowel Biopsies in Children with Type 1 Diabetes: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2020; 223:87–92.e1.
961. Westrupp EM, Northam E, Lee KJ, et. al. Reducing and preventing internalizing and externalizing behavior problems in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial of the Triple P-Positive Parenting Program. *Pediatr Diabetes* 2015; 16(7):554–63.
962. Whalen DJ, Belden AC, Tillman R, et. al. Early Adversity, Psychopathology, and Latent Class Profiles of Global Physical Health From Preschool Through Early Adolescence. *Psychosom Med* 2016; 78(9):1008–18.

963. Wherrett DK, Ho J, Huot C, et. al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* 2018; 42 Suppl 1:S234-S246.
964. White NH, Sun W, Cleary PA, et. al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(12):1707–15.
965. Whittemore R, Coleman J, Delvy R, et. al. An eHealth Program for Parents of Adolescents With T1DM Improves Parenting Stress: A Randomized Control Trial. *Diabetes Educ* 2020; 46(1):62–72.
966. Whittemore R, Jaser S, Chao A, et. al. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: A systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012; 38(4):562–79.
967. Wigert H, Wikström E. Organizing person-centred care in paediatric diabetes: Multidisciplinary teams, long-term relationships and adequate documentation. *BMC Res Notes* 2014; 7:72.
968. Wilfley D, Berkowitz R, Goebel-Fabbri A, et. al. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: Baseline data from the today study. *Diabetes care* 2011; 34(4):858–60.
969. Wolf RM, Channa R, Abramoff MD, et. al. Cost-effectiveness of Autonomous Point-of-Care Diabetic Retinopathy Screening for Pediatric Patients With Diabetes. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138(10):1063–9.
970. Wolfram P, Zhang L, Simpson P, et. al. Clinical associations of quarterly Patient Health Questionnaire-9 depression screening results in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(5):871–7.
971. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27(3):155–77.
972. Wollesen F, Dahlén G, Berglund L, et. al. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Dia Care* 1999; 22(1):93–8.
973. Wood CL, Clements SA, McFann K, et. al. Use of Telemedicine to Improve Adherence to American Diabetes Association Standards in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(1):7–14.
974. World Health Organisation (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF consultation; 2006. Available from: <http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis%5Fdiabetes2006/en/>.
975. World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>.
976. World Health Organization (WHO). Guideline: sugars intake for adults and children. World Health Organization; 2015. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149782> [cited 2023 Aug 1].
977. Wu E-L, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* 2013; 167(1):32–9.
978. Wühl E, Witte K, Soergel M, et. al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: Normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20(10):1995–2007.
979. Wysocki T, Lochrie A, Antal H, et. al. Youth and parent knowledge and communication about major complications of type 1 diabetes: Associations with diabetes outcomes. *Diabetes care* 2011; 34(8):1701–5.
980. Yang D, Yan J, Deng H, et. al. Effects of Metformin Added to Insulin in Adolescents with Type 1 Diabetes: An Exploratory Crossover Randomized Trial. *J Diabetes Res* 2020; 2020:7419345.
981. Yorifuji T, Matsubara K, Sakakibara A, et. al. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(7):963–7.
982. Young-Hyman D, Groot M de, Hill-Briggs F, et. al. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Dia Care* 2016; 39(12):2126–40.
983. Zaharieva DP, Bishop FK, Maahs DM. Advancements and future directions in the teamwork, targets, technology, and tight control-the 4T study: Improving clinical outcomes in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes. *Curr Opin Pediatr* 2022; 34(4):423–9.
984. Zanfardino A, Carpentieri M, Piscopo A, et. al. Sensor Augmented Pump Therapy is Safe and Effective in Very Low Birth Weight Newborns Affected by Neonatal Diabetes Mellitus, With Poor Subcutaneous Tissue: Replacement of the Insulin Pump Infusion Set on the Arm, a Video Case Report. *J Diabetes Sci Technol* 2022; 16(1):254–5.
985. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 Suppl 20(Suppl 20):26–46.
986. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et. al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(S20):26–46.
987. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et. al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366(24):2247–56.
988. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et. al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 2019; 393(10166):31–9.
989. Zenlea IS, Mednick L, Rein J, et. al. Routine behavioral and mental health screening in young children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(5):384–8.
990. Zhang L, Eisenbarth GS. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2011; 3(1):48–57.
991. Zhang M, Chen X, Shen S, et. al. Sulfonylurea in the treatment of neonatal diabetes mellitus children with heterogeneous genetic backgrounds. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(7-8):877–84.

- 992. Zhang S, Hamburger E, Kahanda S, et. al. Engagement with a Text-Messaging Intervention Improves Adherence in Adolescents with Type 1 Diabetes: Brief Report. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(5):386–9.
- 993. Zhao X, Ai Z, Chen Y, et. al. The Effectiveness of Parenting Interventions on Psychosocial Adjustment in Parents of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2019; 16(6):462–9.
- 994. Zhong VW, Lamichhane AP, Crandell JL, et. al. Association of adherence to a Mediterranean diet with glycemic control and cardiovascular risk factors in youth with type I diabetes: The SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(7):802–7.
- 995. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et. al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309(23):2473–9.
- 996. Ziegler A-G, Kick K, Bonifacio E, et. al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323(4):339–51.
- 997. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et. al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(1):11–7.
- 998. Zimmerman C, Bruggeman B, LaPorte A, et. al. Real-World Screening for Retinopathy in Youth With Type 1 Diabetes Using a Nonmydriatic Fundus Camera. *Diabetes Spectr* 2021; 34(1):27–33.
- 999. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et. al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: A World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2):231–7.