

Die funktionelle Insulintherapie im Kindesalter

Melanie Hess, Urs Zumsteg, Basel

Einleitung

Die Funktionelle Insulintherapie (FIT) ist nach Erscheinen der Daten der grossen DCCT-Studie der «Gold-Standard» in der Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) geworden¹⁻⁴, dies gilt insbesondere auch für betroffene Kinder und Jugendliche. Im Rahmen dieser DCCT-Studie konnte erstmals an einem grossen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass eine intensivierete Insulintherapie mit mehrfachen Injektionen pro Tag zu einer signifikanten Verbesserung des HbA1c-Wertes und damit zu einer entsprechenden Minimierung des Risikos für mikrovaskuläre Spätkomplikationen führt. Darüber hinaus bietet diese Therapieform auch eine grössere Flexibilität im Tagesablauf und bei den Mahlzeiten, was gerade im Kindes- und Jugendalter von grossem Nutzen ist. Nachteilig dabei war zunächst, dass die bessere respektive tiefere Blutzuckereinstellung zu gehäuft Hypoglykämien führte. Im Weiteren sind zu einer guten Einstellung mehr Blutzucker (BZ)-Selbstkontrollen und auch mehr «Rechenarbeit» notwendig, da zu jeder Mahlzeit die Insulinmenge je nach Kohlenhydratmenge und aktuellem Blutzucker neu berechnet werden muss. Die «vermehrte Kopfarbeit» ist geblieben, aber die Zahl der Hypoglykämien hat sich im Verlauf der letzten Jahre durch die Verwendung modernerer und kürzer wirkender Insuline und durch die Einführung und Etablierung der Insulinpumpentherapie auch in der Pädiatrie, mit und ohne kontinuierliche Glukosemessung, deutlich reduziert^{5, 6}.

Ausnahmen für die Wahl einer intensivierten FIT-Therapie können neben beschränkten Ressourcen der Familie auch erhebliche Compliance-Probleme sein; aber eventuell auch die initiale Remissionsphase mit einem zum Teil sehr geringen Insulinbedarf. Ansonsten sollte die FIT heutzutage aber die Standardtherapie für alle Kinder und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (T1D) darstellen.

Die am besten mit der normalen Insulin-Sekretion korrelierende Therapieform ist nach dem heutigen Stand die Insulinpumpentherapie, so dass sich seit dem Jahr 2000 die Zahl

der Kinder mit einer Insulinpumpentherapie in Deutschland verdoppelt hat⁶. Verwendet wird dabei nur ein schnellwirksames Insulin, das «Basalinsulin» wird ersetzt durch eine kontinuierliche Basalrate, die halbstündlich bis stündlich dem jeweiligen Bedarf des Kindes respektive des Jugendlichen angepasst werden kann. Dadurch kann diese Therapieform die Insulin-Sekretion des Stoffwechselgesunden am physiologischsten nachahmen.

Ziel der Therapie sollte immer das Erreichen der bestmöglichen Stoffwechselkontrolle (HbA1c-Wert) sein, um langfristig das Risiko für Diabetes-assoziierte Spätkomplikationen zu minimieren; dies ohne aber allzu häufige und schwere Hypoglykämien zu provozieren! Was dabei der optimale HbA1c-Wert für das jeweilige Kind und den Jugendlichen ist, muss im Team mit den Betroffenen und den Eltern individuell festgelegt werden. Eine Langzeiteinstellung mit einem HbA1c-Wert <7.5% erscheint dabei für alle Altersgruppen sicher wünschenswert³, was aber nicht immer erreichbar ist. Unsere Zielwerte für den Nüchtern-BZ liegen im Allgemeinen zwischen 4 und 7 mmol/l, postprandial sollte der BZ idealerweise nicht über 10 mmol/l ansteigen.

