



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Diabetes melitus Typ 1 - neue Entwicklungen in der intensivierten Insulintherapie

Gerber, P A ; Zimmermann, D ; Spinas, G A

Abstract: Die intensivierte Insulintherapie wurde durch das Mittel der kontinuierlichen Glukosemessung erweitert. Die Kombination von Insulinpumpe und kontinuierlicher Glukosemessung verbessert die Blutzuckerkontrolle, bedarf aber nach wie vor der Bedienung durch den Patienten. Für die Berechnung der notwendigen Insulinboli steht eine breite Palette von Bolusrechnern zur Verfügung.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90863>
Journal Article
Published Version

Originally published at:

Gerber, P A ; Zimmermann, D ; Spinas, G A (2013). Diabetes melitus Typ 1 - neue Entwicklungen in der intensivierten Insulintherapie. *Swiss Medical Forum*, 13(23):443-447.

Diabetes mellitus Typ 1 – neue Entwicklungen in der intensivierten Insulintherapie

Philipp A. Gerber^a, Daniel Zimmermann^b, Giatgen A. Spinas^a

^a UniversitätsSpital Zürich, Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Zürich

^b Endokrinologisch/Diabetologische Praxis, Affoltern am Albis

Quintessenz

- Die intensivierte Insulintherapie wurde durch das in vielen Situationen hilfreiche Mittel der kontinuierlichen Glukosemessung erweitert.
- Die Kombination von Insulinpumpe und kontinuierlicher Glukosemessung verbessert die Blutzuckerkontrolle, bedarf aber nach wie vor der Bedienung durch den Patienten.
- Für die Berechnung der notwendigen Insulinboli steht eine breite Palette von Bolusrechnern zur Verfügung.
- Mit Insulin Degludec wird ein erstes ultralangwirksames Basalinsulin zur Verfügung stehen.
- Die Pankreas- oder Inseltransplantation bleibt weiterhin für wenige Patienten mit gleichzeitiger Nierentransplantation oder rezidivierenden schweren Hypoglykämien reserviert.

Rund 40 000 Patienten in der Schweiz leiden an Typ-1-Diabetes. Während die Inzidenz der Erkrankung über die letzten Jahrzehnte im Vergleich zur rasanten Zunahme beim Typ-2-Diabetes nur leicht zugenommen hat, ist die Prävalenz dennoch deutlich angestiegen. Dies ist wohl in erster Linie auf die stetige Reduktion der Mortalität zurückzuführen, die allerdings nach wie vor deutlich höher ist als bei der Normalbevölkerung [1]. Vor 20 Jahren wurden die Daten der Studie *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) publiziert, die den klaren Nutzen einer intensivierten Blutzuckerbehandlung mit mehrmaligen täglichen Insulininjektionen oder einer Insulinpumpenbehandlung hinsichtlich der Verminderung von diabetischen Folgeschäden zeigten [2]. Seither konnten Entwicklungen im Bereich der Blutzuckermessung und Insulintherapie, aber auch die verbesserte Früherkennung und Behandlung von Spätfolgen dazu beitragen, dass sich Lebensqualität und -erwartung von Menschen mit Typ-1-Diabetes stetig verbesserten. Dieser Artikel beleuchtet neue Aspekte der Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, insbesondere die Möglichkeiten der kontinuierlichen Glukosemessung sowie Hilfsmittel zur Optimierung der Insulintherapie.



Philipp A. Gerber


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

Optimierung der Glukosekontrolle durch kontinuierliche Glukosemessung

Ähnlich wie beim Typ-2-Diabetes, bei welchem in den letzten Jahren das Festlegen eines individuellen Therapieziels einen strikten HbA_{1c}-Zielwert ersetzt hat, muss

auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes das individuelle Ziel anhand verschiedener Faktoren definiert werden. Dieses Ziel kann sich beim einzelnen Patienten während der Behandlung auch ändern. Generell kann ein HbA_{1c} von <7% als sinnvoller Zielwert angesehen werden [3]. Die Erfahrung an unserer Klinik zeigt, dass in einer umfangreichen und nicht selektionierten Kohorte von Patienten mit Typ-1-Diabetes (763 Patienten über 10 Jahre) ein durchschnittlicher HbA_{1c}-Wert von 7,4% erreichbar ist [4].

