



Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023)

Monika Lechleitner · Susanne Kaser · Friedrich Hoppichler · Michael Roden · Raimund Weitgasser · Bernhard Ludvik · Peter Fasching · Yvonne Winhofer · Alexandra Kautzky-Willer · Guntram Schernthaner · Rudolf Prager · Thomas C. Wascher · Martin Clodi

Angenommen: 27. Februar 2023
© Der/die Autor(en) 2023

Zusammenfassung Die Leitlinie nimmt Bezug auf die Diagnostik, einschließlich begleitender Autoimmunerkrankungen, bei Typ 1 Diabetes mellitus, die Insulintherapie und die glykämischen Zielwerte.

Schlüsselwörter Typ 1 Diabetes mellitus · Autoimmunerkrankungen · Insulintherapie

M. Lechleitner
Avomed – Arbeitskreis für Vorsorgemedizin zbd
Gesundheitsförderung in Tirol, Innsbruck, Österreich

S. Kaser
Department für Innere Medizin 1, Medizinische Universität
Innsbruck, Innsbruck, Österreich

F. Hoppichler
Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Salzburg, Salzburg, Österreich

M. Roden
Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische
Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf,
Deutschland

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches
Diabetes-Zentrum (DDZ), Leibniz-Zentrum für
Diabetesforschung, Düsseldorf, Deutschland

Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.),
München-Neuherberg, Deutschland

R. Weitgasser
Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik
Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich
Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg –
Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen
Privatuniversität, Salzburg, Österreich

B. Ludvik
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

P. Fasching
5. Medizinische Abteilung für Endokrinologie,
Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der
Stadt Wien, Wien, Österreich

Y. Winhofer
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische
Universität Wien, Wien, Österreich

Univ.-Prof.in Dr.in A. Kautzky-Willer (✉)
Gender Medicine Unit, Klinische Abteilung für
Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für
Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien,
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
alexandra.kautzky-willer@meduniwien.ac.at

G. Schernthaner
1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie
und Department für Nephrologie, Krankenhaus
Rudolfstiftung, Wien, Österreich

R. Prager
3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen
und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich
Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und
Nephrologie, Wien, Österreich

T. C. Wascher
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien,
Österreich

M. Clodi
ICMR – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research,
Johannes Kepler Universität Linz, Linz, Österreich
Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der
Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich

Diagnosis and insulin therapy of type 1 diabetes mellitus (Update 2023)

Summary This guideline summarizes diagnosis of type 1 diabetes, including accompanying autoimmune disorders, insulin therapy regimens and glycemic target values.

Keywords Type 1 diabetes mellitus · Autoimmune disorders · Insulin therapy

In Bezug auf die Definition werden der Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus als heterogene Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation dargestellt, wobei die Klassifizierung in Typ 1 und Typ 2 Diabetes für die Therapieentscheidung von grundlegender Bedeutung ist [1–3]. Der Typ 1 Diabetes mellitus betrifft rund 5–10% aller Diabeteserkrankungen. Ein Großteil der Neumanifestationen eines Typ 1 Diabetes tritt im Kindes- und Jugendalter auf („jugendlicher Diabetes mellitus“), grundsätzlich kann sich ein Typ 1 Diabetes aber in jedem Lebensalter manifestieren [1, 3].

Global wurde in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg der Diabetesinzidenz auf derzeit geschätzte 15 Neudiagnosen pro 100.000 Menschen pro Jahr beobachtet [4].

Der Entwicklung des Typ 1 Diabetes liegt eine zellulär-medierte Autoimmundestruktion der pankreatischen beta-Zelle zugrunde [1, 2]. Die Autoimmunmarker inkludieren Inselzellantikörper, GAD65 Antikörper, Insulin Antikörper, Antikörper gegenüber Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2beta, sowie Antikörper gegenüber Zinktransporter 8 (ZnT8) und Tetraspanin-7 [1, 5, 6].

Der Typ 1 Diabetes wird durch eine fehlende oder inadäquat niedrige Insulinsekretion gemessen mittels C-Peptid und Vorliegen von einem oder mehreren Autoantikörper definiert. Für eine genetische Prädisposition spricht die starke Assoziation zwischen Typ 1 Diabetes und dem HLA Genotypus, insbesondere DQA und DQB [1, 2].

Das Risiko zur Entwicklung eines Typ 1 Diabetes ist bei Verwandten von Menschen mit Typ 1 Diabetes um das 15–20-fache erhöht und beträgt 6–7% bei Geschwisterkindern und 25–50% bei eineiigen Zwillingen [7, 8].