Insulinarten

a) Langwirkende Analoginsuline

Insulin detemir (Levemir®) und Insulin glargine (Lantus®) sind die aktuell verfügbaren und für Kinder und Jugendliche am häufigsten verwendeten langwirkenden Analoginsuline. Diese bilden die Basis («Basalinsulin») und zeigen im Vergleich zu den früher eingesetzten NPH-Insulinen eine geringere Tag-zu-Tag-Variabilität⁷. Detemir zeigt eine Wirkung von ca. 12 Stunden (bei Erwachsenen dosisabhängig bis 24 Std.), so dass dieses Basalinsulin meist 2 x täglich verabreicht werden muss. Ein bei Erwachsenen und Adoleszenten beschriebener zusätzlicher Vorteil von Detemir liegt auch in der geringeren Gewichtszunahme bzw. sogar Gewichtsabnahme im Gegensatz zu Glargin⁸. Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass Detemir auch im Bezug auf die Anzahl und Schwere nächtlicher Hypoglykämien von Vor-

teil ist⁹. Bei Glargin hingegen führt die etwas längere Halbwertszeit (HWZ) dazu, dass ein grösserer Prozentsatz von Patienten mit einer einmaligen Injektion pro Tag auskommt und damit die Therapiecompliance gefördert wird.

Für junge Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr und ganz aktuell nun bereits ab dem 1. Lebensjahr zugelassen, ist zudem noch Insulin degludec (Tresiba®) verfügbar. Dieses hat den Vorteil einer noch längeren Halbwertszeit, so dass die Injektionen weniger stringent zu einem bestimmten Zeitpunkt erfolgen müssen.

b) NPH-Verzögerungsinsuline

NPH steht für «Neutrales Protamin Hagedorn» und ist ein Depotstoff, um die Absorption von subkutan (sc.) injiziertem Insulin zu verzögern. Ein Beispiel dafür ist das Insulatard®. Der Wirkungseintritt ist nach ca. 1.5 Std., das Maximum nach ca. 4 Stunden, die Injektionen müssen immer 2 x täglich erfolgen. Ein Vorteil der NPH-Insuline ist neben der schon langen Erfahrung damit auch die Möglichkeit, Insulatard® mit Normalinsulinen in einer Spritze zu mischen, nachteilig aber ist die grössere Tag-zu-Tag-Variabilität mit höherem Risiko von Hypoglykämien und im Vergleich zu Insulinanaloga die etwas schlechtere Langzeiteinstellung¹⁰. In der Pädiatrie werden NPH-Verzögerungsinsuline heute nur noch ausnahmsweise eingesetzt.

c) Schnellwirkende Insuline/Normalinsuline

Aktuell gibt es in der Schweiz laut Kompendium noch zwei humane Normalinsuline, Actrapid® und Insuman®. Wirkungseintritt ist nach ca. 30 Min. nach sc. Gabe mit einem Maximum nach 1-3 Std. und einer maximalen Dauer von 6-8 Std. (dosisabhängig: bei höheren Dosen oft längere Wirkdauer), was die Flexibilität bzgl. der Mahlzeiten im Vergleich zu den schnellwirkenden Analoginsulinen recht einschränkt. Dabei bietet sich aber auch der mögliche Vorteil, kleinere Zwischenmahlzeiten mit dem Insulin der vorangegangenen Hauptmahlzeit abzudecken. Wichtig dabei ist allerdings, dass diese dann auch zwingend vom Kind gegessen werden müssen, um nicht eine Hypoglykämie zu riskieren. Verwendung finden diese kostenmässig günstigeren Normalinsuline gelegentlich noch in der intravenösen Insulintherapie bei Ketoazidose oder in individuellen Situationen wie Unverträglichkeiten oder allergischen Reaktionen auf andere Produkte.

d) Schnellwirkende Insulin-Analoga

Vorteil der schnellwirkenden Insulinanaloga wie z. B. Insulin-aspart (NovoRapid®), -lispro (Humalog®) oder -glulisin (Apidra®), ist der sehr schnelle Wirkungseintritt, so dass diese Insuline meist ohne relevanten Spritz-Ess-Abstand verabreicht werden können. In Ausnahmefällen können diese Insuline auch erst nach der Mahlzeit gegeben werden, dies bietet gerade für jüngere Kinder mit noch oftunvorhersehbarem Essverhalten einen entscheidenden Vorteil. Die Wirkdauer liegt bei ca. 2–3 Stunden, so dass die Insulinverabreichung besser auf die individuellen und spontanen Bedürfnisse angepasst werden kann.