Die hauptsächliche Determinante für die Festlegung bzw. das Erreichen des Zielwerts sind die unter der Insulintherapie auftretenden Hypoglykämien. Diese zu erfassen und zu vermeiden ist eine Herausforderung für Arzt und Patient. In der hausärztlichen Praxis sind es nicht selten Patienten mit Typ-1-Diabetes, die sich wegen einer als problemlos berichteten Therapie regelmässigen Kontrollen entziehen, bei denen eine sorgfältige Evaluation häufige, teilweise schwere Hypoglykämien erahnen lässt. Hinweise hierfür können Berichte von Angehörigen über symptomatische Hypoglykämien sein, die vom Patienten nicht bewusst wahrgenommen werden, oder ein unerklärbar tiefer HbA_{1c}-Wert bei verhältnismässig hohen selbst gemessenen Blutzuckerwerten. Die Hypoglykämie-Wahrnehmung ist vor allem während der Nacht reduziert. Studien zeigen, dass bis 30% der nächtlichen Blutzuckerwerte bei aggressiv behandelten Patienten mit Typ-1-Diabetes unter 3,9 mmol/l liegen [5]. Insbesondere wenn unerklärbar hohe morgendliche Blutzuckerwerte gemessen werden, sollten nächtliche Hypoglykämien (mit konsekutiver Gegenregulation) vermutet werden.

Als mögliche diagnostische und therapeutische Hilfe für die Erkennung nächtlicher Hypoglykämien hat sich über die letzten Jahre die kontinuierliche subkutane Glukosemessung erwiesen (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS). Hierbei wird der Glukosespiegel in der Interzellulärflüssigkeit der Subkutis durch einen für mehrere Tage (Wechsel spätestens alle 6 Tage notwendig) angelegten Nadelsensor gemessen. Das Messintervall beträgt bei den meisten Geräten wenige Sekunden, ein (Durchschnitts-)Wert wird dann ca. alle fünf Minuten angezeigt. Das kleine Sensorgerät, das der Haut aufliegt, kann die Messwerte drahtlos an ein Anzeigegerät übermitteln, etwa an eine Insulinpumpe (Abb. 1 )

Mindestens alle zwölf Stunden muss der Sensor mittels Blutzuckermessung kalibriert werden. Verglichen mit der Selbstmessung im Blut ist die Messung des Sensors verzögert, da der Ausgleich des Glukosespiegels zwischen Blut und interstitieller Flüssigkeit ca. 10–20 Minuten dauert. Auch sind die vom Sensor gemessenen

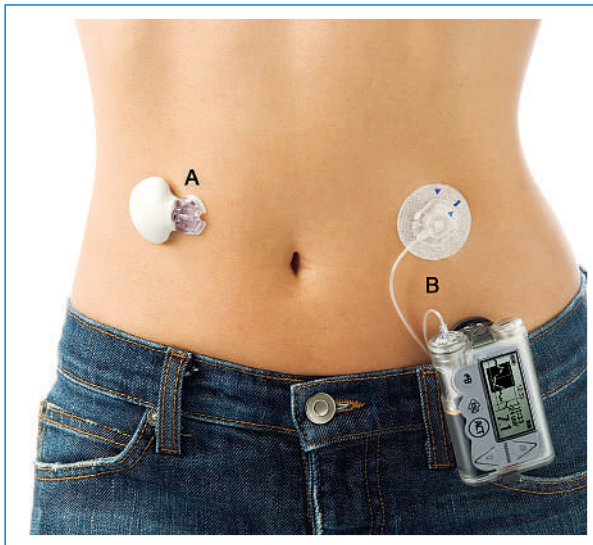




Abbildung 1

Am Körper befestigter Glukosesensor (A), der die gemessenen Glukosewerte automatisch an die Insulinpumpe überträgt (B).