Die Ausprägung der klinischen Symptome eines Typ 1 Diabetes ist variabel, mit Polyurie, Polydipsie, Schwächegefühl, Sehstörungen, Infektneigung und Gewichtsverlust als typischen Anzeichen einer metabolischen Entgleisung bis hin zur diabetischen Ketoazidose. Die diabetische Ketoazidose und begleitende gastrointestinale Beschwerden können vor allem bei Kindern im Rahmen der Erstmanifestation eines Typ 1 Diabetes beobachtet werden [1, 9]. Bei Angehörigen von Menschen mit Typ 1 Diabetes wurde im Rahmen von Studien das Risiko einer

Diabetesmanifestation bei positiven Antikörperbefunden untersucht. Aus einer multinationalen Studie bei Kindern geht hervor, dass bei mehr als 2 positiven Antikörpern rund 70% innerhalb der nächsten 10 Jahre und 84% innerhalb von 15 Jahren einen Typ 1 Diabetes entwickeln [10].

Neben den klassischen Autoimmunformen des Typ 1 Diabetes wurden in den letzten Jahren – insbesondere in afrikanischen und asiatischen Ethnien – idiopathische Varianten eines Typ 1 Diabetes mellitus beschrieben. Dabei zeigte sich kein serologischer Hinweis auf eine beta-Zell-Autoimmunität, jedoch ein permanenter Insulinmangel mit Ketoazidose [1, 11].

Eine rasche Entwicklung einer ausgeprägten Insulindefizienz wurde unter Therapie mit Check-Point-Inhibitoren beschrieben [1, 2, 12].

Die vormalig als Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) bezeichnete Diabetesvariante stellt ein phänotypisches Mischbild dar, das von einem Autoantikörper-positiven Typ 1 Diabetes mit frühzeitiger Insulindefizienz bis zu Formen mit ausreichender beta-Zell-Reserve und Symptomen des metabolischen Syndroms reicht [3, 13–15].

Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus

Eine Grundlage zur erfolgreichen Umsetzung der umfassenden Therapie (Lebensstilmaßnahmen, Glukosekontrolle, Insulintherapie, präventive Maßnahmen betreffend diabetischer Spätkomplikationen) ist die Teilnahme an einer strukturierten Schulung und damit Übernahme der Entscheidungskompetenz in der Therapieumsetzung durch den Patienten/die Patientin selbst (siehe Leitlinie „Diabeteschulung und -beratung bei Erwachsenen mit Diabetes“). Die Insulintherapie stellt bei Typ 1 Diabetes mellitus eine lebensnotwendige Hormonersatztherapie dar. Die umfassende Betreuung des Menschen mit Typ 1 Diabetes sollte grundsätzlich an einem diabetologischen Zentrum bzw. bei einem Arzt mit entsprechender Schwerpunktausbildung für Diabetologie/Endokrinologie erfolgen [1, 2].

Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 1

Insuline

Zur Insulintherapie werden in Österreich vorwiegend humanes Insulin bzw. Insulinanaloge in einer Konzentration von 100 IE pro ml (U 100) verwendet. Insuline mit höheren Konzentrationen für Patient:innen mit besonders hohem Insulinbedarf sind Insulin Lispro U 200 und Humulin R U 500. Diese höherkonzentrierten Insuline stehen nur in Form von Fertiggins zur Verfügung, um das Risiko von Verwechslungen bei Ampullenwechsel und damit Überdosierungen zu reduzieren.

Die routinemäßige Verabreichung von Insulin erfolgt subkutan mittels Injektionsspritze bzw. Pen oder

Tab. 1 Insuline – Wirkkinetik (nach [16])

Insulin	Wirkungsbeginn (Stunden)	Wirkmaximum (Peak, Stunden)	Wirkdauer (Stunden)
<i>Normalinsulin</i>	0,5–1,0	1,5–3,5	7–8
<i>Kurzwirksame Insulinanaloga</i> (Lispro, Aspart, Glulisin)	0,15–0,35	1–3	3–5
<i>Ultrakurzwirksame Insulinanaloga</i> (Ultra rapid lispro, Fast-acting aspart)	0,1–0,2		
<i>NPH-Insulin</i>	2–4	4–6	8–14
<i>Langwirksame Insulinanaloga</i>			
Glargin U 100	2–4	8–12	22–24
Detemir	1–2	4–7	20–24
<i>Ultralangwirksame Insulinanaloga</i>		Flache Wirkkurve	
Glargin U 300	2–6	Minimaler Peak	30–36
Degludec	0,5–1,5	Minimaler Peak	>42