Diese Flexibilität, die gerade im Kindes- und Jugendalter sehr oft notwendig ist, bringt vor allem für die Lebensqualität der betroffenen Familien einen grossen Vorteil. Auch im Rahmen von Notfallsituationen wie z. B. bei einer drohenden Ketoazidose, sind sie deutlich schneller und damit den Normalinsulinen überlegen.

Eine Insulinpumpentherapie wird heutzutage fast ausschliesslich mit schnellwirkenden Insulinanaloga durchgeführt.

Eine Zusammenfassung der oben genannten Insuline mit der entsprechenden Wirkdauer findet sich in *Tabelle 1⁴⁾*.

Vorgefertigte Mix-Insuline/Kombinationsinsuline mit konstanten Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulinen sind im Normalfall für Kinder und Jugendliche mit T1D aufgrund der geringen Flexibilität nicht geeignet.

Funktionelle Insulintherapie (FIT)

Das Prinzip der funktionellen Insulintherapie beinhaltet die Nachahmung der physiologischen Insulinsekretion und ist damit der Goldstandard für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T1D, siehe *Abbildung 1⁴⁾, 11)*. Der Insulinbedarf ist im Alltag variabel und abhängig von verschiedenen Faktoren, dies bedingt gerade im Kindes- und Jugendalter stetige und regelmässige Anpassung der Insulindosis. Faktoren wie Alter, Gewicht, Pubertätsstatus, Dauer des Diabetes, Sport, Ernährung, akute Erkrankungen und anderes mehr müssen dabei berücksichtigt und vom Betroffenen möglichst selbständig gehandhabt werden.

Als grober Richtwert in der Dosisfindung dient der physiologische Insulinbedarf:

- a) **Während der Remissionsphase**
meist <0.5IE/kg/Tag
- b) **Bei präpubertären Kindern**
ca. 0.7–1IE/kg/d
- c) **Bei Jugendlichen**
oft >1.2IE/kg/d,
zum Teil sogar bis 2IE/kg/d

Im Erwachsenenalter bzw. nach Abschluss der Pubertät reduziert sich der Bedarf häufig wieder, was gerade bei der Betreuung von älteren Jugendlichen nicht übersehen werden darf.

Bei der Durchführung einer FIT ist ein getrenntes Management des Basalbedarfes, der Kohlenhydrate (KH) und der Korrektur erhöhter BZ-Werte notwendig. Dies sollte auch immer wieder Inhalt der Patientenschulung sein, um nicht gehäufte Hypoglykämien durch unkritische Erhöhung des Basalbedarfes bei rezidivierenden BZ-Spitzen zu riskieren. Diese entstehen meist durch unzureichende Abdeckung der KH und sind nicht ein Problem des Basalinsulins.

a) **Basalbedarf** mittels eines Basalinsulins bzw. der Basalrate bei Insulinpumpen: Aufgrund des o. g. physiologischen Insulinbedarfes und der Tatsache, dass die Beta-Zellen des Pankreas ca. 50% des gesamten Insulin-Tagesbedarfes unabhängig von Mahlzeiten als «basale Sekretion» produzieren, berechnet sich auch der Basalbedarf im Rahmen der Insulintherapie mit ca. 40–60% des gesamten