Glukosekonzentrationen etwas weniger genau. Es ist mit einer Abweichung vom effektiven Blutzuckerwert von 10–20% zu rechnen, während die Abweichung bei den herkömmlichen Blutzuckermessgeräten normalerweise nicht mehr als 10% beträgt [6].

Der grosse Vorteil der kontinuierlichen Blutzuckermessung ist das Erfassen von schnellen Änderungen des Blutzuckers ausserhalb der durch den Patienten durchgeführten Bestimmungen im Blut. Im Wesentlichen gibt es zwei Anwendungen:

- Die kurzfristige Anlage des Sensors zur Erfassung vermuteter Blutzuckerschwankungen (v.a. nicht erkannter Hypoglykämien) und zur Anpassung des Therapieschemas.
- Die langfristige, dauerhafte Anlage des Sensors bei Patienten mit rezidivierenden, schweren Hypoglykämien; bei diesen Patienten verunmöglicht die Angst vor Hypoglykämien oft eine optimale Therapie.

Ein Alarmsystem informiert den Träger über erreichte Grenzwerte und über Glukosespiegel, die sich sehr schnell ändern. Die Reaktion des Patienten auf diese Trends ist (auch aufgrund der reduzierten Genauigkeit und der genannten verzögerten Glukosespiegelerfassung) wichtiger als die Reaktion auf die absoluten Werte (Abb. 2 ). Die kontinuierliche Glukosemessung wird in der Schweiz durch die Krankenkassen vergütet bei Patienten, die mit einer Insulinpumpe behandelt werden und rezidivierende schwere Hypoglykämien erleiden (Fremdhilfe notwendig) sowie einen HbA_{1c}-Wert von über 8% aufweisen. Die Indikation für den Sensor muss durch den Facharzt Endokrinologie/Diabetologie gestellt und nach sechs Monaten neu beurteilt werden (Tab. 1 ). Der Nutzen der kontinuierlichen Glukosemessung hinsichtlich Verringerung von Blutzuckerschwankungen und Verbesserung der Stoffwechselkontrolle konnte in mehreren Studien eindrücklich belegt werden [7, 8].

Kombination mit der Insulinpumpe

Grundsätzlich kann die dauerhafte kontinuierliche Glukosemessung in Kombination sowohl mit multiplen täglichen Insulininjektionen als auch mit einer Insulinpumpentherapie angewendet werden, jedoch wird die Kombination mit der Insulinpumpe bevorzugt und durch die Krankenkasse auch nur so vergütet. Diese Kombination hat den Vorteil einer Anzeige der Blutzuckerwerte direkt auf dem Display der Insulinpumpe (Abb. 3 ), die auch ein sofortiges Reagieren auf Blutzuckerschwankungen vereinfacht bzw. in gewissen Fällen sogar die Insulinabgabe direkt steuert. Die meisten Daten, welche die Effektivität der kontinuierlichen Glukosemessung belegen, wurden in Kombination mit der Pumpenbehandlung erhoben, so auch die Daten des im *New England Journal of Medicine* veröffentlichten STAR-3-Trials [9, 10]. Bei dieser Studie wurden Patienten randomisiert, die initial mit mehrfachen täglichen Insulininjektionen behandelt wurden: Entweder wurde diese