Tab. 2 Insulinpräparate

	Sanofi-aventis	Eli Lilly	Novo Nordisk
<i>Kurzwirksame Insuline</i>	Insuman® Rapid	Huminsulin® Normal	Actrapid®
<i>Kurzwirksame Insulinanaloga</i>	Apidra® (Glulisin)	Humalog® (Lispro)	NovoRapid® (Aspart)
<i>Ultrakurzwirksame Insulinanaloga</i>		Lyumjev® (lispro-aabc)	Fiasp® (fast acting aspart)
<i>Langwirksame Insuline</i>	Insuman® Basal	Huminsulin® Basal	Insulatard
<i>Langwirksame Insulinanaloga</i>	Lantus® (Glargin)	–	Levemir® (Detemir)
<i>Ultralangwirksame Insulinanaloga</i>	Lantus® U 300 (Toujeo)		Degludec (Tresiba®)
<i>Mischinsuline</i> (NPH-Insulin plus 15 bis 30 % Normalinsulin)	Insuman® Comb 15	Huminsulin® Profil III	Mixtard® 30
	Insuman® Comb 25		
	Insuman® Comb 50		
<i>Mischinsuline mit Insulinanaloga</i> (NPH-Insulin plus 25 bis 70 % kurzwirksame Insulinanaloga)	–	Humalog® Mix 25	NovoMix® 30
		Humalog® Mix 50	NovoMix® 50
			NovoMix® 70
<i>Langwirksames und kurzwirksames Insulinanalogon</i>	–	–	70 % Degludec plus 30 % Aspart (Ryzodeg®)

durch eine Insulinpumpe. Stoffwechsellertgleisungen oder Komorbiditäten (perioperative Versorgung) können kurzfristig eine intravenöse Verabreichung von Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich machen. Insuline stehen als kurzwirksame, langwirksame Insuline und Insulinanaloga, sowie als Mischinsuline zur klinischen Anwendung zur Verfügung (Tab. 1 und 2).

Kurzwirksame Insulinanaloga (Lispro, Aspart, Glulisin) werden seit rund 20 Jahren in der Diabetestherapie eingesetzt [17]. Der gegenüber Normalinsulin raschere Wirkeintritt und die geringere Wirkdauer der kurzwirksamen Insulinanaloga haben die Lebensqualität der Menschen mit Diabetes insofern verbessert, als kein Spritz-Ess-Abstand mehr eingehalten werden muss. In klinischen Studien war die Hypoglykämierate, insbesondere für schwere und nächtliche Hypoglykämien, unter kurzwirksamen Insulinanaloga deutlich geringer als unter Normalinsulin [18–21].

Eine weitere Neuerung stellt die Entwicklung **ultrakurzwirksamer Insulinanaloga** dar. Fast-acting insulin aspart ist ca. 10 min rascher in der Zirkulation wie

Insulin aspart und zeigt eine 74 % höhere Insulinwirkung in den ersten 30 min nach Injektion [22]. Klinischen Studien beschreiben für Menschen mit Typ 1 [23] und Typ 2 [24] Diabetes eine stärkere Reduktion des postprandialen Glukosespitzenwertes unter Fast-acting insulin aspart im Vergleich zu Insulin Aspart. Ebenso zeigt Ultra rapid Insulin lispro (lispro-aabc) einen um ca 10 min rascheren Wirkeintritt als Insulin lispro und eine vorteilhafte Beeinflussung der postprandialen Hyperglykämie [25, 26].

Die Entwicklung **langwirksamer Insulinanaloga** (**Insulin Glargin U 100, Insulin Detemir**) hatte zum Ziel, eine gegenüber NPH-Insulin flachere Wirkkurve und längere Wirkdauer zu erzielen. Langwirksame Insulinanaloga zeigten in klinischen Studien gegenüber NPH-Insulin eine Reduktion vor allem nächtlicher Hypoglykämien [27–29]. Von Vorteil in der klinischen Praxis und Handhabung ist auch das Vorliegen der langwirksamen Insulinanaloga in Form einer klaren Lösung, während bei Applikation von NPH-Insulin eine vorausgehende Suspension des Insulins erforderlich ist.

Zu den sogenannten **ultralangwirksamen Insulinanaloga** zählen Insulin **Glargin U 300** und Insulin **Degludec** [30, 31]. Die lange Wirkdauer und flache Wirkkurve der ultralangwirksamen Insulinanaloga ermöglicht eine Reduktion der Injektionshäufigkeit des basalen Insulins – üblicherweise auf einmal täglich – und größere Flexibilität in der Wahl des Injektionszeitpunktes. In klinischen Studien wurde für die ultralangwirksamen Insuline insgesamt eine gegenüber Insulin Glargin U 100 geringere Hypoglykämierate und geringere Variabilität der Blutzuckerschwankungen beschrieben. Für beide ultralangwirksamen Insulinpräparate liegen Studienreihen zum Einsatz bei Patient:innen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus vor [32–35].

