

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**

**Fakultät Life Sciences**

**Studiengang Ökotrophologie**

*Die Wirkung einer kohlenhydratreduzierten Ernährung auf das  
Glukosemanagement bei Diabetes mellitus Typ 1*

**Bachelorarbeit**

**Tag der Abgabe:**

10.07.2020

**Vorgelegt von:**

*Joana Halletz*



**Gutachter/innen:**

*Prof. Dr. Nina Riedel*

*Prof. Dr. Sybille Adam*

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Theoretischer Hintergrund .....	5
1.1 Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland.....	5
1.2 Wirtschaftliche Herausforderungen .....	5
1.3 Definition und Diagnose Diabetes mellitus.....	6
1.4 Komplikationen bei Diabetes mellitus.....	9
1.5 Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes.....	9
1.6 Orale Anti-Diabetika und Typ-1-Diabetes.....	10
1.7 Problemstellung .....	11
2 Methodik.....	12
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review (Turton, Raab, & Kieron, 2018) .....	15
3.2 Short-term Effects of a Low Carbohydrate Diet on Glycaemic Variables and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Label Crossover Study (Ranjan, et al., 2017) .....	15
3.3 Low Versus High Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: A 12-week Randomized Open-Label Crossover Study (Schmidt, et al., 2019) .....	16
3.4 The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia (Leow, Guelfi, Davis, Jones, & Fournier, 2018).....	17
3.5 PICOR-Tabelle.....	18
4 Diskussion .....	24
4.1 Methode .....	24
4.2 Ergebnisse.....	25
4.2.1 Allgemein .....	25
4.2.2 HbA1c.....	26
4.2.3 Insulindosis.....	26
4.2.4 Time in Range.....	27
4.2.5 Komplikationen.....	27
5 Schlussfolgerung .....	28
Zusammenfassung .....	30

Abstract .....	30
Literaturverzeichnis.....	31
Anhang .....	33
Eidesstattliche Erklärung .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Ergebnisse in einer PICOR-Tabelle.....	18
---	----

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fließschema in Anlehnung an PRISMA .....	14
---	----

## Abkürzungsverzeichnis

BHB	β-Hydroxybutyrat (Ketonkörper)
BMI	Body Mass Index in kg/m <sup>2</sup>
CHOL	Gesamtcholesterin
DKA	diabetische Ketoazidose
eGDR	estimated glucose disposal rate, geschätzte Glukoseabbaurate
F	Fett
GFR	glomeruläre Filtrationsrate, Marker für Nierenfunktion
HbA1c	glykiertes Hämoglobin, „Langzeitblutzucker“
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	homeostasis model assessment (of) insulin resistance, Modell zur Berechnung der Insulinresistenz
KH	Kohlenhydrate
LDL	Low Density Lipoprotein
OAD	orale Anti-Diabetika
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
P	Protein
T1D	Typ-1-Diabetes mellitus
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
TG	Triglyceride

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland

„Eine ‚globale Epidemie‘ nennt die International Diabetes Federation (IDF) die weltweite Verbreitung von Diabetes. In ihrem Jahresbericht warnt die Organisation davor, dass sich die Stoffwechselerkrankung mit weltweit rund 425 Millionen Betroffenen bzw. 8,8 Prozent der Weltbevölkerung zu einem der größten Gesundheitsprobleme der Welt entwickelt (Radke, 2020).“

In Deutschland gehört Diabetes mellitus ebenfalls zu den großen Volkskrankheiten. Derzeit leben rund 7 Millionen Patienten in Deutschland mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2, umgangssprachlich auch als Altersdiabetes bezeichnet. Bei etwas mehr als 370.000 Bundesbürgern ist ein Diabetes mellitus Typ 1 diagnostiziert worden. Es wird zusätzlich davon ausgegangen, dass mindestens zwei Millionen Menschen mit einem bisher noch nicht festgestellten Diabetes leben (Jacobs & Rathmann, 2019, S. 9). Mit aktuell etwa 10 Millionen Betroffenen, was rund 12,5% der Gesamtbevölkerung Deutschlands entspricht, ist Diabetes mellitus eine Krankheit, deren Prävalenz voraussichtlich in den kommenden Jahren noch weiter ansteigen wird. Basierend auf Schätzungen werden bei gleichbleibender Prävalenz und dank besserer Versorgung sinkender Mortalitätsrate von 2015 bis 2040 zwischen 3,8 bis 5,4 Mio. mehr Menschen von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sein, was einer relativen Zunahme von bis zu 77% gegenüber den Zahlen von 2015 entspräche (Jacobs & Rathmann, 2019, S. 11). Gleichzeitig werden jährlich mehr als 7000 Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 neu diagnostiziert, davon 3.100 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren und 4.150 Erwachsene über 18 Jahren (Jacobs & Rathmann, 2019, S. 14).

## 1.2 Wirtschaftliche Herausforderungen

Die Belastungen durch die steigende Prävalenz von Diabetes mellitus treffen die Gesellschaft dabei nicht nur auf gesundheitlicher und sozialer, sondern auch auf wirtschaftlicher Ebene. Für die Schätzungen der gesundheitsökonomischen Kosten wurden von Montalbo et al. mehrere verschiedene Quellen herangezogen. Abrechnungsstatistiken der Krankheitskosten zu Diabetes, beispielsweise des Statistischen Bundesamts, beziehen hierbei nicht die Kosten ein, die aus der Erkrankung resultierenden Komplikationen erwachsen und setzen die Schätzungen daher tiefer an. Weitere Daten wurden aus individuellen Analysen, unter anderem basierend auf Dokumentationen durch Praxen gewonnen. Im Gegensatz dazu basiert der Exzess-Kostenansatz auf Vergleichen von Diabetespatienten mit nicht an Diabetes erkrankten, vergleichbaren Personen. Hierbei wurden festgestellte Mehrkosten bei Diabetespatienten dem Diabetes zugeschrieben und auf die Bevölkerung

hochgerechnet (Montalbo, Linnenkamp, Andrich, & Icks, 2019, S. 17). Sowohl die Daten der KoDiM-Analyse und der KORA-Studie, als auch der Studie des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) auf Basis gesammelter Krankenkassendaten zeigen, dass die direkten Kosten bei Diabetikern etwa doppelt so hoch liegen, wie bei Studienteilnehmern ohne Diabetes (Montalbo, Linnenkamp, Andrich, & Icks, 2019, S. 18). Eine Schätzung der indirekten Kosten durch Frühverrentung und Arbeitsausfälle durch Diabetes mellitus mittels des Exzess-Kostenansatzes im Rahmen der KoDiM-Analyse für das Jahr 2001 zeigte 1,4-fach höhere Beträge im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (Montalbo, Linnenkamp, Andrich, & Icks, 2019, S. 22). Von 2000 bis 2009 erhöhten sich die Pro-Kopf-Exzess-Kosten auf Gesamtdeutschland hochgerechnet um 23,5%, was mit der ebenfalls steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus zusammenhängt (Montalbo, Linnenkamp, Andrich, & Icks, 2019, S. 23). Der größte Anteil der gesundheitswirtschaftlichen Kosten entfällt nach Schätzungen auf Basis der Daten des DIMDI jedoch auf die Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus und macht 10% der Gesamtausgaben der Krankenversicherungen aus (Montalbo, Linnenkamp, Andrich, & Icks, 2019, S. 25).

### **1.3 Definition und Diagnose Diabetes mellitus**

In der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes*, die derzeit in Überarbeitung ist, wird Diabetes mellitus wie folgt definiert:

„Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems.

Als Typ-2-Diabetes wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist (Abholz, et al., 2014, S. 24).“

Die Manifestation des Typ-2-Diabetes ist dabei multifaktoriell bestimmt und unterliegt dem Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und manifestationsfördernden Faktoren wie metabolisches Syndrom (arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie), höheres Lebensalter, Lebensstilfaktoren, den Glukosestoffwechsel verschlechternde Medikamente, Polyzystisches Ovarsyndrom oder andere endokrinologische Erkrankungen. In der Regel beginnt ein Typ-2-Diabetes symptomarm, sodass Stoffwech-

selstörungen bereits lange vor der tatsächlichen Diagnose vorliegen können (Abholz, et al., 2014, S. 69-70).

Für die Diagnose werden anamnestische Daten und Labordaten erhoben. Die labortechnischen Daten können dabei von einer während Routineuntersuchungen festgestellten Entgleisung des Blutzuckers, bzw. eines erhöhten glykierten, d.h. mit Glukose verbundenen Hämoglobins (HbA1c) oder einem bei einem Verdacht auf Diabetes mellitus ärztlich angeordneten oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) stammen, bei dem der Patient 12 Stunden nach der letzten Mahlzeit oral 75 g Glukose einnimmt und in den folgenden zwei Stunden regelmäßig venös Blut abgibt (Abholz, et al., 2014, S. 90). Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Übergang von einer normalen Stoffwechsellage zu einer diabetischen Stoffwechsellage fließend ist und im Grenzbereich daher nur Aussagen zu einer möglichen zukünftigen Manifestation getroffen werden können, jedoch keine definitive Diagnose gestellt werden kann (Abholz, et al., 2014, S. 74). Wenn der HbA1c  $\geq 6,5\%$  und/oder der Nüchternplasmaglukosewert  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) und/oder der 2h-oGTT-Plasmaglukosewert  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,0$  mmol/l) beträgt, so ist die Diagnose Diabetes mellitus sicher (Abholz, et al., 2014, S. 91).

Die Therapie des Typ-2-Diabetes erfolgt je nach Stoffwechsellage mit dem Ziel den HbA1c abhängig vom Patienten auf 6,5-7,5% einzustellen und so die mit Diabetes assoziierten Langzeitfolgen zu minimieren. Die Therapie auf Stufe 1 erfolgt basistherapeutisch durch Änderung der Lebensstilfaktoren und systematischer Schulung des Patienten, auf zweiter Stufe pharmakologisch, u.a. mit oralen Antidiabetika (OADs) wie Metformin, auf dritter Stufe entweder mit Insulin oder der Kombination aus Pharmaka und Insulin und auf vierter Stufe mit der intensivierten Insulintherapie mit oder ohne Pharmaka. Sollte mit dem aktuellen Therapieansatz nach 3-6 Monaten der angestrebte HbA1c-Zielwert zwischen 6,5-7,5% nicht erreicht werden, wird die nächst höhere Stufe in der Therapie gewählt (Abholz, et al., 2014, S. 103).