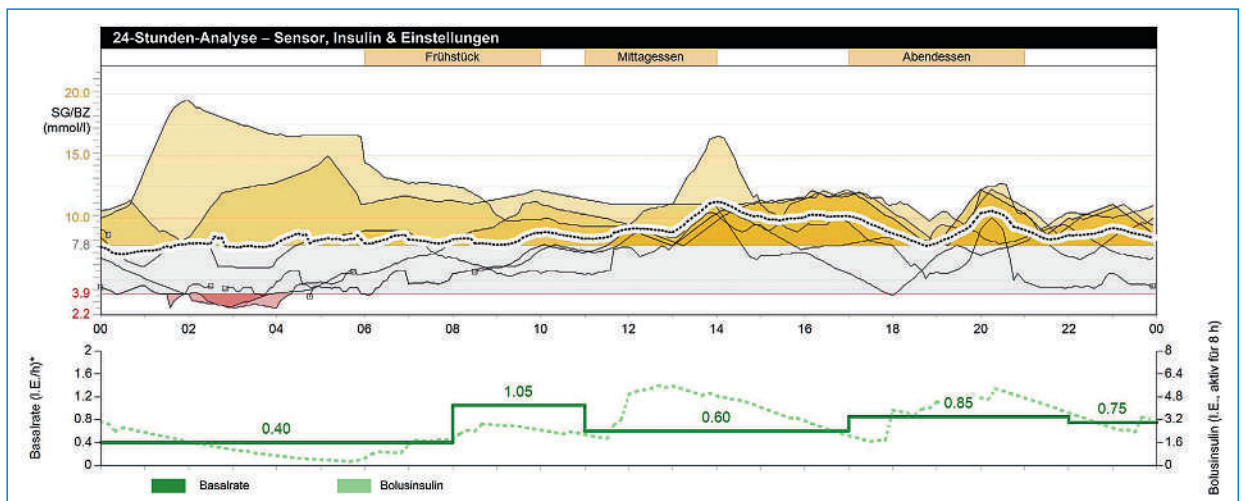


Abbildung 2

Beispiel einer Glukosekurve, erstellt anhand der über mehrere Tage gemessenen Sensorwerte (obere Bildhälfte) sowie Darstellung der durch die Pumpe verabreichten Insulinmengen (untere Bildhälfte). Gut erkennbar ist die Tendenz zu nächtlichen Hypoglykämien zwischen 2 und 4 Uhr (rot).

Tabelle 1

Limitation der Vergütung der Kosten eines kontinuierlichen Glukosemonitoring-Systems (CGM) gemäss [23].

Nur bei Patienten mit Insulinpumpe unter folgenden Bedingungen:

Bei schweren Hypoglykämien Grad II oder III oder bei schweren Formen von Brittle-Diabetes mit bereits erfolgter Notfallkonsultation und/oder Hospitalisation.

HbA_{1c}-Wert gleich oder höher als 8%.

Verschreibung nur durch Fachärzte für Endokrinologie/Diabetologie, die in der Anwendung der CGM-Technologie ausgebildet sind. Nach Ablauf der ersten sechs Monate ist eine Neubeurteilung durch den behandelnden Arzt erforderlich.

Bei einer Anwendungsdauer von mehr als sechs Monaten ist auf eine ärztliche Begründung hin eine vorgängige Kostengutsprache des Versicherers erforderlich.

**Abbildung 3**

Insulinpumpe mit direkter Bildschirmdarstellung einer Sensormesskurve.

(Alle Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Medtronic AG)

Therapie beibehalten oder es wurde auf die Kombination Insulinpumpe/Glukosesensor gewechselt. Dieser Wechsel führte nach einem Jahr zu einer Verbesserung des HbA_{1c}-Werts von 8,3% auf 7,5%, während bei der Kontrollgruppe der HbA_{1c}-Wert 8,1% betrug.


In der hausärztlichen Praxis stellt sich gelegentlich die Frage, welchen Patienten mit Typ-1-Diabetes eine Insulinpumpentherapie empfohlen werden sollte. Sind es alle Patienten, sind es diejenigen mit bereits guter Blutzuckerkontrolle oder sind es eher diejenigen, bei welchen die Blutzuckereinstellung noch verbessert werden kann? Generell ist jeder Patient mit Typ-1-Diabetes, der eine gute Therapieadhärenz zeigt, ein möglicher Kandidat, und es kann, gerade auch bei Kombination mit einem Sensor, eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung erreicht werden. Als wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Pumpentherapie sollte der Patient diese aber auch praktisch als eine Verbesserung seiner Lebensqualität empfinden. Das probeweise Tragen einer Insulinpumpe, das von den meisten Diabetesberatungen angeboten wird, kann oftmals als Entscheidungshilfe dienen. Bei Patienten mit sehr schlechter Blutzuckereinstellung aufgrund mangelnder Compliance weckt die Pumpentherapie oft Hoffnungen, die sich dann nicht erfüllen. Regelmässige Blutzuckerkontrollen (auch bei Anlage eines Sensors), korrekte Insulinbolusberechnungen und regelmässige Kontrolle des Materials sind wichtige Voraussetzungen für einen erfolgreichen Wechsel auf die Behandlung mit einer Insulinpumpe [11].