In Bezug auf die Sicherheit der Insulinanaloga konnten Meta-Analysen unter Einschluss großer Patient:innenpopulationen aus Diabetesregistern keine Zunahme des Tumorrisikos für Insulinanaloga erheben [36, 37].

Zur Verfügung stehen mittlerweile auch Biosimilars für Insulin Glargin und Insulin Lispro [38].

Formen der Insulintherapie

Die **funktionelle Insulintherapie** oder Basis-Bolus-Insulintherapie mit ein- bzw. zweimal täglicher Verabreichung eines langwirksamen Basisinsulins/Insulinanalogons und eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons prandial bzw. als Korrekturinsulin ist – seit den Publikationen der DCCT-Studie – die Standardform der Insulinbehandlung bei Typ 1 Diabetes [39–41]. Zur Anpassung der Insulintherapie und Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf die Patient:innen ist dabei die Selbstkontrolle der Glukosewerte eine grundlegende Voraussetzung (siehe Leitlinie „Blutzuckerselbstkontrolle“).

Als eine Variante gilt die **Insulinpumpentherapie** (siehe Leitlinie „Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“). Eine **konventionelle Form der Insulintherapie** (siehe Leitlinie „Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus“) sollte bei Menschen mit Typ 1 Diabetes nur noch in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen.

Die funktionelle Insulintherapie stellt eine dem physiologischen Insulinsekretionsmuster angepasste Form der Insulinsubstitution dar [1, 42]. Bei normaler beta-Zellfunktion erfolgt eine basale Insulinsekretion im Fastenzustand kontinuierlich mit ca. 1,0 E/h und diskontinuierlich entsprechend der Nahrungszufuhr. Die prandiale Freisetzung von Insulin beträgt bei Stoffwechselgesunden für Kohlenhydrate etwa 1,5 E/10 g. Für die Zufuhr von Protein bzw. Fett ist die Insulinfreisetzung wesentlich niedriger und dementsprechend beim Typ 1 Diabetes zur Berechnung des Insulinbedarfs in der täglichen Praxis zu vernachlässigen. Beim Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes beträgt bei gewichtserhaltender Ernährung der Anteil des prandialen Insulins somit ca. 50–60% der Gesamttar-

gesdosis, der Anteil des basalen Insulins ca. 40–50%. Das basale Insulin ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung eines normalen Stoffwechsels im Fastenzustand.

Generell liegt der Insulintagesbedarf bei normalgewichtigen erwachsenen Patient:innen mit neu-diagnostiziertem Typ 1 Diabetes bei insgesamt rund 0,4–1 E/kg Körpergewicht.

Bei der individuellen Anpassung der Insulindosis ist zu berücksichtigen, dass der absolute Insulinbedarf auch von der jeweiligen Insulinsensitivität des Patienten/der Patientin abhängig ist. Die vom Stoffwechselgesunden abgeleiteten Richtwerte für die Insulindosierung beim Patienten mit Diabetes/bei der Patientin mit Diabetes gelten daher nur für den Fall eines absoluten Insulinmangels und einer normalen Insulinsensitivität. Bei einem nur teilweisen Betazellverlust reduziert die verbliebene Insulinrestsekretionsrate den täglichen Insulinbedarf des Patienten/der Patientin, während bei Insulinresistenz der Insulinbedarf erhöht ist. Für einen Großteil der Patient:innen muss die Insulindosierung deshalb individuell angepasst werden, unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Insulindefizits, der Insulinsensitivität, der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Insulinpräparate, der Nahrungszufuhr und der körperlichen Aktivität.

Für die basale Substitution von Insulin stehen NPH-Insuline (Insulatard, Insuman basal, Huminsulin Lilly Basal), langwirksame (Glargin U100, Determir) und ultralangwirksame Insulinanaloga (Glargin U 300, Insulin Degludec) zur Verfügung. NPH-Insulin wird zur Hälfte morgens und abends verabreicht. Die Injektionsfrequenz kann insbesondere bei den ultralangwirksamen Insulinanaloga auf einmal täglich reduziert werden [1, 2, 33].

Als prandiales Insulin werden Normalinsulin (Humaninsulin) oder kurzwirksame (Aspart, Glulisin, Lispro) oder ultrakurzwirksame Insulinanaloga (Insulin lispro-aabc, Fast-acting Insulin aspart) verabreicht.