Während Typ-2-Diabetes vorrangig durch eine Insulinresistenz und dem damit verbundenen relativen Insulinmangel charakterisiert ist, wird Typ-1-Diabetes in der *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes* folgendermaßen definiert:

„Der Typ-1-Diabetes ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es entwickelt sich individuell unterschiedlich entweder fulminant innerhalb weniger Monate oder aber in einem eher chronisch regulierten Verlauf über Jahre ein absoluter Insulinmangel, der dann mit den klassischen Symp-

tomen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust einhergeht. Der Typ-1-Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. Auch heute noch sieht man bei Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes in etwa 15-30% eine schwere, bis zu Bewusstseinsverlust reichende ketoazidotische [sic!] Stoffwechsellage. [Johnson 1980, EK III] (Haak, et al., 2018, S. 10).“

Auch sind bei Typ-1-Diabetes die Symptome eindeutiger und unmittelbarer, als es bei Typ-2-Diabetes der Fall ist. Diagnostisch ist der Typ-1-Diabetes deutlich durch die Präsentation von Antikörpern feststellbar, da es sich nicht um eine Kombination aus genetischer Veranlagung und Manifestationsfaktoren handelt die zur Erkrankung führen, sondern um einen autoimmunologischen Prozess, der die insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas zerstört. Mögliche Antikörper, die serologisch bestimmt werden können, sind Inselzellantikörper (ICA), bei Kindern und Jugendlichen Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der  $\beta$ -Zelle (GAD65A), Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2 $\alpha$  und IA-2 $\beta$ ) und Autoantikörper gegen den Zink Transporter 8 der B-Zelle (ZnT8). Sobald mindestens einer dieser Antikörper im Serum festgestellt wird, kann die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 gestellt werden (Haak, et al., 2018, S. 11). In der Definition des Typ-1-Diabetes werden auch Patienten mit eingeschlossen, bei denen erst im weiteren Verlauf der Erkrankung Insel-Antikörper festgestellt werden und einen sogenannten LADA, „Latent Autoimmune Diabetes of the Adult“ oder latenter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen manifestieren (Haak, et al., 2018, S. 10). Genetische Faktoren spielen bei Typ-1a-Diabetes eine Rolle und sind mit einzelnen HLA-Allelen assoziiert (Haak, et al., 2018, S. 11).

Die Hauptziele der Therapie bei Typ-1-Diabetes sind die Vermeidung bzw. Minimierung von Folgeschäden und die Erhaltung einer guten Lebensqualität, wozu auch die Akzeptanz der Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und eine gute Therapieeinhaltung durch den Patienten gehört. Das Risiko für Stoffwechsellagen sollte dabei sowohl in Hinblick auf die Lebensqualität, als auch die Vermeidung von diabetesbedingten Folgeerkrankungen minimiert werden. Allgemein steigt das Risiko für Folgeerkrankungen wie Mikro- und Makroangiopathie oder Nephropathie mit steigendem HbA1c-Wert, das Risiko für Autounfälle ist jedoch neben einem erhöhten HbA1c auch mit einem sehr niedrigen HbA1c assoziiert. Daher ist als HbA1c-Zielwert ein Kompromiss zwischen Vermeidung von Folgeerkrankungen und Vermeidung vermehrter hypoglykämischer Episoden in Übereinstimmung mit dem Patienten zu wählen (Haak, et al., 2018, S. 13). Da Typ-1-Diabetes durch einen absoluten Insulinmangel charakterisiert wird, ist eine lebenslange Insulintherapie notwendig. In Ergänzung dazu sind Glukoseselbstkontrolle, Ernährungswissen und Patienten-

schulung weitere Therapiekomponenten. Voraussetzung für eine gute Stoffwechseleinstellung ist dabei das Wissen über den basalen und prandialen Insulinbedarf des Patienten (Basisinsulinbedarf und Mahlzeiteninsulinbedarf in Abhängigkeit von den verzehrten Lebensmitteln und dem vom Pankreas noch produzierten Insulin), sowie über die Produkteigenschaften und Wirkungsweisen der unterschiedlichen Insuline. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die individuelle Insulinsensitivität der Patienten, die mit zunehmendem (Über-)Gewicht abnimmt (Haak, et al., 2018, S. 20).

#### **1.4 Komplikationen bei Diabetes mellitus**

Bei Typ-2-Diabetes können akut auftretende Komplikationen durch inadäquate Insulingabe verursachte Hypoglykämien, hyperosmolares diabetisches Koma oder selten eine Keto- se sein. Akute Komplikationen des Typ-1-Diabetes sind therapiebedingte Hypoglykämien, sowie die diabetische Ketoazidose (DKA) bis hin zum Koma mit der charakteristischen Trias aus Hyperglykämie, positivem Ketonnachweis und metabolischer Azidose (Abholz, et al., 2014, S. 73) (Amboss, 2020). Die langfristigen Komplikation durch unzureichende Therapie(-Compliance) sind bei beiden Diabetestypen Makroangiopathien wie Atherosklerose und periphere arterielle Verschlusskrankheit, Neuropathien, Mikroangiopathien wie Nephropathie bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, sowie das diabetische Fußsyndrom (Abholz, et al., 2014, S. 73). Die Vermeidung bzw. Minimierung der langfristigen Komplikationen und den einhergehenden Einschränkungen der Lebensqualität vorzubeugen ist Ziel der Diabetestherapie. So sind beispielsweise Makroangiopathien mit resultierenden Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall ursächlich für etwa drei Viertel der Todesfälle bei Diabetesbetroffenen. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Diabetikern um das zwei- bis vierfache erhöht, bei Frauen mit Diabetes mellitus sogar bis zu sechsfach. Bei Typ-1-Diabetikern mit längerer Erkrankungsdauer ist die Mortalitätsrate mit jener von Typ-2-Diabetikern vergleichbar. Dabei ist die Blutglukose der maßgebliche Prognosefaktor für die kardiovaskuläre Gesundheit (Tschöpe, Ringelstein, & Motz, 2019, S. 61).

#### **1.5 Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes**

Mit den Fortschritten in der Medizin und der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 in den vergangenen Jahrzehnten sind die Patienten viel freier in ihrer Tages- und Mahlzeitengestaltung. Grundsätzlich können Typ-1-Diabetiker sich ebenso ernähren, wie stoffwechselgesunde Menschen, sollten dabei jedoch auf eine gesunde und ausgewogene Ernährung achten (Haak, et al., 2018, S. 44). Die Befähigung zur bewussten Ernährung und der Einschätzung der Stoffwechselwirksamkeit der Lebensmittel trägt wesentlich zum Erfolg der Therapie bei. Nichtsdestotrotz ist in westlichen Ländern eine ähnliche Entwicklung bezüglich des Ernährungsverhaltens wie bei Stoffwechselgesunden zu beobachten und der ge-

häufte Konsum von Süßigkeiten und ungesunden Lebensmitteln führt zu häufigerem Auftreten von Übergewicht bei Typ-1-Diabetikern. Laut T1DX-Register waren im Jahr 2015 bei einer Auswertung von Daten aus Diabeteszentren in den USA, Deutschland und Österreich 64% der Kinder und Jugendlichen normalgewichtig, 24% übergewichtig und 12% adipös (diabetesDE, 2018). Der Anteil erwachsener Typ-1-Diabetiker in Deutschland mit einem BMI > 25 liegt bei etwa 50-60%. Die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Typ-1-Diabetikern ist im Vergleich zu vergangenen Jahren ähnlich wie bei stoffwechselgesunden Menschen angestiegen und liegt abhängig von betrachteter Population und angewandeter Definition zwischen 8-40%, was mit der Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei 20-50% der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist (Haak, et al., 2018, S. 55). Mit dem Übergewicht steigt auch die Gefahr eine Insulinresistenz wie bei Typ-2-Diabetes zu entwickeln, die Blutzuckerwerte schwanken stärker und die Patienten können von einem sogenannten „Doppel-Diabetes“ betroffen sein. Durch die größeren Mengen an zuckerreichen, hochkalorischen Lebensmitteln und das sich entwickelnde Übergewicht werden auch größere Mengen Insulin benötigt. Wenn dauerhaft hohe Dosen Insulin zugeführt werden müssen, kann sich analog zum Krankheitsgeschehen bei Typ-2-Diabetes durch eine exogen induzierte chronische Hyperinsulinämie eine Insulinresistenz entwickeln (diabetesDE, 2018). Die Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes kann jedoch nicht über die bei Typ-2-Diabetes anwendbaren Formeln wie dem HOMA-IR (homeostasis model assessment (of) insulin resistance, Modell zur Berechnung der Insulinresistenz) bestimmt werden, sondern muss mittels eGDR (estimated glucose disposal rate, mg Glukose/kg/min) geschätzt werden. Das eindeutig erhöhte Risiko für Komplikationen der größeren Blutgefäße unabhängig von der glykämischen Kontrolle erfordert eine gezielte Behandlung der Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes (Haak, et al., 2018, S. 55-56).

## **1.6 Orale Anti-Diabetika und Typ-1-Diabetes**

Eine Möglichkeit die Insulinresistenz bei Typ-1-Diabetes zu therapieren ist der Einsatz des Biguanids Metformin, das als Standardmedikament in der Therapie des Typ-2-Diabetes Anwendung findet. Hierbei ist das Therapieergebnis jedoch abhängig von den Baseline-Bedingungen (Alter, glykämische Kontrolle, Höhe der Insulindosen). Eine Meta-Analyse zu Metformin bei Typ-1-Diabetes zeigte eine Reduktion der täglichen Insulindosis von durchschnittlich 6,6 i.E., eine Gewichtsabnahme von 1,74 kg im Mittel und eine Senkung des Cholesterins, jedoch hatte Metformin keinen Einfluss auf den HbA1c (Haak, et al., 2018, S. 56).

Zum Zeitpunkt der Verabschiedung der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes waren die SGLT2-Inhibitoren Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) und Dapagliflozin (Handelsname Forxiga®) nicht zur ergänzenden Therapie bei Typ-1-Diabetes zugelassen. Im

März 2019 wurde Dapagliflozin der Dosierung 5 mg im Rahmen einer Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zugelassen. Die aktuelle Fassung der Zulassung trat im November 2019 in Kraft.

Dapagliflozin 5 mg kann demnach bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes und nicht zufriedenstellender Stoffwechsellage unter Insulintherapie, einem Body Mass Index (BMI) von  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  und einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $\geq 60 \text{ ml/min}$ , d.h. ausreichender Nierenfunktion eingesetzt werden (Bundesausschuss, 2019, S. 5). Sollten die Patienten eine Vorgeschichte mit gehäuften Hypoglykämie-Ereignissen und diabetischen Ketoazidosen (DKA) haben, so ist der Einsatz von Dapagliflozin 5 mg sorgfältig abzuwägen, da unter Therapie mit Dapagliflozin 5 mg das Risiko einer DKA auch bei Blutzuckerspiegeln unter  $250 \text{ mg/dl}$  ( $14 \text{ mmol/l}$ ) erhöht ist, da der Wirkstoff keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität hat, sondern eine verstärkte Ausscheidung von Glukose über den Urin durch Hemmung der renalen Glukoseabsorption bewirkt (AstraZeneca, 2019, S. 4) (Abholz, et al., 2014, S. 52). Auch während der Therapie müssen die Patienten auf Anzeichen einer möglichen DKA achten, bei Verdacht den Ketonkörper Spiegel im Blut messen und falls erhöhte Ketone messbar sind entsprechend handeln können. Patienten, die für eine Therapie mit Dapagliflozin 5 mg in Frage kommen, müssen daher von medizinischem Fachpersonal vor Therapiebeginn intensiv informiert und geschult werden (AstraZeneca, 2019, S. 5). Bei Auftreten einer DKA oder dem erhöhten Risiko des Auftretens einer DKA muss die Therapie mit Dapagliflozin 5 mg entweder unterbrochen und bei Stabilisierung des Stoffwechselzustands des Patienten weitergeführt, oder aber ganz abgebrochen werden (AstraZeneca, 2019, S. 6).