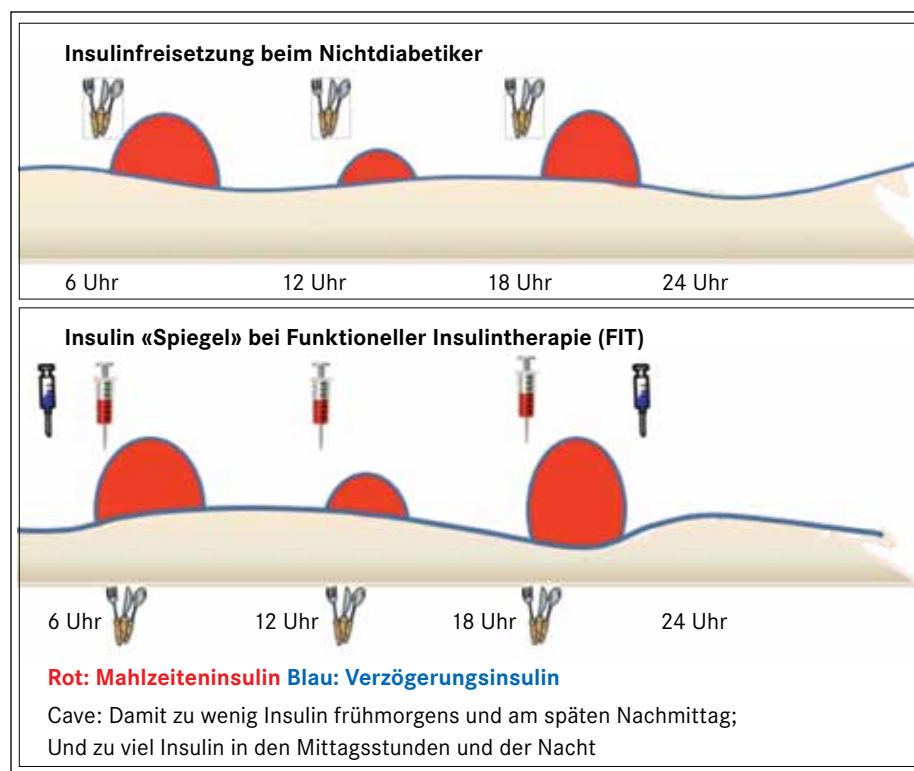


Abbildung 1: Schematische Insulinfreisetzung beim Nichtdiabetiker und unter FIT.

Insulintyp	Wirkbeginn (h)	Peak (h)	Wirkdauer (h)
Langwirkende Analoginsuline -Glargin (Lantus®) -Detemir (Levemir®)	2–4 1	Kein 3–4	12–24* 12 (–24)*
NPH-Verzögerungsinsuline (Insulatard®)	1.5–4	4–12	12 (–24)*
Schnellwirkende Normalinsuline (Actrapid®, Insuman®)	0.5–1	1–3	6–8*
Schnellwirkende Insulinanaloga (-glulisin/Apidra®, -lispro/ Humalog®, -aspart/ NovoRapid®)	0.15–0.35	0.5–1.5	2–3(5)*

Tabelle 1: Wirkspektrum der heutzutage in der Pädiatrie hauptsächlich verwendeten Insuline (nach⁴⁾) plus Herstellerangaben und Erfahrung im eigenen Patientenkollektiv).

* dosisabhängig: bei höheren Dosen oft auch längere Wirkdauer

Tagesbedarfes. Der Basalbedarf eines 20 kg schweren Kindes beträgt demnach ca. 10 Einheiten/24 Stunden, welche bei Nutzung eines Basalinsulins auf 2 Gaben verteilt wird bzw. bei Nutzung einer Insulinpumpe auf 24 Stunden aufgeteilt wird.