Natürlich lassen die Kombination von kontinuierlicher Glukosemessung und Insulinpumpe an die Möglichkeit des «künstlichen Pankreas» denken. Damit ist ein geschlossenes System gemeint, bei dem die Insulinabgabe durch die Pumpe nicht mehr vom Patienten getätigt wird, sondern direkt aufgrund der durch den Sensor gemessenen Glukosewerte gesteuert wird [12]. Ein erster Schritt in diese Richtung ist das bereits etablierte automatische Abschalten der Insulinpumpe bei drohender Hypoglykämie. Mit Hilfe von Algorithmen wird versucht, das Risiko einer Hypoglykämie aufgrund des Blutzuckerverlaufs möglichst früh zu erkennen [13]. Gerade die nächtlichen Hypoglykämien können so in vielen Fällen vermieden werden [14].

Bis zum vollständigen «Closed loop system», das die ganze Insulintherapie übernimmt, sind allerdings noch einige Hürden zu nehmen. Dazu gehören Unzulänglichkeiten bei den Blutzuckermessungen durch den Sensor. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Verantwortlichkeit der Herstellerfirmen des Sensors und der Insulinpumpe für ein ganz sicheres Funktionieren der Kombination beider Systeme. Der Diabetiker muss sich vollständig auf die automatische Regulierung der Insulinzufuhr verlassen können. Vor allem bei schnellen Änderungen des Blutzuckers, zum Beispiel durch die Zufuhr von Kohlenhydraten, ist das Antizipieren und vorgängige Abgeben von Insulin durch den Patienten dem sehr verzögerten Anpassen der Insulininfusion durch die Pumpe aufgrund von Sensor-Messungen weit überlegen.

Bolusrechner

Trotz Pumpensystem muss der Patient nach wie vor berechnen, welche Insulinmengen er vor den Mahlzeiten abzugeben hat, um den zu erwartenden Blutzuckeranstieg möglichst gut abfangen zu können – ohne Über- oder Untertherapie. Hier haben sich die in den letzten Jahren entwickelten, automatischen Bolus-Berechnungen als sehr hilfreich erwiesen. Das korrekte Berechnen eines Insulinbolus vor den Mahlzeiten verlangt vom Patienten eine komplexe Integration verschiedener Elemente. Hierzu gehören die konsumierte Kohlenhydratmenge, deren Resorptionszeit, der vorgängig gemessene Blutzuckerspiegel, allfällige intensive körperliche Aktivität nach der Mahlzeit etc. In der Praxis führt dies dazu, dass sich Patienten der Einfachheit halber eher auf Erfahrungswerte stützen und ungefähre Insulinmengen applizieren, statt die zeitraubende Berechnung durch-

zuführen. Automatische Bolusrechner (ABC, automated bolus calculator) können diese Aufgabe übernehmen. Die Angaben, die für die Berechnung einer möglichst korrekten Insulinmenge nötig sind, zeigt Tabelle 2 . Die meisten dieser Faktoren sind patientenspezifisch und können einmalig im Bolusrechner eingegeben werden, so etwa die gewünschte Zielblutglukose oder die Menge des Insulins, die für das Abdecken einer bestimmten Menge von Kohlenhydraten bzw. für die Senkung des Blutzuckers um eine bestimmte Anzahl Einheiten benötigt wird. Da diese Algorithmen während des Tages variieren, können sie in Abhängigkeit der Tageszeit programmiert werden – der Rechner verwendet anhand der aktuellen Zeit den entsprechenden Algorithmus. Der Patient gibt nun noch den aktuellen Blutzucker, die einzunehmende Kohlenhydratmenge und gegebenenfalls die zu erwartende körperliche Aktivität ein. Mit diesen Angaben wird dann die zu applizierende Insulinmenge berechnet.