Die Dosierung des prandialen Insulins ergibt sich aus der Menge der zugeführten Kohlenhydrate, tageszeitlichen Schwankungen (am Morgen höhere Dosis) sowie der Anpassung an die Glukosezielwerte (Korrekturinsulin). Die Dosis des prandialen Insulins für die zugeführte Menge an Kohlenhydraten beträgt bei Erwachsenen im Durchschnitt 1,0–2,0 IE/BE (1 BE entspricht einer Kohlenhydratmenge von 12 g). Die Korrekturen des prandialen Insulins im Tagesverlauf erfolgen beim Erwachsenen entsprechend der Grundregel, dass 1 IE kurzwirksames Insulin die Blutglukose um 40–50 mg/dL senkt. Eine Anpassung der Dosis an den aktuellen Insulinbedarf ist stets erforderlich (z. B. bei Sportausübung, Infekte, Dehydratation).

Insgesamt angestrebt wird, unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten und vor allem des Hypoglykämierisikos, eine normnahe, d. h. den Werten von Menschen ohne Diabetes angenäherte, Kontrolle der Blutglukosewerte [1, 2].

Blutglukosezielwerte

Die Blutglukosezielwerte im Rahmen der Selbstkontrollen sollten 80–110 mg/dL nüchtern bzw. vor den Mahlzeiten, und vor dem Schlafengehen 110–130 mg/dL betragen [1]. Ideale postprandiale Glukosespitzenwerte (Bestimmung 1–2 h nach Einnahme einer Mahlzeit) liegen unter 180 mg/dL [1]. Diese Glukosewerte entsprechen einem HbA_{1c}-Wert von <7,0% [1, 2].

Für die kontinuierlichen Glukosemessungen mittels subcutaner Glukosesensoren findet die Zeit im Zielbereich („Time in range“), meist definiert durch Werte zwischen 70–180 mg/dL, [1, 2], als Indikator für die Qualität der Glukosekontrolle Anwendung [1, 2]. Bei einem Anteil von rund 70% dieser Messungen im Zielkorridorbereich von 70–180 mg/dL ist ein Erreichen des HbA_{1c}-Zielwertes von unter 7% zu erwarten.

Grundlegend für die Zielwertdefinition und Wahl der Therapieform sind die Ergebnisse der DCCT/EDIC-Studie, die bereits 1993 aufzeigen konnte, dass bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit der Senkung des HbA_{1c}-Wertes in die Nähe des nicht-diabetischen Normbereichs das Risiko für mikroangiopathische Komplikationen signifikant reduziert wird [39–41]. In der ursprünglichen DCCT-Studie wurde die funktionelle Insulintherapie mit NPH-Insulin und Normalinsulin umgesetzt. Die striktere glykämische Kontrolle war dabei mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko assoziiert [39]. Für die in den Folgejahren entwickelten kurz- und langwirksamen Insulinanaloga konnte ein gegenüber NPH- bzw. Normalinsulin reduziertes Hypoglykämierisiko erhoben werden [18, 28, 29].

Die große klinische Bedeutung der Hypoglykämie geht auch aus Auswertungen der EURODIAB IDDM Studie hervor, die nachweisen konnte, dass schwere Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes zu einer Verlängerung der QTc-Zeit und damit zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen führen [43].

Nächtliche Glukosekontrollen (ca. 2.00–4.00 Uhr) werden bei Verdacht oder bei bekannter Neigung zu nächtlicher Hypoglykämien empfohlen und sollten darüberhinaus regelmäßig, je nach Stabilität der Stoffwechselkontrolle, alle 4–8 Wochen vorgenommen werden. Als mittlerweile bei vielen Patient:innen eingesetzte Alternative gilt die kontinuierliche Glukosemessung mittels Sensor bzw. Flash-Glukosemessung (siehe Leitlinienabschnitt Glukosesensor).

Typ 1 Diabetes und Adipositas

Bisher wurden Patient:innen mit Typ 1 Diabetes als schlanke, insulinsensitive Individuen, bei denen der absolute Insulinmangel als Ursache der Hyperglykämie im Vordergrund steht, charakterisiert [1, 2]. Im Zuge des Anstieges der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas finden sich auch häufiger übergewichtige und adipöse Patient:innen mit Typ 1 Diabetes [44]. Rezente Untersuchungen zeigen auf, dass so-

wohl makro- als auch mikrovaskuläre Komplikationen bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes und klinischen Symptomen eines metabolischen Syndroms (von einigen Autoren auch als *Double Diabetes* bezeichnet) signifikant häufiger auftreten [45]. Inwieweit eine Zusatztherapie mit Metformin und Inkretinmimetika für diese Patient:innen von Vorteil sein könnte ist Gegenstand von Diskussionen [46, 47]. So fand sich unter Metformintherapie in der REMOVAL-Studie keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle, aber ein günstiger Effekt auf Körpergewicht und LDL-Cholesterin [48].