b) Mahlzeiten/Kohlenhydrate (KH): Diese werden durch Normal- bzw. schnell wirkende Analoginsuline abgedeckt. Wie bereits erwähnt, erfolgt die Insulin-Gabe im optimalen Fall präprandial, da auch physiologischerweise ein Anstieg des BZ bereits 15 Min. nach Beginn einer Mahlzeit festgestellt werden kann. Damit der Diabetiker zu jeder Mahlzeit individuell entscheiden kann, wie viele KH er essen möchte, wird ihm ein sog. KH-Faktor angegeben, mit dem er die KH-Menge pro 10 g KH (entspricht 1 BE) multipliziert. Da im Verlauf des Morgens/Vormittages eine relative Insulinresistenz besteht, ist dieser Faktor am Morgen meist am höchsten, gegen Mittag am niedrigsten und am Abend intermediär. Angepasst wird der Faktor anhand des postprandialen BZ-Wertes 2 bis 3 Stunden nach der Mahlzeit, idealerweise entspricht der BZ dann wieder dem präprandial gemessenen Wert.

c) Korrektur erhöhter Blutzucker: Im Durchschnitt wird der BZ bei Kindern und Jugendlichen durch 1 IE Normalinsulin um 2.2–2.5 mmol/l gesenkt, dieser Wert variiert aber stark je nach Alter. Bei Kleinkindern ist dieser deutlich höher (bis 5 mmol/l), bei Jugendlichen dagegen tiefer und beträgt oft nur 1.5–2 mmol/l. Auch ist dieser durch unterschiedliche Insulinsensitivität tagsüber auch von der Tageszeit und dem Bewegungsverhalten abhängig. Die Korrekturfaktoren müssen daher individuell ermittelt werden und sind häufigen Anpassungen unterlegen.

Durchführung der funktionellen Insulintherapie (FIT)

Die Durchführung einer funktionellen Insulintherapie kann entweder mittels einer Multiple Injection Therapy (MIT) oder einer Insulinpumpentherapie (CSII) erfolgen:

a) Multiple Injection Therapy (MIT)

Die Insulingabe bei der MIT erfolgt dabei mittels einer speziellen Insulinspritze bzw. – sehr viel häufiger heutzutage – mit Insulinpens. Bei diesen fällt das Aufziehen des In-

sulins durch Verwendung vorgefertigter Insulinampullen weg, womit die Insulininjektion unterwegs und in der Öffentlichkeit sehr viel einfacher geworden ist. Wichtig bei jeder Form der Insulininjektion ist neben dem Wechsel der Injektionsnadeln auch das regelmäßige Wechseln der Injektionsstellen, dies um Lipodystrophien zu vermeiden. Dieses «Narben»gewebe kann zu einer veränderten Absorption von Insulin mit entsprechendem Risiko von Hypo- und Hyperglykämien führen, zudem sind sie auch klar ein kosmetisches Problem. Eine Kontrolle der Spritzstellen sollte daher bei jeder Konsultation in der Diabetes-Sprechstunde erfolgen.

In der Pädiatrie häufig verwendete Injektionsstellen sind:

- I. Abdomen um den Bauchnabel herum: mit schneller Insulin-Resorption (15 Min.)
- II. Oberarm: intermediäre Resorption (20 Min.)
- III. Oberschenkel: langsame Resorption (30 Min.)
- IV. Gesäss: langsame Resorption (30 Min.)



Abbildung 2: Beispiele von in der Schweiz häufig genutzten Insulinpumpensystemen

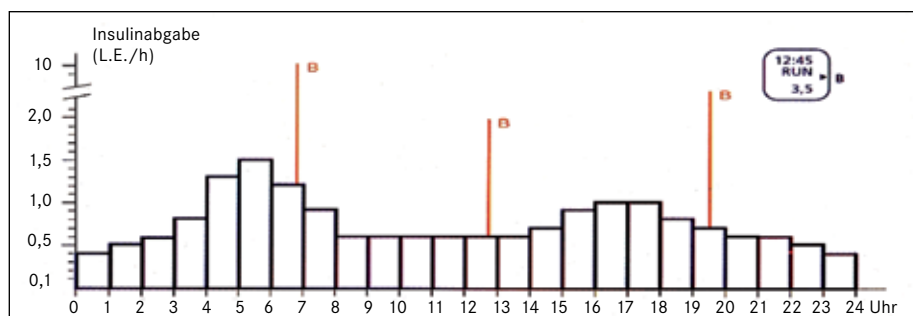


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung eines typischen Basalratenprofils eines Adoleszenten mit zweiphasigem Verlauf und zusätzlichen Boliabgaben (B) zu den Mahlzeiten