Falls der Rechner in eine Insulinpumpe integriert ist, wird er zusätzlich noch allfällige kürzlich verabreichte Insulinboli in seine Kalkulation einbeziehen, falls diese noch wirksam sind. Auch der Blutzuckerwert kann durch drahtlose Übertragung während der Messung direkt an die Pumpe gesendet werden [15]. Für Patienten, die keine Insulinpumpe tragen, sind Blutzuckermessgeräte mit integriertem Bolusrechner erhältlich [16]. Ausserdem sind für die meisten gängigen Mobilgerätplattformen Applikationen erhältlich, die unabhängig von Blutzuckermessgeräten oder Insulinpumpen Bolusberechnungen durchführen können.

Was nach technischen Spielereien tönen mag, ermöglicht vielen Patienten im Alltag eine schnelle, unkomplizierte und hinreichend präzise Berechnung der zu applizierenden Insulinmengen. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Anwendung solcher Rechner zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung und letztlich zu einer grösseren Therapie-Zufriedenheit führt [17].

Ein Problem sollte hier nicht vergessen werden. Das Schwierigste für den Diabetiker ist oft die Einschätzung einer bestimmten Kohlenhydratmenge, also beispielsweise einer Portion Spaghetti. Die Praxis zeigt, dass eine falsche Schätzung das Resultat der automatisierten

Bolusberechnung natürlich sinnlos macht. Die Patienten sollten in dieser Hinsicht deshalb speziell gut von der Ernährungsberatung geschult werden.

Neues Insulin

Für Patienten mit einer Insulinpumpentherapie steht die Entwicklung neuartiger Insuline nicht im Vordergrund. Mit Hilfe der Pumpe wird ein einziges, kurzwirksames Insulin appliziert – ein Teil wird kontinuierlich, als basales Insulin, abgegeben, der andere Teil in Form der Boli zu den Mahlzeiten oder als Korrekturen zu hoher Blutzuckerwerte.

Für Patienten mit konventioneller intensivierter Insulintherapie in Form mehrerer täglicher Injektionen spielt hingegen die Kinetik des verabreichten Insulins eine wichtige Rolle. Die erhältlichen kurzwirksamen Insulinanaloga Lispro (Humalog®), Aspart (NovoRapid®) und Glulisin (Apidra®) eignen sich bestens zur Abgabe der Insulinboli. Zur Abdeckung des Basalbedarfs werden vor allem die langwirksamen Insulinanaloga Glargin (Lantus®) und Detemir (Levemir®) mit deutlich längeren Halbwertszeiten verwendet. Das neue ultralangwirksame Basalinsulin Degludec, dessen Markteinführung für 2013 geplant ist, verspricht aufgrund seiner Pharmakokinetik eine äusserst stabile Blutzuckerkontrolle bei einmal täglicher Applikation. Gemäss neusten Studien führt die Behandlung mit diesem Insulin zu einer gleich guten Glukosekontrolle mit weniger nächtlichen Hypoglykämien wie die Therapie mit anderen Basalinsulinen, selbst wenn der tägliche Applikationszeitpunkt flexibel gestaltet wird, das heisst das Dosisintervall zwischen 8 und 40 Stunden variiert [18, 19].

«Closed loop» durch Pankreas- oder Inseltransplantation

Eine Alternative zum «künstlichen Pankreas» ist bei Patienten mit Typ-1-Diabetes die Pankreas- oder Inseltransplantation. Diese Optionen bleiben allerdings nach wie vor nur einer sehr begrenzten Auswahl von Patienten

Tabelle 2

Parameter, die in eine möglichst exakte Berechnung eines abzugebenden Insulinbolus durch einen Bolusrechner einbezogen werden können.