Weitere Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes

Entsprechend Literaturangaben entwickeln bis zu 30% der Menschen mit Typ 1 Diabetes Autoimmunerkrankungen an weiteren Organsystemen [1, 49–53]. Eine Autoimmunthyroiditis (Morbus Hashimoto oder Basedow) tritt bei 15–30% der Menschen mit Typ 1 Diabetes auf, eine Autoimmungastritis und/oder perniziöse Anämie bei 5–10%, eine Zöliakie bei 4–9%, ein Morbus Addison bei rund 0,5% und eine Vitiligo bei 2–10%. Auch das Risiko zur Entwicklung einer Autoimmunhepatitis und einer Myasthenia gravis ist erhöht [1]. Die Diagnostik beruht auf der serologischen Bestimmung organspezifischer Antikörper [54].

Das sogenannte **polyglanduläre Autoimmunsyndrom** I und II ist grundsätzlich mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation eines Typ 1 Diabetes assoziiert, rund 20% der betroffenen Patient:innen entwickeln einen Typ 1 Diabetes [54, 55]. Das Syndrom Typ I stellt eine seltene genetische Erkrankung dar, die auf eine Mutation des Autoimmun-regulatorischen (AIRE) Gens zurückzuführen ist und ein autosomal rezessives Vererbungsmuster aufweist [55]. Die Diagnose erfolgt bei Vorliegen von 2 oder mehreren Teilsymptomen, einschließlich einer mukokutanen Candidiasis, ektodermaler Dysplasien, einer Nebenniereninsuffizienz und/oder eines Hypoparathyroidismus. Die charakteristischen Symptome sind häufig bereits im Kindesalter nachweisbar.

Dem polyglandulären Autoimmunsyndrom II liegt die Assoziation einer endokrinologischen Autoimmunerkrankung mit Einbeziehung weiteren Organsysteme zugrunde. Charakteristika des Typ I Syndroms, insbesondere Mutationen des AIRE Gens, sind nicht nachweisbar. Die Häufigkeit des polyglandulären Autoimmunsyndroms Typ II beträgt 1/20.000 mit einem Überwiegen von Frauen gegenüber Männern im Verhältnis von 3/1. Die höchste Inzidenzrate findet sich im Lebensalter zwischen 20 und 60 Jahren.

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse führen zum klinischen Bild der Hashimoto Thyroiditis bzw. eines Morbus Basedow. Im Rahmen der Hashimoto

Thyroiditis kommt es zum Auftreten von Antikörpern gegen die Thyroid-Peroxidase (TPO) oder Thyreoglobulin, sowie zu einer Erhöhung der TSH Konzentration. Thyroid-Peroxidase Antikörper finden sich bei 15–30% der erwachsenen Menschen mit Typ 1 Diabetes. Die Prävalenz liegt damit deutlich höher als in der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–10% [56]. Rund 50% der TPO-Antikörper-positiven Patient:innen mit Typ 1 Diabetes zeigen einen Übergang in eine manifeste Schilddrüsenerkrankung. Eine subklinische Hypothyreose findet sich bei 13–20% der Menschen mit Typ 1 Diabetes, eine subklinische Hyperthyreose bei 6–10% gegenüber 0,1–2% in der nicht-diabetischen Bevölkerung [1, 56, 57].

Unter Berücksichtigung dieser Datenlage wird in den Leitlinien von Fachgesellschaften, wie der ADA, eine regelmäßige Kontrolle des TSH Wertes als Screening auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung empfohlen [1, 58].

Zöliakie

Die Prävalenz der Zöliakie beträgt bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes zwischen 1–8%, gegenüber 0,5% in der Allgemeinbevölkerung [1, 59]. Die National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE UK) Leitlinien empfehlen ein Screening auf Zöliakie bei der Diagnosestellung eines Typ 1 Diabetes. Entsprechend den Vorgaben von Fachgesellschaften sollte ein Screening auf das Vorliegen einer Glutenenteropathie bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Symptomatik erfolgen [60].