## **1.7 Problemstellung**

Vor dem Hintergrund der Prävalenz und wirtschaftlichen Belastung, sowie der zunehmenden Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Typ-1-Diabetes in Form eines „Doppel-Diabetes“ stellt sich die Frage, wie dieser Problematik adäquat zu begegnen ist. Die Ergänzung der Insulintherapie mit Biguaniden zeigt eine leichte Verbesserung der Insulinresistenz, hatte jedoch keinen Einfluss auf den HbA1c-Wert. Dapagliflozin 5 mg kann den HbA1c-Wert verringern (Haak, et al., 2018, S. 57), hat jedoch keine direkte Wirkung auf die Insulinsensitivität. Allerdings könnte Dapagliflozin 5 mg möglicherweise langfristig zu einer Vermeidung oder Verbesserung der Insulinresistenz durch Gewichtsreduktion und Reduktion der täglichen Insulindosis beitragen. Die oralen Anti-Diabetika werden in die Therapie des Typ-1-Diabetes unter zuvor beschriebenen Voraussetzungen aufgenommen, wenn die Stoffwechsellage trotz optimaler Insulintherapie nicht zufriedenstellend ist. Unklar ist jedoch, inwieweit ein ernährungstherapeutischer Ansatz der Verringerung der

Kohlenhydratzufuhr zur Erreichung der individuellen Therapieziele und der Vermeidung bzw. Verbesserung einer Insulinresistenz geeignet ist.

Ziel der Arbeit ist es daher zu untersuchen, wie der aktuelle Forschungsstand der Wissenschaft bezüglich der Auswirkungen einer kohlenhydratreduzierten Ernährung mit einem Kohlenhydratanteil von <150 g am Tag auf den HbA1c-Wert als primäres Outcome, sowie als sekundäre Outcomes den durchschnittlichen Glukosewert, die Insulindosis, die Glukosekontrolle im Tagesverlauf (Time in Range, TiR), sowie auf Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 ist.

## **2 Methodik**

Für die systematische Literaturrecherche wurden die wissenschaftlichen Datenbanken PubMed, CINAHL und ScienceDirect bis zum 28.05.2020 durchsucht.

Die systematische Literaturrecherche bei PubMed fand anhand der Schlagworte und Booleschen Operatoren „type 1 diabetes AND low-carbohydrate“ OR „type 1 diabetes AND ketogenic“ OR „type 1 diabetes AND carbohydrate-restricted“ statt. Es wurden keine Filter bezüglich des Veröffentlichungszeitraums, Tier- bzw. Humanstudien oder Sprache gesetzt. Es wurden 100 Treffer erzielt, davon 6 systematic reviews, 9 randomized controlled trials, 12 clinical trials, 7 comparative studies und 1 observational study. Des Weiteren wurden 88 journal articles in den Suchergebnissen angezeigt. Nach einem Titel- und Abstract-Screening, sowie der Prüfung auf Eignung wurden 1 systematic review und 2 randomized controlled trials ausgewählt. Aus den 88 Ergebnissen der Kategorie journal articles wurde eine weitere Beobachtungsstudie identifiziert und in die Ergebnisse mit aufgenommen, die jedoch nicht unter dem Filter observational study als solche angezeigt wurde. Ebenfalls wurde eine randomized open-label crossover study aus den journal articles in die Auswahl mit einbezogen, die nicht unter dem Filter randomized controlled study aufgelistet wurde.

Die systematische Literaturrecherche bei ScienceDirect erfolgte anhand der Schlagworte und Booleschen Operatoren „type 1 diabetes AND low-carbohydrate“, „type 1 diabetes AND ketogenic“ und „type 1 diabetes AND carbohydrate-restricted“ in drei Suchvorgängen mit den zusätzlichen Filtern „Review“ und „Research“. Die erste Suchanfrage ergab 9 Treffer, von denen nach Titel- und Abstract-Screening ein Artikel ausgewählt wurde. Die zweite Suchanfrage ergab fünf Treffer, nach Titelscreening und Ausschluss von Duplikaten wurden alle Treffer ausgeschlossen. Die dritte Suchanfrage ergab keine Treffer.

Die systematische Literaturrecherche bei CINAHL erfolgte anhand der Schlagworte „type 1 diabetes“ AND „low-carbohydrate diet or low carbohydrate or low carb diet or ketogenic“. Mit den Filtern peer-reviewed, Menschen, clinical trial, randomized controlled trial und systematic review ergaben sich insgesamt 16 Treffer, die nach Titel-Screening und Ausschluss von Duplikaten alle ausgeschlossen wurden.

Studien mit  $n < 10$  wurden aufgrund der geringen Repräsentativität ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren carb counting (Zählen der Kohlenhydrate ohne Einschränkung der Aufnahme), glykämische Last, keine Untersuchung von Typ-1-Diabetes, Tierstudien, Duplikate, qualitativ unzureichendes Studiendesign, Untersuchungen auf Komorbiditäten (bspw. Epilepsie), Spanisch, Französisch und Irrelevanz. Zwei Studien aus den Suchergebnissen waren bereits im systematischen Review von Turton, Raab und Kieron (2018) einbezogen. Schließlich wurden ein systematisches Review und drei Studien für die Ergebnisanalyse ausgewählt. Die angewendete Methode ist als Fließschema angelehnt an PRISMA in der Abbildung 1 dargestellt.

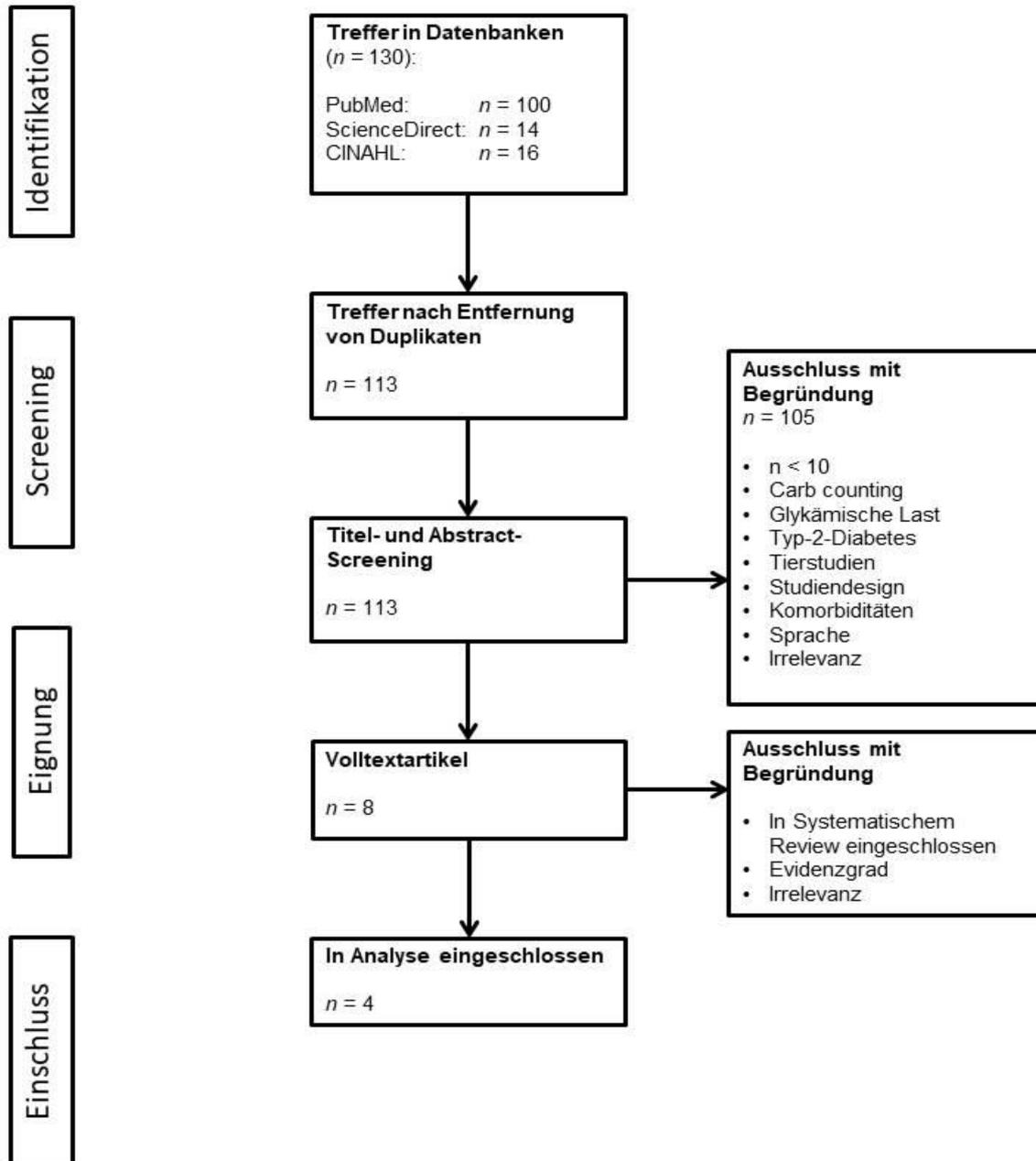


Abbildung 1: Fließschema in Anlehnung an PRISMA

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review (Turton, Raab, & Kieron, 2018)

Um die Wirkung von kohlenhydratreduzierten Diäten auf das Management des Typ-1-Diabetes zu untersuchen, erstellten Turton, Raab und Kieron eine systematische Übersichtsarbeit. Vier Datenbanken (MEDLINE, CINAHL, Cochrane Library und EMBASE) wurden dabei von Beginn der Literaturstudie bis zum 28. März 2017 durchsucht. Alle Primärstudien, die einen Methodikteil (Querschnittsstudien ausgeschlossen) enthielten, wurden mit einbezogen. Die Ergebnisse mussten den Effekt der Ernährungsintervention quantitativ messen oder einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen beobachten, in dem die Kohlenhydrataufnahme unter 45% des täglichen Energiebedarfs von Erwachsenen und/oder Kindern mit Typ-1-Diabetes lag. Das primäre Outcome war der HbA1c (glykirtes Hämoglobin), sekundäre Outcomes waren schwere Hypoglykämien, tägliches Gesamtinsulin, BMI, Lebensqualität und tägliche Durchschnittsglukose. 79 Volltext-Artikel wurden auf ihre Eignung untersucht und neun wurden ausgewählt (zwei randomisierte, kontrollierte Studien, vier Prä-Post-Interventionen, zwei Fallstudien, ein Fallbericht). Acht Studien zeigten eine durchschnittliche Änderung des HbA1c unter einer kohlenhydratreduzierten Diät, davon vier eine nicht signifikante Änderung ( $P \geq 0.05$ ) und drei eine statistisch signifikante Reduktion ( $P < 0.05$ ). Zwei Studien lieferten Ergebnisse für schwere Hypoglykämien, fünf zeigten Daten für das Gesamtinsulin, drei bezogen den BMI mit ein und eine Studie bezog sich auf den Blutzucker. Aufgrund der starken Heterogenität der einbezogenen Studien bezüglich Design, Stichprobengröße, Dauer und untersuchte Outcomes konnte jedoch kein durchschnittlicher Effekt der kohlenhydratreduzierten Ernährung bestimmt werden. Die systematische Übersichtsarbeit zeigt die zu diesem Zeitpunkt vorliegende Evidenz zu kohlenhydratreduzierter Ernährung bei Typ-1-Diabetes und stellt einen dringenden Bedarf für mehr qualitativ hochwertige Primärstudien fest.