Abbildung 4: Beispiel einer CGM- unterstützten Insulinpumpentherapie (SAP)

b) Insulinpumpentherapie (CSII), +/- Sensor-Unterstützung (SAP)

Die stündlich programmierbare kontinuierliche Basalrate und die zusätzliche Gabe von Insulinboli zu den Mahlzeiten mittels einer Insulinpumpentherapie ist zum aktuellen Zeitpunkt sicher die «physiologischste» Therapieform für Patienten mit T1D aller Altersgruppen, siehe dazu *Abbildungen 1 bis 3*. Auch aus diesem Grund zeigt sich in den letzten Jahren in vielen Ländern eine deutliche Zunahme der Verwendung von Insulinpumpen¹¹. Ob dies mit einer signifikanten Verbesserung der Langzeiteinstellung und langfristigen Minimierung von Spätkomplikationen auch bei pädiatrischen Patienten einhergeht, ist noch Gegenstand von laufenden Studien. Insgesamt zeigt sich bisher aber doch, gemessen am HbA1c-Wert, eine verbesserte BZ-Einstellung bei Patienten unter Insulinpumpentherapie im Vergleich zu Patienten mit einer MIT^{12)–16)}. Absolut hervorzuheben dabei ist, dass diese HbA1c-Senkung ohne gleichzeitig häufigere oder schwerere Hypoglykämien eintritt^{17)–19)}, und dies ist ein deutlicher Fortschritt in der Diabetologie der vergangenen Jahre. Wir konnten dies auch in einer eigenen Patientenkohorte im Rahmen einer Hypoglykämie-Studie bestätigen²⁰⁾. Im Weiteren zeigen Patienten mit einer CSII eine signifikant höhere Zufriedenheit und Lebensqualität^{21), 22)}. Dazu trägt die deutlich gesteigerte Flexibilität im Alltag wesentlich bei: Kurzfristige und spontane sportliche Aktivitäten können nicht nur durch Einnahme zusätzlicher Kohlenhydrate abgedeckt werden, sondern auch durch eine «spontane» Reduktion der Basalrate während und nach dem Sport. Gerade bei längerer körperlicher Aktivität ist dies von Vorteil, da ständiges Essen oder Trinken zur Hypoglykämievermeidung während des Sportes oft nicht erwünscht und auch nicht praktikabel ist.

Als nachteilig angesehen wurde zunächst ein mögliches Risiko gehäufter Ketoazidosen unter einer Insulinpumpentherapie²³⁾. Dies ist dadurch erklärbar, dass mit dem Abknicken des Katheters oder zuführender Schlauchsystems binnen kürzester Zeit kaum mehr Insulin im Körper verfügbar ist, die eigentliche Basalabdeckung fällt weg. Grössere aktuelle Studien haben dies aber nicht bestätigt und keine höheren Raten an Stoffwechselentgleisung und diabetischer Ketoazidosen unter Insulinpumpentherapie gemessen^{12), 18)}. Dafür sind aber regelmässige Schulungen der Patienten durch ein erfahrenes Team, mehrfache BZ-Selbstkontrollen und die Verfügbarkeit von

Korrekturschemata und Lösungsstrategien in Ausnahmesituationen essentiell.