Autoimmungastritis und Perniziosa

Die Häufigkeit der Autoimmungastritis ist bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mit 5–10% gegenüber der nicht-diabetischen Bevölkerung mit 2–4% um das 3- bis 5-Fache erhöht [61]. Das Krankheitsbild kann als Teilsymptom des polyglandulären Autoimmunsyndroms auftreten. Eine zumindest einmal jährliche Bestimmung des Blutbilds und des Vitamin B 12 Spiegels ist deshalb bei Patient:innen mit Typ 1 Diabetes empfehlenswert, um Folgekomplikationen zu vermeiden [1, 61].

Morbus Addison

Antikörper gegen die 21-Hydroxylase finden sich bei 0,7–3% der Menschen mit Typ 1 Diabetes gegenüber maximal 0,6% in der nicht-diabetischen Bevölkerung [62]. Entsprechend Literaturangaben beträgt die jährliche Inzidenz eines klinisch manifesten Morbus Addison 20% [62]. Die klinischen Symptome des Morbus Addison, wie Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Gewichtsabnahme und Anorexie, können beim Menschen mit Diabetes als Folge einer inadäquaten Behandlung bzw. Therapienebenwirkung miss-

interpretiert werden. Besondere Beachtung muss die erhöhte Neigung zu Hypoglykämien finden.

Vitiligo

Der Vitiligo liegt eine Autoimmunerkrankung mit der Ausbildung von Antikörpern gegenüber Melanozyten zugrunde. Bei Vitiligo ist das Risiko für die Manifestation von weiteren Autoimmunerkrankungen erhöht und beträgt rund 10% für das Auftreten eines Typ 1 Diabetes mellitus [63].

Screeningempfehlungen

Unter Bezugnahme auf die Literatur und internationale Leitlinienempfehlungen:

- TSH-Kontrolle jedes 2. Jahr bei asymptomatischen und Antikörper negativen Patient:innen, ansonsten häufiger [1].
- Zöliakie Screening bei Erstdiagnose [1, 2]. Berücksichtigt werden muss dabei das bei Menschen mit Typ 1 Diabetes erhöhte Risiko für einen IgA-Mangel mit falsch negativen serologischen Testergebnissen [64, 65].
- Klinisches Bild mit Verdacht auf Morbus Addison, Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie: bei positivem Nebennierenrinden Antikörperbefund regelmäßige ACTH-Verlaufskontrolle und gegebenenfalls weitere Abklärung [1].

Funding Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Interessenkonflikt M. Lechleitner, S. Kaser, F. Hoppichler, M. Roden, R. Weitgasser, B. Ludvik, P. Fasching, Y. Winhofer, A. Kautzky-Willer, G. Schernthaner, R. Prager, T.C. Wascher und M. Clodi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):S158–S90.
2. Holt RIG, DeVries H, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman SM, 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). *Diabetes Care*. 2021;44:2589–625.
3. Sinclair AJ, Dunning T, Dhataria K. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an executive summary. *Diabet Med*. 2020;37:53–70.
4. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, et al. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10:98–115.
5. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449–62.
6. McLaughlin KA, Tombs MA, Christie MR. Autoimmunity to tetraspanin-7 in type 1 diabetes. *Med Microbiol Immunol*. 2020;209:437–45.
7. Pociot F, Lenmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331–9.
8. Primavera M, Gianini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front Endocrinol*. 2020;11:1–9.
9. Ziegler R, Neur A. Diabetes in childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:146–56.
10. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and its progression to diabetes. *JAMA*. 2013;309:2473–4.
11. Mbanya CN, Motala AA, Sobngwi W, Assah FK, Enaru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2010;375:2254–66.
12. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induce with checkpoint inhibitors. *Diabetes*. 2018;67:1471–80.
13. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:674–86.
14. Zaharia OP, Bobrov P, Strassburger K, Bodis K, Karusheva Y, Scholz M, Markgraf DF, Burkart V, Schloot NC, Müssig K, Szendroedi J, Roden M, GDS Group. Metabolic characteristics of recently diagnosed adult-onset autoimmune diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:429–37.
15. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433–7.
16. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes -2023. *Diabetes Care* 2023, 46 (Supple 1): S140-S157
17. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:385–99.
18. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T, Hougaard P, Parvin HH, Thorsteinsson B, Tarnow L. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:553–61.
19. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, Jensen T, Hougaard P, Parving HH, Thorsteinsson B, Tranow L, Pedersen-Bjergaard U. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. *Diabetes Metab*. 2016;42:249–55.
20. Kristensen PL, Tarnow L, Bay C, Norgaard K, Jensen T, Parving HH, Perrild H, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. Comparing effects of insulin analogues and human insulin on nocturnal glycaemia in hypoglycaemia-prone people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2017;34:625–31.
21. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Plank J, Pieber TR, Gerlach FM. Short-acting insulin analogies versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012161>.
22. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, SACH-Friedl S, Erichsen L, Basu R, Haahr H. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1615–22.
23. Russel-Jones D, Bode BW, DeBlock C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Osterskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40:943–50.
24. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, Bretler DM, Bang RB, Bode BW. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care*. 2017;40:951–7.
25. Heise T, Linnebjerg H, Coutnt D, LaBell E, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:1789–98.
26. Malecki MT, Cao D, Liu R, Hardy T, et al. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control and time in range in type 1 diabetes compared to lispro: PRONOT-T1 DM continuous glucose monitoring substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;11:853–60.
27. Poon K, King AB. Glargine and detemir: safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogues. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:213–23.
28. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:184–9.
29. Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal aspart. *Diabetes Care*. 2003;26:590–6.
30. Woo VC. A review of the clinical efficacy and safety of insulin degludec and glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2017;39:S12–S33.
31. Blair HA, Keating GM. Insulin glargine 300 U/mL: a review in diabetes mellitus. *Drugs*. 2016;76:363–74.
32. Robinson JD, Neumiller JJ, Campbell RK. Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patients care? Investigating the potential role of insulin degludec. *Drugs*. 2012;72:2319–25.
33. Lamos EM, Younk LM, Davis STN. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:389–400.
34. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, Ziemien M, Guo H, et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous

- glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care*. 2017;40:554–60.
35. Rodacki M, Carvalho RM, Zajdenverg L. The potential effect of ultra-long insulin degludec on glycaemic variability. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:92–103.
 36. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia*. 2017;60:1691–703.
 37. Degaard A, Lynggaard H, Rastam A, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52:2507–12.
 38. Ampudia-Blasco FJ. Biosimilars and novel insulin. *Am J Ther*. 2020;27:e52–e61.
 39. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–88.
 40. Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, Nathan DM, Cleary PA, Backlund JYC, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
 41. Diabetes Control and Complications trial (DCCT), Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general populations. *Diabetes Care*. 2016;39:1378–83.
 42. Kryszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia*. 1987;30:16–21.
 43. Gruden G, Giunti S, Baritta F, et al. QTc interval prolongation is independently associated with severe hypoglycemic attacks in type 1 diabetes from the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetes Care*. 2012;35:125–7.
 44. Pozzili P, Guglielmi C, Caprio S, Buzzetti R. Obesity, autoimmunity, and double diabetes in youth. *Diabetes Care*. 2011;34(2):S166–S170.
 45. Merger SR, Kerner W, Stadler M, Zeyfang A, Jehle P, Müller-Korbsch M, Holl RW, Initiative DPD. German competence network diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;119:48–56.
 46. Nwosi BU, Maranda L, Cullen K, Greenman L, Flechman L, McShea N, Barton BA, Lee MM. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive metformin therapy in overweight/obese youth with type 1 diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10:e137525.
 47. von Scholten BJ, Kreinter FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64:1037–48.
 48. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:597–609.
 49. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67:376–87.
 50. Heukamp I, Then C, Lechner A, Seissler J. Update Typ-1-Diabetes. *Internist*. 2013;54:201–16.
 51. Schott M, Seissler J. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Renz H, Hrsg. *Autoimmune diagnostics*. Berlin: De Gruyter; 2012. S. S177–S89.
 52. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2014;31:126–35.
 53. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068–79.
 54. Barker JM, Yu L, et al. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005;28:850–5.
 55. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type 1 assigned to chromosome 21. *Nat Genet*. 1994;8:83–7.
 56. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care*. 2011;34:1211–3.
 57. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*. 2003;26:1181–5.
 58. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, Donaghue KC. Other complications and associated conditions. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006–2007. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:171–6.
 59. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigalupi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:1195–8.
 60. Hogg-Kollars S, Al Dulaimi D, Tait K, Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2014;7:189–97.
 61. DeBlock C, De Leeuw I, Bogers J, et al. Autoimmune gastropathy in type 1 diabetic patients with parietal cell antibodies: histological and clinical findings. *Diabetes Care*. 2003;26:82–8.
 62. Betterle C, Scalici C, Presotto F, et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies. *J Endocrinol*. 1988;117:467–75.
 63. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. 2008;159:1051–76.
 64. Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G. Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011;21:242–4.
 65. Schober E, Bittmann B, Granditsch G, Huber VVD, Hüppe A, Jäger A, Oberhuber G, Rami B, Reichel G. Screening by anti-endomysium antibody for celiac disease in diabetic children and adolescents in Austria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:391–6.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.