### 3.2 Short-term Effects of a Low Carbohydrate Diet on Glycaemic Variables and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Label Crossover Study (Ranjan, et al., 2017)

Das Ziel der randomisierten open-label Crossover-Studie war es, die Effekte einer kohlenhydratreichen Diät (HCD) mit einer kohlenhydratreduzierten Diät (LCD) auf glykämische Variablen und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zu untersuchen. Zehn Teilnehmer mit Insulinpumpentherapie nahmen an der Studie teil, davon vier Frauen. Das Alter betrug  $48 \pm 10$  Jahre (Durchschnitt und Standardabweichung)

und der HbA1c  $7,0\% \pm 0,6\%$ . Die Teilnehmer befolgten eine isokalorische HCD ( $\geq 250$  g/d) und eine isokalorische LCD ( $\leq 50$  g/d) für jeweils eine Woche in randomisierter Reihenfolge. Nach jeder Interventionswoche wurden die Sensoren- und Pumpendaten ausgelesen, sowie Nüchternblutwerte gemessen und Urinproben genommen. Die Diät-Compliance der Teilnehmer war hoch ( $225 \pm 30$  vs.  $47 \pm 10$  g Kohlenhydrate/d;  $P < 0,0001$ ). Die durchschnittlichen Gewebsglukosewerte waren in beiden Interventionsdiäten ähnlich ( $7,3 \pm 1,1$  vs.  $7,4 \pm 0,6$  mmol/l ( $132 \pm 20$  mg/dl vs.  $133 \pm 11$  mg/dl);  $P = 0,99$ ), allerdings lagen die Teilnehmer mit der LCD länger in der Time in Range von 3.9 to 10.0 mmol/L ( $70-180$  mg/dl) ( $83\% \pm 9\%$  vs  $72\% \pm 11\%$ ;  $P = 0,02$ ), weniger im hypoglykämischen Bereich von unter 3,9 mmol/l ( $70$  mg/dl) ( $3,3\% \pm 2,8\%$  vs.  $8,0\% \pm 6,3\%$ ;  $P = 0,03$ ) und zeigten weniger Glukoseschwankungen ( $1,9 \pm 0,4$  vs.  $2,6 \pm 0,4$  mmol/l ( $34 \pm 7$  vs.  $47 \pm 7$  mg/dl);  $P = 0,02$ ) als mit der HCD. Die kardiovaskulären Marker blieben unverändert, während die Nüchternblutproben höhere Werte an Glukagon, Ketonen und freien Fettsäuren am Ende der LCD-Woche zeigten. Die Studie zeigt, dass eine kohlenhydratreduzierte Ernährung eine längere Zeit im Blutzuckerzielbereich, weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich und weniger Glukoseschwankungen bewirkt, als eine kohlenhydratreiche Diät, ohne dabei die durchschnittlichen Glukosewerte zu ändern.

### **3.3 Low Versus High Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: A 12-week Randomized Open-Label Crossover Study (Schmidt, et al., 2019)**

Ziel der randomisierten open-label Crossover-Studie war es, den Effekt einer kohlenhydratreduzierten Diät (LCD,  $< 100$  g/Tag) im Vergleich zu einer kohlenhydratreichen Diät (HCD,  $> 250$  g/Tag) bezüglich glykämischer Kontrolle und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Erwachsenen Typ-1-Diabetikern zu untersuchen. Die Crossover-Studie umfasste insgesamt einen Zeitraum von 36 Wochen, wobei jeweils 12 Wochen einer Intervention durch eine 12-wöchige Wash-Out-Phase voneinander getrennt waren. Die Stichprobe umfasste 14 Teilnehmer mit sensorunterstützten Insulinpumpen. Für die Teilnehmer wurden individuelle Mahlzeitenpläne abhängig von den jeweiligen Kohlenhydratmengen erstellt und die Kohlenhydrataufnahme in den Insulinpumpen hinterlegt. Zehn der vierzehn Teilnehmer beendeten die Studie. Die tägliche Kohlenhydrataufnahme während der Interventionen lag bei  $98 \pm 11$  g, respektive  $246 \pm 34$  g (Durchschnitt und Standardabweichung). Die Time in Range von 3,9-10,0 mmol/l ( $70-180$  mg/dl) der Teilnehmer war in beiden Interventionen vergleichbar (LCD  $68,6 \pm 8,9\%$  vs. HCD  $65,3 \pm 6,5\%$ ,  $P = 0,316$ ), allerdings lagen die Teilnehmer während der LCD weniger unter 3,9 mmol/l ( $70$  mg/dl) und hatten geringere glykämische Schwankungen ( $32,7$  vs.  $37,5\%$ ,  $P = 0,013$ ). Es gab keine Fälle einer schweren Hypoglykämie. Die Teilnehmer nahmen während der LCD  $2,0 \pm 2,1$

kg ab und während der HCD  $2.6 \pm 1.8$  kg zu ( $P = 0.001$ ). Keine anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, inklusive Nüchternblutfettwerte und Entzündungsmarker, wurden durch die Intervention signifikant beeinflusst. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass im Vergleich zu einer Aufnahme von täglich 250 g Kohlenhydraten die Restriktion des Konsums auf 100 g Kohlenhydrate pro Tag bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern die Blutzuckerlage stabilisiert und das Gewicht, sowie die Zeit im hypoglykämischen Zustand reduziert ohne die kardiovaskulären Risikofaktoren zu beeinflussen.

### **3.4 The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia (Leow, Guelfi, Davis, Jones, & Fournier, 2018)**

Ziel der Beobachtungsstudie war zu untersuchen, ob stark kohlenhydratreduzierte Diäten mit hohem Fettanteil, wie bei ketogenen Diäten üblich, die Blutzuckerkontrolle bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes ohne negative Nebeneffekte verbessern können. Hierzu wurden in der Beobachtungsstudie 11 Erwachsene (7 Männer, 4 Frauen) mit Typ-1-Diabetes und einem Alter von  $36,1 \pm 6,8$  Jahren (Durchschnitt und Standardabweichung) untersucht, die seit  $12,8 \pm 10,3$  Jahren mit Diabetes lebten und seit  $2,6 \pm 3,3$  Jahren eine ketogene Ernährungsweise mit durchschnittlichen  $\beta$ -Hydroxybutyratwerten von  $1,6 \pm 1,3$  mmol/l im Blut verfolgten. Die Studienteilnehmer gaben Blutproben ab und wurden für sieben Tage mit einem verblindeten kontinuierlichen Glukosemonitor ausgestattet, um Variabilitäten der Glukose zu messen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der durchschnittliche HbA1c-Wert  $5,3 \pm 0,4\%$  betrug, die Teilnehmer  $74 \pm 20\%$  der Zeit im euglykämischen Bereich (entspricht dem Zielbereich oder „Time in Range“) von 4-8 mmol/l (72-144 mg/dl) und  $3 \pm 8\%$  der Zeit im hyperglykämischen Bereich lagen mit einer Variabilität von  $1.5 \pm 0.7$  mmol/l ( $27 \pm 13$  mg/dl). Werte unter 3,0 mmol/l (54 mg/dl) traten nur während 3,6% der Zeit auf, was einem Auftreten von durchschnittlich 0,9 (0,0-2,0) hypoglykämischen Ereignissen am Tag entspricht. Gesamtcholesterin, LDL, Gesamtcholesterin/HDL-Ratio und Triglyceride lagen bei 82%, 82%, 64% und 27% der Teilnehmer über den empfohlenen Werten, allerdings lagen die HDL-Werte aller Teilnehmer im empfohlenen Bereich. Die Studienteilnehmer zeigten keine oder geringe Anzeichen von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen. Die Studie zeigt, dass eine langfristige ketogene Ernährungsweise bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mit ausgezeichneten HbA1c-Werten und wenig Schwankungen der Glukose, allerdings auch mit Dyslipidämie und einer erhöhten Anzahl von hypoglykämischen Ereignissen assoziiert sein kann.

### **3.5 PICOR-Tabelle**

Die folgende PICOR-Tabelle (Tabelle 1) fasst die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche noch einmal geordnet nach Studiendesign (systematisches Review, randomisierte kontrollierte Studien, Beobachtungsstudie) in einer Übersicht zusammen.

Studie	Population	Intervention	Control	Outcome	Resultate
<i>Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review</i> (Turton, Raab, & Kieron, 2018)  systematisches Review	-	-	-	-	Werte Prä/Post Intervention
<b>Anderson</b> (1991) (RCT)	n = 10, 35-65 J., T1D 1-40 J.	LCD, ballaststoffarm, 28 Tage, metabolische Station mit vorbereiteten Essen: KH 39%, F 41%, P 20%, gewichtserhaltend	HCD, ballaststoffreich, 28 Tage, metabolische Station mit vorbereiteten Essen: KH 70%, F 10%, P 20%, gewichtserhaltend	HbA1c	Intervention: 9.0 ± 0.5 (75 ± 5.5)/ 8.1 ± 0.4 (65 ± 4.4) Control: 9.0 ± 0.5 (75 ± 5.5)/ 8.0 ± 0.3 (64 ± 3.3)
<b>Bernstein</b> (1980) (case report)	n = 1, 45 J., T1D 33 J.	LCD, proteinreich, seit 5 Jahren, C: 15% (1 Austausch/Mahlzeit), P: ≥45%, F: ≥40%	-	Hypoglykämien/Jahr Insulin/Tag	Hypo: 730/12 Insulin/Tag: 80/25
<b>Chantelau</b> (1982) Prä-Post-Intervention	n= 10, 18–34 J., T1D 6–24 J.	freie Wahl der KH-menge zu den Mahlzeiten	-	HbA1c	9.7 ± 1.9 (83 ± 20.8)/ 7.3 ± 0.5 (56 ± 5.5); P < 0.0025 in Gruppe
<b>Ireland</b> (1992) Prä-Post-Intervention	n = 8, 26-43 J., T1D 2-35 J.	fettarm, KH-arm, 2 Wochen, Mahlzeiten gestellt, <100 g Brot/Getreide am	selbstgewählte (Kontroll-)Diät, 2 Wochen, kein Essen gestellt	HbA1c, Insulin/Tag	HbA1c: 11.1 ± 1.7 (98 ± 18.6)/ 11.6 ± 2.3 (103 ± 25.1) Insulin/Tag: 41.1 ± 3.5/ 35.3 ± 4.1; P < 0.05 in Gruppe