Die neueste Entwicklung und ein weiterer Fortschritt in Richtung «closed loop System» sind kontinuierliche Glukose-Messsysteme (CGM), die die Insulinpumpentherapie und die MIT unterstützen, siehe *Abbildung 4*. Dabei wird ein Glucosesensor in die Subcutis eingeführt und der Patient kann seinen «Gewebeszucker» jederzeit abrufen. Von grossem Vorteil ist dabei auch, dass man nicht nur einen punktuellen Wert ablesen kann, sondern auch Information über den Trend des Blutzuckerverlaufs erhält. Entscheidungen über mögliche Konsequenzen der Insulintherapie-Änderung können so adäquater, schneller und physiologischer gezogen werden. Gewisse Systeme bieten durch die Rückkoppelung auf die Insulinpumpe auch eine automatisierte Hypoglykämieabschaltung, so dass die Hypoglykämiegefahr damit weiter reduziert wird. Vorläufige Daten zeigen bei Patienten mit T1D eine Verbesserung des HbA1c-Wertes um 0.5–1%^{24), 25)}, dieser Effekt ist verständlicherweise abhängig von der Tragedauer und der Motivation des CGM-Trägers. Die Kombination von Insulinpumpensystem mit solchen CGM-Systemen (SAP = sensor augmented pump) beinhaltet, dass der Träger zwar noch 2 Katheter trägt, aber nur 1 Gerät mit sich führen muss. Die SAP-Therapie ist sicher, führt wie erwähnt bei guter Akzeptanz zu einer weiteren Verbesserung des HbA1c-Wertes²⁶⁾ und kann durch die automatische Hypoglykämie-Abschaltung auch Hypo-Ängste vieler Eltern abbauen oder zumindest reduzieren.

Ernährung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes

Dieses Kapitel kann aus heutiger Sicht kurz gehalten werden, da sich die Ernährung diabetischer Kinder und Jugendlicher nicht wesentlich von derjenigen eines stoffwechselgesunden Gleichaltrigen unterscheiden sollte. Die «Diabetesernährung» ist eine ausgewogene und abwechslungsreiche Kost, die heute bei entsprechenden Kohlenhydratkenntnissen fast keine Verbote mehr beinhaltet.

Eine gute BZ-Einstellung mittels FIT ist jedoch nur möglich, wenn Eltern und Jugendliche wissen, in welchen Lebensmitteln Kohlenhydrate enthalten sind und wie man diese zu berechnen hat. Nur so ist die korrekte Insulindosierung möglich, da sich die Mahlzeitenfaktoren (Kapitel FIT, siehe oben) auf 1BE (entsprechend 10 g Kohlenhydrate) bezieht.

Eiweiss und Fett werden im Rahmen der FIT im Kindes- und Jugendalter üblicherweise nicht mitberechnet, obwohl auch diese zu einem verzögerten und späteren BZ-Anstieg führen können²⁷⁾. Gerade im Rahmen einer Insulinpumpentherapie mit der Möglichkeit der Abgabe eines verlängerten oder geteilten Bolus kann dies relevant werden, ist aber klar auch wieder ein Schritt in Richtung physiologischer Insulinersatz.

Schulungsinhalte einer strukturierten Ernährungsschulung sollten sein (nach «Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter»; Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft von 2009):

- Aufklärung über die Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweissen.
- Stärkung gesunder Ernährungsweisen in der Familie und in öffentlichen Einrichtungen: regelmässige ausgewogene Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Obst, Gemüse, Rohkost).
- Vorbeugung einer Essstörung (insbesondere «binge-eating») und Vorbeugung von Übergewicht.
- Genügend Energie für altersgemässes Wachstum und altersgemässe Entwicklung.
- Ausgewogene Balance zwischen Energieaufnahme und -verbrauch in Übereinstimmung mit den Insulinwirkprofilen und körperlicher Aktivität.
- Ernährung bei Krankheit und Sport.
- Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Berücksichtigung kultureller Ernährungsgewohnheiten.