Parameter	Eingabe
Insulinmenge pro 10 g Kohlenhydrate-Zufuhr (zu verschiedenen Tageszeiten)	Einmalig, manuell
Insulinmenge pro mmol/l Blutglukose-Senkung (zu verschiedenen Tageszeiten)	Einmalig, manuell
Wirkdauer des Insulins	Einmalig, manuell
Zielblutglukose	Einmalig, manuell
Aktuelle Tageszeit	Automatisch
Noch wirksames Insulin	Manuell gemäss appliziertem Insulin oder automatisch bei Pumpentherapie
Aktueller Blutzucker	Manuell oder automatisch durch Übertragung vom Messgerät
Erwartete Kohlenhydratmenge	Manuell gemäss aktueller Mahlzeit
Sportliche Aktivität	Manuell gemäss aktueller Aktivität

vorbehalten – nicht nur wegen des herrschenden Organmangels. Wegen der in beiden Fällen notwendigen Immunsuppression werden fast ausschliesslich Patienten transplantiert, bei denen wegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ohnehin eine Nierentransplantation durchgeführt und damit eine Immunsuppression notwendig wird. Nur selten wird die Inseltransplantation allein durchgeführt; Indikationen sind wiederholte schwerste Hypoglykämien und die damit verbundene Unmöglichkeit, eine einigermaßen akzeptable Blutzuckereinstellung zu erreichen.

Die Pankreastransplantation ist der belastendere, mit einer höheren Komplikationsrate behaftete Eingriff, der jedoch meist zu einer Insulinunabhängigkeit führt. Bei der minimal-invasiven Inseltransplantation muss dagegen häufig noch mit einer Fortführung der Insulintherapie in Form einer basalen Insulintherapie oder zur Coupierung postprandialer Blutzuckerspitzen gerechnet werden. Auch wenn keine Insulinunabhängigkeit erreicht wird, können aber durch die partielle Insulinsekretion der Blutzucker stabiler eingestellt und das Hypoglykämierisiko deutlich reduziert werden [20]. Die Entscheidung, ob im individuellen Fall eine Pankreas- oder Inseltransplantation durchgeführt werden soll, wird am Transplantationszentrum im interdisziplinären Team durch Diabetologen und Transplantationschirurgen, zusammen mit dem Patienten, gefällt [21].

Ausblick

Wie komplex und präzise die physiologische Insulinsekretion ist, ist wohl am besten an den Schwierigkeiten zu erkennen, mit welchen die Forschung seit Jahren auf

dem Weg zum «künstlichen Pankreas» kämpft. Jüngste Entwicklungen haben aber dazu geführt, dass die Kombination von Insulinpumpe und Sensor heute ein effizientes Instrument in der Therapie des Typ-1-Diabetes ist. Und die Entwicklungen gehen weiter – kurz vor Druck dieses Artikels publizierte das *New England Journal of Medicine* nun Daten einer randomisierten Multizenterstudie mit vollständig geschlossenem System eines künstlichen Pankreas, das ausserhalb der Spitalbehandlung zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes während der Nacht eingesetzt wurde; es führte und zu weniger nächtlichen Hypoglykämien und besserer Glukosekontrolle als selbst die Kombination von Insulinpumpe und Sensor [22].

Korrespondenz:

Dr. med. Philipp A. Gerber
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie
und klinische Ernährung
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[philipp.gerber\[at\]usz.ch](mailto:philipp.gerber[at]usz.ch)

Empfohlene Literatur

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66. doi: 10.2337/dc13-S011.
- Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2012;366(17):1616–24.
- Lehmann R, Gerber PA. [End-stage nephropathy in type 1-diabetes mellitus – kidney transplantation alone or combined with islet or pancreas transplantation?]. *Ther Umsch*. 2011;68(12):699–706.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.