<p><b>Knight (2016)</b> Prä-Post-Intervention</p>	<p>n = 46, 29-51 J., T1D 11-26 J.</p>	<p>Tag, 1 kg mageres Fleisch/Tag, &lt;500 ml fettarme Milch/Tag, isokalorisch</p> <p>DAFNE-Programm, mehr Freiheit bei der Ernährung, keine Vorgaben zu Zu- sammensetzung, 12 Monate</p>	<p>Diät wie vor Inter- vention</p>	<p>HbA1c, schwere Hy- po/Jahr</p>	<p>HbA1c: 7.9 ± 1.2 (63 ± 13.1)/ 7.9 ± 1.6 (63 ± 17.5) Hypo: 3.7 ± 15.7/ 0.2 ± 1.1; P = 0.014 in Gruppe</p>
<p><b>Krebs (2016)</b> RCT</p>	<p>n = 10, 45 J., T1D 8-36 J.</p>	<p>KH-reduziert mit 50- 75 g/Tag, KH-Zählen, Infomaterial, Kontakt zu Beratern</p>	<p>Standarddiät mit KH- Zählen, 12 Wochen, wie Intervention</p>	<p>HbA1c, Insulin/Tag, BMI, Blutglukose (mmol/l)</p>	<p>HbA1c Int.: 7.9 ± 0.9 (63 ± 9.8)/ 7.2 ± 0.4 (55 ± 4.4) HbA1c Cont.: 7.4 ± 0.9 (57 ± 9.8)/ 7.4 ± 0.9 (57 ± 9.8) Insulin/Tag Int.: 66.4 ± 25.3/ 44.2 ± 16.5; P &lt; 0.05 jeweils in Gruppe &amp; zw. Gruppen Insulin/Tag Cont.: 40.6 ± 7.8/ 44.8 ± 12.4 BMI Int.: 27.5 ± 2.2/ 25.8 ± 1.0 BMI Cont.: 27.7 ± 6.2/ 27.6 ± 6.1 BG Int.: 10.2 ± 2.3/ 8.9 ± 0.8 BG Cont.: 9.3 ± 1.9/ 10.1 ± 2.9</p>
<p><b>Nielsen (2012)</b> Prä-Post- Intervention</p>	<p>n = 48, 52 J., T1D 24 J.</p>	<p>KH-reduziert, 4 Jah- re, C ≤75 g/d (15- 20%), P: 30%, F: 50- 55%, Gruppenschu- lungen, Rezepte und Mahlzeitenpläne gestellt</p>	<p>-</p>	<p>HbA1c, Insulin/Tag, BMI</p>	<p>HbA1c Int. 1: 7.6 ± 1.0 (60 ± 10.9)/ 6.9 ± 1.0 (52 ± 10.9) HbA1c Int. 2: 7.7 ± 1.0 (61 ± 10.9)/ 6.4 ± 0.8 (46 ± 8.7); P &lt; 0.001 Insulin/Tag: 42.6 ± 10.3/ 31.6 ± 8.5 BMI: 25.9 ± 3.5/ 25.7 ± 3.8</p>

<p><b>O'Neill (2003)</b> retrosp. Fallstudie</p>	<p>n = 10, 14-60 J., T1D 5-31 Monate</p>	<p>KH-reduziert, 8-61 Mon., C: 30 g/Tag, keine Snacks, 3- tägige klein. Evalua- tion Einführung ins Programm, Telefona- te und Praxistermine zur Patientenbetreu- ung</p>	<p>-</p>	<p>HbA1c, Insulin/Tag</p>	<p>HbA1c: 6.8 ± 1.1 (51 ± 12.0)/ 5.5 ± 0.8 (37 ± 8.7); P = 0.003 Insulin: 47.0/ 30.0</p>
<p><b>Vernon (2003)</b> retrosp. Fallstudie</p>	<p>n = 1, 38 J.</p>	<p>KH-reduziert, 3 Mo- nate, C: ≤20 g/Tag, 5 g/Woche hinzu bis keine Ketonurie mehr, tägl. Multivita- min- und n3- Supplementation</p>	<p>-</p>	<p>HbA1c, BMI</p>	<p>HbA1c: 16.8 (160)/ 5.3 (34) BMI: 20.5/ 23.3</p>
<p><i>Short-term Effects of a Low Carbohydrate Diet on Glycaemic Variables and Car- diovascular Risk Markers in Patients With Type 1 Diabe- tes: A Randomized Open-Label Crosso- ver Study</i> (Ranjan, et al., 2017)</p> <p>randomisierte open- label Crossover-- Studie</p>	<p>n = 10 (m = 6, f = 4) mit sensorunterstützter Insulinpumpentherapie, 48±10 J., HbA1c 53±6 mmol/mol (7.0±0.6 %), T1D 23±7 J.</p>	<p>zwei Wochen, 3-tägige Ernährungs- erhebung, Diätpläne gestellt, Pumpen- schulung, 1 Wo LCD ≤50 g KH/d, Wash- Out 1-18 Tage</p>	<p>1 Wo HCD ≥250 g KH/d, ansonsten wie LCD</p>	<p>HbA1c in %, Insulin i.E./Tag, Gewebeblukose (mmol/l), TiR, hypoglykäm. Ereignisse, glykäm- ische Schwankungen, Glukagon (µmol/l), Ketone (µmol/l), freie Fettsäuren (mmol/l)</p>	<p>HbA1c LCD: 6.7± 0.3 HbA1c HCD: 6.7± 0.9</p> <p>Insulin LCD: 21.6± 3.5 Insulin HCD: 38.8± 8.1 P = 0.0001</p> <p>Gluc LCD: 7.4± 0.6 Gluc HCD: 7.3± 1.1</p> <p>TiR LCD: 83.0± 9.1 TiR HCD: 72.0± 10.8 P = 0.004</p> <p>Hypo LCD: 3.3± 2.8</p>

					<p>Hypo HCD: 8.0± 6.1 P = 0.03</p> <p>glyk. Var. LCD: 1.9± 0.4 glyk. Var. HCD: 2.6± 0.4 P = 0.02</p> <p>Glukagon LCD: 6.9± 4.1 Glukagon HDC: 5.0± 2.6 P = 0.02</p> <p>Ketone LCD: 944.6± 387.7 Ketone HCD: 214.9± 100.3 P = 0.0001</p> <p>freie FS LCD: 0.9± 0.4 freie FS HCD: 0.6± 0.3 P = 0.001</p>
<p><i>Low Versus High Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: A 12-week Randomized Open-Label Crossover Study</i> (Schmidt, et al., 2019)</p> <p>randomisierte open-label Crossover-Studie</p>	<p>n = 10, sensorunterstützte Insulinpumpentherapie, 44 ± 12 Jahre, BMI 25.0 (23.7-26.4) kg/m<sup>2</sup>, T1D 19 (13-32) Jahre, HbA1c 7.5 (7.2-7.6)%</p>	<p>36 Wochen: 12 Wo Intervention 12 Wo Wash-Out LCD &lt;100 g KH/d, Mahlzeitenpläne gestellt, Ernährungsberatung</p>	<p>12 Wo HCD ≥250 g KH/d, ansonsten wie LCD</p>	<p>HbA1c (%), TiR (%), hypoglyk. Ereignisse (%), glyk. Schwankungen (mmol/l), Gewicht (Prä-/Post-Interv.), Insulindosis</p>	<p>HbA1c LCD: 7.4 (0.4) HbA1c HCD: 7.3 (0.3)</p> <p>TiR LCD: 68.6 (8.9) TiR HCD: 65.3 (6.5)</p> <p>Hypo LCD: 1.9 (1.8) Hypo HCD: 3.6 (2.1) P &lt;0.001</p> <p>glyk. Var. LCD: 2.9 (0.4) glyk. Var. HCD: 3.3 (0.4) P = 0.007</p>

					<p>Gewicht LCD: 77.4 (10.6)/ 75.5 (10.9) Gewicht HCD: 76.7 (12.0)/ 79.4 (13.6) P = 0.001</p> <p>Insulin LCD: 33.6 (8.1) Insulin HCD: 43.2 (11.0) P &lt;0.001</p>
<p><i>The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia</i> (Leow, Guelfi, Davis, Jones, &amp; Fournier, 2018)</p> <p>Beobachtungsstudie</p>	<p>n = 11 (7 m, 4 f) erwachsen, T1D Alter 36,1 ± 6,8 J. T1D seit 12,8 ± 10,3 J. intensive Insulintherapie</p>	<p>KH/Tag &lt; 55 g total seit 2,6 ± 3,3 J. BHB 1,6 ± 1,3 mmol/l, selbstgewählte Diät</p>	-	<p>HbA1c (mmol/mol), Blutglukose (mmol/l), TiR, glykämische Variabilität, hypoglykämische Episoden Gesamtcholesterin (mmol/l), CHOL/HDL, LDL (mmol/l), HDL (mmol/l), Triglyzeride (mmol/l)</p>	<p>HbA1c: 5.3 ± 0.4% BG: 5.8 ± 1.2 glyk. Var.: 1.5 ± 0.7 TiR: 73.7 ± 20.1% Hypo: ~3.6% CHOL: 7.9 ± 1.9* CHOL/HDL: 4.8 ± 2.1* LDL: 5.5 ± 1.7* HDL: 2.0 ± 0.9 TG: 1.1 (0.4–3.5)</p>

**Tabelle 1: Übersicht der Ergebnisse in einer PICOR-Tabelle**

## 4 Diskussion

### 4.1 Methode

Die gewählte Methode unterliegt verschiedenen Limitationen. Zunächst ist der Anteil der Typ-1-Diabetiker in der Bevölkerung im Vergleich zu Typ-2-Diabetikern wie eingangs dargestellt verhältnismäßig gering, was die Grundgesamtheit der Studienobjekte einschränkt. Eine weitere Limitation ist das eher junge Manifestationsalter bei Diabetes mellitus in Kinder- und Jugendjahren, sodass ein ethischer Konflikt entstehen kann, da die Kinder und Jugendlichen selbst u.U. einer Studie nicht zustimmen, bzw. die Teilnahme ablehnen können. Wird aus diesem Grund die Stichprobe aus Erwachsenen gewählt, so verkleinert sich die Auswahl zusätzlich.

Um eine gewisse Aussagekraft der Studien zu gewährleisten wurden nur Studien mit Stichprobengrößen  $n \geq 10$  ausgewählt, daher wurden Fallstudien mit kleineren Stichproben, die unter Umständen positive Effekte einer kohlenhydratreduzierten Ernährung bei Typ-1-Diabetes aufzeigen oder widerlegen könnten, nicht mit einbezogen. Trotz der Vorauswahl sind die Stichproben der gewählten Studien noch immer recht klein, was eine eingeschränkte Belastbarkeit bezüglich der Aussagekraft zur Grundgesamtheit der Typ-1-Diabetiker zur Folge hat.

Da im Rahmen der Recherche nur drei Datenbanken durchsucht wurden und andere möglicherweise relevante Datenbanken nicht berücksichtigt wurden, sind möglicherweise nicht alle auf Basis der Einschlusskriterien geeigneten Studien auch in die Ergebnisse eingeflossen. Eine weitere Limitation ist die Beschränkung der Suche auf die englische Sprache, denn obwohl Englisch als Sprache der Wissenschaft etabliert ist werden auch Publikationen in der Muttersprache der Forschenden veröffentlicht. Während der Suche bei ScienceDirect wurden auch anderssprachige Ergebnisse in Französisch und Spanisch ausgegeben, die jedoch aufgrund des Mangels tieferer Sprachkenntnisse des Autors der vorliegenden Arbeit nicht mit einbezogen wurden, da nicht sichergestellt werden konnte die wissenschaftlichen Aussagen der Studien in Gänze zu erfassen und korrekt zu bewerten.