Zusammenfassung

Neue Therapieformen und -technologien verlangen heute mehr Aufwand und Schulungen der betroffenen Kinder und Jugendlichen, aber auch ihrer Familien und ihrer Umgebung (Schule, Sportvereine, Fremdbetreuer). Die Betreuung ist vielschichtig und komplex und erfordert ein interdisziplinär zusammengesetztes Team, die Patienten haben das Anrecht auf höchste Professionalität. Der grosse Erfolg respektive Gewinn dabei ist, dass die modernen Insuline und die Einführung der intensivierten Insulintherapie mittels Mehrfachinjektionen oder besser kontinuierlicher Insulinverabreichung über ein Pumpensystem nun eine weitgehend normnahe BZ-Einstellung ermöglichen, ohne gleichzeitig mehr Hypoglykämien hervorzurufen. Das Ganze geht mit einer Reduktion des

Risikos für Spätkomplikationen und für den Patienten deutlicher Zunahme der Lebensqualität einher. Der Fortschritt in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit T1D ist damit evident.

Referenzen

- 1) The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM*. 1993; 329: 977–86.
- 2) Genuth S, Nathan D, Shamoon H, Duffy H, Engel S, Engel H, et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*. 2001; 139(6): 804–12.
- 3) Rewers M, Pillay K, de Beaufort C, Craig M, Hanas R, Acerini C, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 (SUPPL. 20): 102–14.
- 4) Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2014; 15(S20): 115–34.
- 5) Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* [Internet]. 2007; 24(8): 836–42.
- 6) Kordonouri O, Hartmann R, Danne T. Treatment of type 1 diabetes in children and adolescents using modern insulin pumps. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2011; 93 Suppl 1: S118–24.
- 7) Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Vincenzo A Di, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Injection of Long-Acting Human Insulin Analog Glargine, NPH Insulin, and Ultralente Human Insulin and Continuous Subcutaneous Infusion of Insulin Lispro. *Diabetes*. 2000; 49 (December): 2142–8.
- 8) Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall M, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24(1): 27–34.
- 9) Pieber TR, Treichel H-C, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall M-A, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* [Internet]. 2007; 24(6): 635–42.
- 10) Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: A retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(5): 501–5.
- 11) Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endors. *Diabetes Care*. 2007; 30(6): 1653–62.
- 12) Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis E a. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* [Internet]. 2013; 56(11): 2392–400.
- 13) Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler D a, Laffel LMB. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006; 29(11): 2355–60.
- 14) Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 564–72.
- 15) Hughes CR, McDowell N, Cody D, Costigan C. Sustained benefits of continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Dis Child* [Internet]. 2012; 97(3): 245–7.
- 16) Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Free-mark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002; 141(4): 490–5.
- 17) Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin Pump Therapy in Youth With Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study. 2006.
- 18) Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2006; 7(1): 25–31.
- 19) Pickup JC, Sutton a J. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* [Internet]. 2008; 25(7): 765–74.
- 20) Bachmann S, Martin E, Ritschard V, Hess M, Jockers K, Vuissoz J-M, et al. Nocturnal Hypoglycaemia in Diabetic Children: Continuous Glucose Monitoring Reveals More of the Iceberg; P2-D3–485: *Horm Res Paediatr* 2014; 82(suppl 1) 1–507.
- 21) Alsaleh FM, Smith FJ, Thompson R, Al-Saleh MA, Taylor KM. Insulin pump therapy: impact on the lives of children/young people with diabetes mellitus and their parents. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014; 36(5): 1023–30.
- 22) Low KG, Massa L, Lehman D, Olshan JS. Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2005; 6(1): 22–31.
- 23) Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Lindholm Olin-der A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2014; 1–8.
- 24) Joubert M, Reznik Y. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: Review of the literature and implementation for practical use. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012; 96(3): 294–305.
- 25) Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2012; 6(5): 1094–102.
- 26) Scaramuzza AE, Zuccotti GV. Modern clinical management helps reducing the impact of type 1 diabetes in children. *Pharmacol Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015; 98: 16–21.
- 27) Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The Role of Dietary Protein and Fat in Glycaemic Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2015; 15(9): 61.12.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Urs Zumsteg
Päd. Endokrinologie/Diabetologie
Universitätskinderhospital beider Basel UKBB
Postfach
Spitalstrasse 33
CH-4056 Basel
urs.zumsteg@ukbb.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.