Des Weiteren könnten mit anderen Schlagwörtern und anderen Kombinationen der Bool-schen Operatoren möglicherweise mehr Treffer erzielt werden. Auf der anderen Seite könnten die Ergebniszahlen durch die limitierte Auswahl der Schlagworte zu stark eingeschränkt worden sein, so können andere Bezeichnungen für eine kohlenhydratreduzierte Ernährungsweise oder auch insulinpflichtige (Typ-1-)Diabetiker gewählt worden sein, sodass Studien zu Typ-1-Diabetes und kohlenhydratreduzierter Ernährung nicht in den Tref-

ferlisten integriert waren. Mitunter setzen die Autoren auch nicht die passenden Schlagworte bei der Veröffentlichung ihrer Arbeiten auf entsprechenden Portalen, wie auch in dieser Arbeit gezeigt wurde, da zwei Studien nur durch eine breiter gefasste Vorauswahl anhand von Journalartikeln identifiziert und eingeschlossen werden konnten.

Das einbezogene Review stellt eine erste Übersicht über die zum Zeitpunkt der Erhebung vorhandenen wissenschaftlichen Literatur dar, ist jedoch in seinen Ergebnissen und eingeschlossenen Studien so heterogen, dass keine signifikanten allgemeinen Effekte der kohlenhydratreduzierten Ernährung auf den HbA1c und die weiteren untersuchten sekundären Outcomes festgestellt werden konnten und das Review somit nur eine geringe Evidenz bietet (Turton, Raab, & Kieron, 2018).

Schmidt et al. (2019) wiederholten die Studie von Ranjan et al. (2017) in ihren Grundzügen, allerdings war die Studiendauer mit jeweils 12 Wochen pro Interventionsarm deutlich länger. Da es sich jedoch auch um nahezu das gleiche Forschungsteam handelte, steigt das Risiko eines Publication Bias, um die zuvor erreichten Ergebnisse zu reproduzieren und zu validieren. Idealerweise hätte die zweite randomisierte Crossover-Studie von einem anderen Forschungsteam durchgeführt werden sollen, um die möglichen Bias zu minimieren. Allerdings handelt es sich bei beiden Studien um RCTs, die in der wissenschaftlichen Evidenz den Goldstandard darstellen und aufgrund ihres Designs mögliche Bias weitgehend minimieren.

Die Beobachtungsstudie von Leow et al. (2018) besitzt einen niedrigeren Evidenzgrad, jedoch folgten die Teilnehmer seit deutlich längerer Zeit einer stark kohlenhydratreduzierten, ketogenen Ernährungsweise, als in den betrachteten RCTs, weswegen die Studie in Hinblick auf die längerfristigen Effekte dieser Ernährungsweise in Verbindung mit Typ-1-Diabetes von wissenschaftlichem Interesse ist.

Aufgrund der methodischen Limitationen und der geringen Qualität der verfügbaren Literatur wurden nur zwei Studien mit hohem Evidenzgrad (Ib) und eine Studie mit mittlerem Evidenzgrad (3b) ausgewählt (Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009), 2009), weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt ist und die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen verzerrt sein kann.

## **4.2 Ergebnisse**

### **4.2.1 Allgemein**

Die ausgewählten Studien wurden alle innerhalb der letzten 5 Jahre publiziert und sind somit repräsentativ für den aktuellen Forschungsstand. Die geringe Zahl hochwertiger Studien weist darauf hin, dass es sich hier um ein neues Feld der Diabetesforschung

handelt, das noch nicht hinreichend untersucht wurde und Möglichkeiten für weitere Studien unterschiedlicher Designs und zu unterschiedlichen Outcomes bietet. So ist insbesondere mit Hinblick auf längerfristige Effekte eine längere Studiendauer wünschenswert, jedoch hatte die längste einbezogene Studie eine Interventionsdauer von nur 12 Wochen, was in Hinblick auf sich über Jahre entwickelnde Komplikationen des Diabetes mellitus eindeutig ein zu kurzer Zeitraum für belastbare Aussagen zu Langzeiteffekten darstellt.

#### **4.2.2 HbA1c**

Das Review von Turton et al. (2018) zeigte vereinzelt positive Effekte einer kohlenhydratreduzierten Ernährung auf den HbA1c bei Diabetes mellitus Typ 1 (Krebs (2016), Nielsen (2012)), jedoch waren die Ergebnisse nur in einem Fall von statistischer Signifikanz (Nielsen (2012)). Ranjan et al. (2017) zeigten leicht positive Effekte bezüglich des HbA1c, jedoch waren die Ergebnisse ebenfalls nicht statistisch signifikant, was auf die sehr kurze Studiendauer zurückzuführen ist, da der HbA1c die mittlere Glukosebelastung der letzten 8-12 Wochen widerspiegelt und die Studiendauer für die jeweiligen Interventionsarme nur eine Woche betrug. Schmidt et al. (2019) zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Effekte der kohlenhydratreduzierten Ernährung bei < 100 g Kohlenhydraten am Tag im Vergleich zu einer kohlenhydratreichen Diät. Möglicherweise war auch hier die Dauer der Intervention zu kurz gewählt, was durch eine weitere Reproduktion des Studiendesigns bei einer Interventionsdauer von mehr als 12 Wochen bestätigt oder widerlegt werden könnte. Die Beobachtungsstudie von Leow et al. (2018) zeigte einen sehr positiven Effekt auf den HbA1c-Wert, da die Studienteilnehmer exzellente HbA1c-Werte von  $5,3 \pm 0,4\%$  aufwiesen, welche jenen stoffwechselgesunder Menschen nahe kommen. Allerdings führten die Studienteilnehmer die ketogene Ernährung mit <55 g Kohlenhydraten pro Tag seit mehreren Jahren durch, was die Vermutung bestärkt, dass sich signifikante Effekte erst nach mehr als 12 Wochen Interventionsdauer zeigen können. Auch ist die Kohlenhydratmenge bei Leow et al. (2018) deutlich geringer, als es bei Schmidt et al. (2019) der Fall ist, was eine weitere genauer zu untersuchende Variable darstellt.

#### **4.2.3 Insulindosis**

Ranjan et al. (2017) zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen Gesamtinsulindosis von ca. 17 i.E. mit  $P = 0,0001$  und Schmidt et al. (2019) mit um ca. 10 i.E. mit  $P < 0,001$  im Vergleich zur kohlenhydratreichen Ernährung, was langfristig einen positiven Effekt auf den Erhalt der Insulinsensitivität bei Typ-1-Diabetes haben könnte, in den eingeschlossenen Studien jedoch kein untersuchtes Outcome darstellte. Auch bei Krebs (2016) konnte die Insulindosis am Tag um etwa 20 i.E., bei Nielsen (2012) um etwa 10 i.E. reduziert werden. Dies weist darauf hin, dass unter einer Reduktion der aufgenommenen Kohlenhydratmenge auch der Insulinbedarf pro Tag sinkt, was damit erklärt

werden kann, dass weniger Bolusinsulin pro Mahlzeit benötigt wird, um die aufgenommene KH-Menge abzudecken. Dies zeigt sich auch im Vergleich von Ranjan et al. (2017) mit Schmidt et al. (2019), da bei der größeren Reduktion der KH-Menge und vergleichbarem Studiendesign bei Ranjan et al. (2017) auch die größere Reduktion des Insulins beschrieben wurde.

#### **4.2.4 Time in Range**

Bei Ranjan et al. (2017) und Schmidt et al. (2019) zeigten sich keine Effekte der LCD auf die durchschnittlichen Glukosewerte, Krebs (2016) zeigte eine Reduktion von im Mittel 10,2 auf 8,9 mmol/l und die Studienteilnehmer von Leow et al. (2018) zeigten einen mittleren Glukosewert von 5,8 mmol/l. Die Zeit, die die Teilnehmer dabei im Zielbereich lagen, betrug bei Ranjan et al. (2017) durchschnittlich 83 vs. 72 % (LCD vs. HCD), mit 3,3 vs. 8,0% der Zeit in Hypoglykämie und einer Standardabweichung von 1,9 vs. 2,6 mmol/l vom mittleren Gewebezucker. Schmidt et al. (2019) zeigte hingegen eine TiR von durchschnittlich 68,6 vs. 65,3 % (LCD vs. HCD), mit 1,9 vs. 3,6% der Zeit im hypoglykämischen Bereich und einer Standardabweichung von 2,9 vs. 3,3 mmol/mol vom mittleren Gewebsglukosewert und die Teilnehmer von Leow et al. (2018) lagen 73,7% der Zeit im euglykämischen Bereich (TiR), 3,6% in der Hypoglykämie und hatten eine durchschnittliche glykämische Variabilität von 1,5 mmol/l. Die zeigt, dass unter einer LCD mehr Zeit innerhalb des Glukosezielbereichs verbracht wurde, weniger Zeit im hypoglykämischen Bereich und die Abweichungen vom mittleren Gewebsglukosewert geringer waren. So lässt sich schließen, dass eine LCD mit einer Kohlenhydratmenge von <100 g/Tag einen stabilisierenden Effekt auf den Glukosespiegel der Typ-1-Diabetiker hat.

#### **4.2.5 Komplikationen**

Wie im vorausgegangenen Kapitel gezeigt hat eine kohlenhydratreduzierte Ernährung einen stabilisierenden Effekt auf die Glukosewerte der Patienten. Sie verbringen mehr Zeit im Zielbereich und die Werte zeigen weniger ausgeprägte Schwankungen, was besonders im Hinblick auf die Förderung der langfristigen Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus eine mögliche positive Prognose stellen lässt, da eine Beschleunigung und Verstärkung der Folgeerkrankungen mit starken Schwankungen des Blutzuckers assoziiert sind. Auch wurde das akute Risiko von hypoglykämischen Episoden bei Ranjan et al. (2017) und Schmidt et al. (2019) bei der LCD-Gruppe im Vergleich zur HCD-Gruppe reduziert. Es zeigten sich jedoch keine Effekte auf kardiovaskuläre Marker innerhalb der Intervention. Leow et al. (2018) zeigten jedoch, dass eine ketogene Ernährung über mehrere Jahre hinweg eine Erhöhung der Blutfettwerte zur Folge haben kann, was bezüglich atherosklerotischer Prozesse weiter zu beobachten und das Eintreten entsprechender Endpunkte (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Atherosklerose) und harter

Endpunkte genauer zu untersuchen erforderlich ist. Die Patienten zeigten allerdings keine negativen Veränderungen bezüglich Nephropathien oder Hepatopathien, d.h. in der Praxis könnte es ausreichend sein den Verlauf zu beobachten und ggf. regelmäßige angiologische Untersuchungen der großen Blutgefäße mittels Sonographie und/oder koronarem Arterienkalzifikations-Scan durchzuführen.

## **5 Schlussfolgerung**

Aufgrund der Limitationen der Methode und der wegen des Mangels an qualitativ hochwertiger wissenschaftlicher Literatur begrenzten Aussagekraft der Ergebnisse kann eindeutig gesagt werden, dass noch dringender Bedarf an weiteren, auch längerfristigen Studien besteht, um die Einsetzbarkeit und Effektivität einer kohlenhydratreduzierten Ernährung mit <150 g KH/Tag über das individuelle Level hinaus zu ermitteln. Die bestehende wissenschaftliche Literatur zeigt erste positive Effekte bezüglich einer stabileren Stoffwechsellage bei Typ-1-Diabetes mellitus, was den Patienten gesundheitlich zu Gute kommt und auch die Lebensqualität erhöht. Ein Effekt auf den HbA1c zeigte sich jedoch nur bei einer täglich aufgenommenen Kohlenhydratmenge von <55 g über mehrere Jahre hinweg. Da das Thema mit Hinblick auf zunehmende Prävalenz von Diabetes mellitus und den assoziierten Folgeerkrankungen nicht nur medizinisch und sozialökonomisch, sondern auch gesundheitsökonomisch von zunehmender Relevanz ist, wird empfohlen langfristige Studien mit mehreren Interventionsarmen und verschiedenen Abstufungen der täglich aufgenommenen Kohlenhydratmenge und den Effekten auf HbA1c, Time in Range, hypoglykämische Ereignisse, glykämische Variabilität und Blutfettwerte durchzuführen, um bestehende Erkenntnisse zum Effekt einer kohlydratreduzierten Ernährung bei Diabetes mellitus Typ 1 zu bestätigen bzw. zu widerlegen, oder zu ergänzen. Ein Follow-up der Teilnehmer von Leow et al. (2018) bezüglich weiterer Veränderungen der Blutfettwerte ist ebenfalls von wissenschaftlichem Interesse.

Da sowohl in der Allgemeinbevölkerung, als auch bei Typ-2- und Typ-1-Diabetikern die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigen, stellt sich im weiteren ernährungspolitischen Rahmen auch die Frage der verbesserten Prävention, insbesondere bei Risikopatienten mit familiärer Vorbelastung für Diabetes mellitus. Mit Hinblick auf die veränderte Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus kann unter Umständen eine Verlagerung der Empfehlung zu kohlenhydratreduzierter Kost in Stufen und einer noch bewussteren Auswahl der Kohlenhydratquellen abhängig von der individuellen Stoffwechsellage erfolgen, was wissenschaftlich genauer untersucht und evaluiert werden müsste.

Ein weiterer interessanter Forschungsansatz wäre der Vergleich der Wirksamkeit von Dapagliflozin 5 mg mit einer kohlenhydratreduzierten Ernährung von <100 g Kohlenhydrate/Tag zur Stabilisierung der Glukoseschwankungen und zur Erreichung des in der Therapie vereinbarten individuellen HbA1c-Werts.

## **Zusammenfassung**

Ziel der Arbeit ist es daher zu untersuchen, wie der aktuelle Forschungsstand der Wissenschaft bezüglich der Auswirkungen einer kohlenhydratreduzierten Ernährung mit einem Kohlenhydratanteil von <150 g am Tag auf den HbA1c-Wert als primäres Outcome, sowie als sekundäre Outcomes den durchschnittlichen Glukosewert, die Insulindosis, die Glukosekontrolle im Tagesverlauf (Time in Range, TiR), sowie auf Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 ist. Es wurde eine systematische Literaturrecherche auf PubMed, ScienceDirect und CINAHL durchgeführt, die 130 Ergebnisse erzielte, von denen nach Screening und Überprüfung auf Eignung insgesamt vier Studien ausgewählt wurden. In den ausgewählten Ergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Effekte auf den HbA1c, jedoch konnten unter kohlenhydratreduzierter Ernährung das Gesamtinsulin am Tag statistisch signifikant reduziert werden, die Patienten verbrachten mehr Zeit im Glukosezielbereich, weniger im hypoglykämischen Bereich und zeigten geringere Schwankungen in Bezug auf den mittleren Glukosewert. Die aktuelle Studienlage zeigt somit einen positiven Effekt einer kohlenhydratreduzierten Ernährung auf Insulindosis und Time in Range, ist jedoch nicht ausreichend und es bedarf weiterer qualitativ hochwertiger Studien hohen Evidenzgrades und längerer Durchführungsdauer, um eventuelle Langzeiteffekte zu erforschen und eine größere Aussagekraft der Ergebnisse zu erreichen.

## **Abstract**

The thesis aimed to assess the current status of evidence for the effect of a low-carbohydrate diet with <150 g of carbohydrate a day on HbA1c, glycaemic control, insulin dose, time spent in range (TiR) and complications in patients with type 1 diabetes. A systematic research was conducted on scientific data bases PubMed, ScienceDirect and CINAHL with a total of 130 reports, of which four were selected after screening and testing for eligibility. The included studies showed no statistically significant effects on HbA1c, but positive effects on TiR, glycaemic variability and time spent in hypoglycaemia. Furthermore patients could significantly reduce their daily total insulin doses to cover carb intake. Thus the current scientific literature shows a positive effect of low carbohydrate diet on insulin dose and time in range, yet is not sufficient enough and further high-quality studies of higher levels of evidence and longer duration are needed to show long-time effects of carbohydrate reduction on type 1 diabetes mellitus and to provide greater scientific significance.

## Literaturverzeichnis

- Abholz, H.-H., Egidi, G., Gries, A., Haller, N., Landgraf, R., Loskill, H., . . . Toeller, M. (November 2014). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage, Version 4.* (BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, DDG, DEGAM, . . . VDBD, Hrsg.) Abgerufen am 20. Mai 2020 von awmf.org: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001gl\\_S3\\_Typ-2-Diabetes-Therapie\\_2014-11-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf)
- Ahola, A. J., Forsblom, C., Harjutsalo, V., & Groop, P.-H. (16. August 2019). *Dietary carbohydrate intake and cardio-metabolic risk factors in type 1 diabetics.* Abgerufen am 28. Mai 2020 von helda.helsinki.fi: [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/306765/1\\_s2.0\\_S0168822719308393\\_main.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/306765/1_s2.0_S0168822719308393_main.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Amboss. (02. Juni 2020). *Hyperglykämisches Koma - Wissen für Mediziner.* Abgerufen am 08. Juni 2020 von amboss.com: [https://www.amboss.com/de/wissen/Hyperglyk%C3%A4misches\\_Koma](https://www.amboss.com/de/wissen/Hyperglyk%C3%A4misches_Koma)
- AstraZeneca. (Mai 2019). Wichtige Sicherheitsinformationen zum Risiko einer Diabetischen Ketoazidose (DKA) unter Forxiga 5 mg (Dapagliflozin) zur Anwendung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. 1.0.
- Bundesausschuss, G. (Hrsg.). (26. November 2019). *Beschluss.* Abgerufen am 01. Mai 2020 von g-ba.de: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-458/2019-11-26\\_Geltende-Fassung\\_Dapagliflozin\\_D-454.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-458/2019-11-26_Geltende-Fassung_Dapagliflozin_D-454.pdf)
- diabetesDE (Hrsg.). (31. Oktober 2018). *Menschen mit Diabetes Typ 1 können „Doppeldiabetes“ entwickeln.* Abgerufen am 24. April 2020 von diabetesde.org: <https://www.diabetesde.org/pressemitteilung/menschen-diabetes-typ-1-doppeldiabetes-entwickeln>
- Haak, T., Gölz, S., Fritsche, A., Füchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., . . . Wiegand, S. (2018). *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage.* (DDG, Hrsg.) Abgerufen am 11. Mai 2020 von awmf.org: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf)
- Jacobs, E., & Rathmann, W. (14. November 2019). Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. (DDG, & diabetesDE, Hrsg.) *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. Die Bestandsaufnahme*, S. 9-16.
- Leow, Z. Z., Guelfi, K. J., Davis, E. A., Jones, T. W., & Fournier, P. A. (September 2018). The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabetic Medicine*, 35(9), S. 1258-1263.
- Montalbo, J., Linnenkamp, U., Andrich, S., & Icks, A. (14. November 2019). Gesundheitsökonomische Aspekte des Diabetes mellitus. (DDG, & diabetesDE, Hrsg.) *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. Die Bestandsaufnahme*, S. 17-25.

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*. (März 2009).  
Abgerufen am 09. Juni 2020 von [cebm.net](https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/): <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Radke, R. (04. Mai 2020). *Statistiken zum Thema Diabetes*. Abgerufen am 11. Mai 2020 von [de.statista.com](https://de.statista.com):  
[https://de.statista.com/themen/262/diabetes/#dossierSummary\\_\\_chapter3](https://de.statista.com/themen/262/diabetes/#dossierSummary__chapter3)
- Ranjan, A., Schmidt, S., Damm-Frydenberg, C., Holst, J. J., Madsbad, S., & Norgaard, K. (27. März 2017). Short-term Effects of a Low Carbohydrate Diet on Glycaemic Variables and Cardiovascular Risk Markers in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Open-Label Crossover Trial. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 19(10), S. 1479-1484.
- Schmidt, S., Christensen, M. B., Serifovski, N., Damm-Frydenberg, C., Jensen, J.-E. B., Floyel, T., . . . Norgaard, K. (Juli 2019). Low Versus High Carbohydrate Diet in Type 1 Diabetes: A 12-week Randomized Open-Label Crossover Study. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 21(7), S. 1680-1688.
- Tschöpe, D., Ringelstein, E. B., & Motz, W. (14. November 2019). Diabetes mellitus – Herzerkrankungen– Schlaganfall. (DDG, & diabetesDE, Hrsg.) *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. Die Bestandsaufnahme*, S. 61-70.
- Turton, J. L., Raab, R., & Kieron, R. B. (29. März 2018). *Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review*. Abgerufen am 28. Mai 2020 von [ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov):  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5875783/>

## Anhang

- *Wichtige Sicherheitsinformationen zum Risiko einer Diabetischen Ketoazidose (DKA) unter Forxiga 5 mg (Dapagliflozin) zur Anwendung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus*



## **Wichtige Sicherheitsinformationen zum Risiko einer Diabetischen Ketoazidose (DKA) unter Forxiga 5 mg (Dapagliflozin) zur Anwendung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus**

### **Broschüre für Ärzte und medizinisches Fachpersonal**

Bitte beachten Sie, dass Dapagliflozin 5 mg für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nur von erfahrenen und auf die Diabetesbehandlung spezialisierten Ärzten verordnet werden darf und von diesen überwacht werden muss.

Diese Informationsbroschüre ist verpflichtender Teil der Zulassung von Dapagliflozin 5mg Filmtabletten für Typ-1-Diabetiker und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens einer DKA zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin 5 mg zu erhöhen. Mit dieser Informationsbroschüre soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Dapagliflozin 5 mg verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Version 1.0, Mai 2019

1



## Was diese Broschüre enthält

Checkliste für Ärzte und medizinisches Fachpersonal

Einleitung . . . . .	4
Auswahl des Patienten – Voraussetzungen für eine Therapie . . . . .	4
Patientenschulung. . . . .	5
Hinweise zur Therapie . . . . .	6
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen. . . . .	7

## **Checkliste für Ärzte –** nur für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

Diese Checkliste soll Ihnen helfen sicherzustellen, dass alle notwendigen Schritte vor und während der Behandlung mit Dapagliflozin 5 mg unternommen werden.

### **Voraussetzungen für eine Therapie mit Dapagliflozin 5 mg**

- Die Ketonkörper sind im normalen Bereich.
- Der Patient hat einen BMI größer/gleich 27 kg/m<sup>2</sup>.
- Der Patient hat eine gute Adhärenz zur Insulintherapie.
- Es liegen keine Risikofaktoren für eine DKA vor.
- Der Patient ist willens und in der Lage Ketonkörper zu messen.
- Der Flüssigkeitshaushalt des Patienten ist normal.
- Der Patient hat eine optimale Insulintherapie.
  
- Sie haben den Patienten geschult zu:**
  - Anzeichen/Symptomen einer DKA
  - Risikosituationen für eine DKA
  - Verhalten in Risikosituationen
  - Kriterien für Therapieabbruch oder Unterbrechen der Therapie mit Dapagliflozin
  
- Sie haben den Patienten darin geschult, Ketonkörper selbst zu messen, die Messergebnisse zu interpretieren und haben überprüft, dass der Patient in der Ketonkörpermessung sicher ist.**
  
- Der Patient hat die Patientenbroschüre und die Patientenkarte erhalten.

## Einleitung

Bitte beachten Sie,

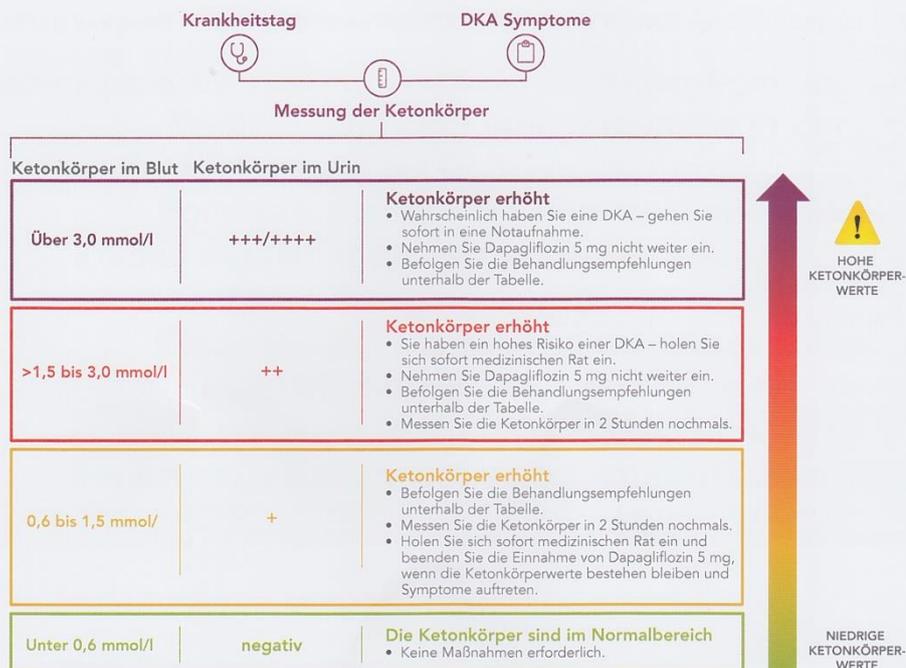
- dass Dapagliflozin kein Ersatz für Insulin ist, sondern nur zusätzlich gegeben werden darf, wenn eine adäquate Blutzuckereinstellung mit Insulin allein nicht möglich ist.
- dass die Insulinsensitivität nicht verändert wird.
- dass unter der Therapie mit Dapagliflozin das Risiko für eine DKA erhöht ist.
- dass der Blutzuckerwert unter der Therapie mit Dapagliflozin kein verlässliches Maß für den Insulinbedarf darstellt und eine DKA auch bei Blutzuckerspiegeln unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten kann. Entsprechend wichtig ist neben der Blutzuckermessung eine Ketonkörpermessung.

## Auswahl des Patienten – Voraussetzungen für eine Therapie

- Dapagliflozin 5 mg darf nur zur Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus eingesetzt werden, wenn
  - die Insulintherapie optimiert wurde, aber keine adäquate Kontrolle des Blutzuckers möglich ist.
  - der Patient einen BMI größer/gleich 27 kg/m<sup>2</sup> hat.
  - die Ketonkörper im Normbereich liegen (Betahydroxybutyrat (BHB) im Blut < 0,6 mmol/l oder Ketonkörper im Urin < +1).
- Dapagliflozin 5 mg darf nicht für Patienten mit Risikofaktoren, die sie für eine DKA prädisponieren können, verordnet werden, insbesondere:
  - Sub-optimale Insulindosen oder niedriger Insulinbedarf
  - Schlechte Compliance oder wiederholte Fehler bei der Insulindosierung und geringe Wahrscheinlichkeit, eine adäquate Insulindosis beizubehalten
  - Wiederholte Fälle einer DKA in der Vorgeschichte oder eine kürzlich aufgetretene DKA
  - Erhöhter Insulinbedarf wegen akuter Erkrankung oder Operation
  - Übermäßiger Alkoholkonsum oder Drogenkonsum
  - Kalorische Restriktion, kohlenhydratarmer Diät, ketogene Diät, chronische Unterdosierung von Insulin
  - Dehydratation
- Patienten, die eine Insulinpumpe nutzen, haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer DKA. Sie müssen daher im Gebrauch der Pumpe erfahren sein und mit einem Pumpenversagen adäquat umgehen können.
- Der Patient muss sowohl vor als auch während der Behandlung eigenständig Ketonkörper messen können.

## Patientenschulung

- Schulen Sie den Patienten darin, Symptome einer DKA zu erkennen und auch bei unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, übermäßigem Durstgefühl, Atemschwierigkeiten, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Schläfrigkeit oder Müdigkeit an eine DKA zu denken.
- Schulen Sie den Patienten, Risikosituationen zu erkennen, z.B. größere Operationen, Zustände, die mit einer Dehydratation einhergehen, Sport.
- Legen Sie mit dem Patienten Strategien für Risikosituationen fest (DKA Management Plan).
- Schulen Sie den Patienten, Ketonkörper im Blut zu messen. Empfehlen Sie Ihrem Patienten, mehrere Basiswerte für Ketonkörper ca. 1-2 Wochen vor Beginn der Therapie zu messen, um damit vertraut zu werden, wie sein Verhalten und äußere Umstände die Ketonkörperpiegel beeinflussen; überprüfen Sie, dass der Patient die Ketonkörpermessung sicher beherrscht.
- Legen Sie mit dem Patienten fest, in welchen Situationen der Patient selbst eine Ketonkörpermessung vornehmen soll und wie er die Ergebnisse zu interpretieren hat.
- Stellen Sie sicher, dass der Patient über die notwendigen Materialien zur Messung der Ketonkörper verfügt und dass er im Falle erhöhter Ketonkörperwerte sofort eine medizinische Fachkraft kontaktieren kann.
- Leiten Sie den Patienten an, wie er sich bei Verdacht auf eine DKA verhalten soll. In der Broschüre für Patienten wird folgendes empfohlen:



### Behandlungsempfehlungen für jede Form von erhöhten Ketonkörperwerten:

- Es könnte sein, dass Sie zusätzliches Insulin spritzen und Wasser trinken müssen.
- Überprüfen Sie Ihren Blutzuckerspiegel - Sie müssen zusätzliche Kohlenhydrate zu sich nehmen, wenn Ihr Blutzuckerspiegel normal oder niedrig ist.
- Vergewissern Sie sich, dass der Patient die risikominimierenden Maßnahmen verstanden hat und in der Lage ist, mit Gefahrensituationen adäquat umzugehen.
- Erinnern Sie den Patienten daran, ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen.

## Hinweise zur Therapie

- Um einer Hypoglykämie vorzubeugen, kann es sinnvoll sein, bei der ersten Dapagliflozingabe den Insulinbolus zur ersten Mahlzeit um bis zu 20% zu senken. Danach sollte die Insulindosis individuell immer wieder im Verlauf der Therapie angepasst werden. Es ist darauf zu achten, Insulin in kleinen Schritten zu reduzieren, da eine zu starke Insulinreduktion das DKA Risiko erhöht.
- Für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus wird eine Tagesdosis von 5 mg empfohlen. Vermeiden Sie aufgrund des DKA Risikos eine höhere Dosierung.
- Unter der Therapie sollte keine Reduktionsdiät begonnen werden und auf eine adäquate Kohlenhydratversorgung geachtet werden.
- Sie sollten erwägen, dem Patienten, der eine Insulinpumpe nutzt, zu empfehlen, 3-4 Stunden nach Wechseln von Pumpenmaterial die Ketonkörper zu messen, ebenfalls nach vermuteter Insulinunterbrechung, unabhängig vom Blutzuckerspiegel. Es kann sinnvoll sein, dass Patienten innerhalb von 2 Stunden nach unerklärlich hohen Blutzuckerspiegeln / Ketonkörpern Insulin spritzen.
- Kontrollieren Sie während der Therapie, ob die Häufigkeit der Ketonkörpermessung dem Lebensstil des Patienten/den Risikofaktoren entspricht und passen Sie sie gegebenenfalls an.

### **Die Behandlung mit Dapagliflozin 5 mg sollte abgebrochen oder unterbrochen werden:**

- wenn eine DKA vermutet wird.
- im Falle einer eingeschränkten Nahrungsaufnahme, z.B. während einer akuten Erkrankung oder beim Fasten.
- vor einem operativen Eingriff oder im Fall einer Hospitalisierung aufgrund einer akuten, schweren Erkrankung.
- wenn die Behandlung mit Dapagliflozin 5 mg zu einer deutlichen Reduktion des Insulinbedarfs führt.

Die Behandlung mit Dapagliflozin kann fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten wieder stabilisiert hat.

### **Wenn eine DKA auftritt:**

- muss der Patient umgehend medizinisch betreut werden.
- darf die Insulinbehandlung unter keinen Umständen unterbrochen werden.
- kann im Falle einer DKA mit normalem oder erniedrigtem Blutglukosespiegel neben Insulin und Flüssigkeit auch eine Glukosezufuhr notwendig sein.

Die Fortsetzung einer Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren wie Dapagliflozin bei Patienten mit einer DKA in der Vorgeschichte unter einem SGLT-2-Inhibitor wird nicht empfohlen, solange der Patient nicht vollständig metabolisch kompensiert ist und der auslösende Faktor identifiziert und beseitigt wurde.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de/>, anzuzeigen.

Wenn Sie den Verdacht auf eine Nebenwirkung melden wollen, stellen sie bitte so viel Informationen wie möglich zur Verfügung, insbesondere:

- Informationen zur Krankheitsgeschichte des Patienten
- alle anderen angewendeten Arzneimittel und
- dass es sich um einen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus handelt

**Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation / Gebrauchsinformation von Forxiga 5 mg und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers: <https://www.astrazeneca.de/>**

**Diese Broschüre, die Patientenbroschüre und die Patientenkarte sind unter <https://www.bfarm.de/schulungsmaterial> oder <https://www.frx-schulungsmaterial.de> verfügbar.**

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Ort, Datum

Unterschrift Autor/in

Hamburg, den.....

.....