

OBSAN BERICHT
10/2020

Diabetes Mellitus

Krankheitslast und Versorgung
in der Schweiz

Thomas Fürst, Nicole Probst-Hensch



Schweizerisches Gesundheitsobservatorium
Observatoire suisse de la santé
Osservatorio svizzero della salute
Swiss Health Observatory

Das **Schweizerische Gesundheitsobservatorium (Obsan)** ist eine von Bund und Kantonen getragene Institution. Das Obsan analysiert die vorhandenen Gesundheitsinformationen in der Schweiz. Es unterstützt Bund, Kantone und weitere Institutionen im Gesundheitswesen bei ihrer Planung, ihrer Entscheidungsfindung und in ihrem Handeln. Weitere Informationen sind unter www.obsan.ch zu finden.

Herausgeber

Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (Obsan)

Autor/innen

Thomas Fürst, Nicole Probst-Hensch, Schweizerisches Tropen- und Public Health- Institut, Basel (Swiss TPH)

Unter Mitarbeit von

Monika Diebold, Obsan

Projektleitung Obsan

Monika Diebold

Reihe und Nummer

Obsan Bericht 10/2020

Zitierweise

Fürst, T. & Probst-Hensch, N. (2020). *Diabetes Mellitus. Krankheitslast und Versorgung in der Schweiz* (Obsan Bericht 10/2020).

Neuchâtel: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium.

Auskünfte/ Informationen

www.obsan.ch

Schweizerisches Gesundheitsobservatorium, CH-2010 Neuchâtel, obsan@bfs.admin.ch, Tel. 058 463 60 45

Layout

Obsan

Grafiken

Obsan

Titelbild

[iStock.com/Matjaz Slanic](https://iStock.com/Matjaz_Slanic)

Titelseite

Bundesamt für Statistik (BFS), Sektion DIAM, Prepress/Print

Online

www.obsan.ch → Publikationen

Print

www.obsan.ch → Publikationen

Bundesamt für Statistik, CH-2010 Neuchâtel,

order@bfs.admin.ch, Tel. 058 463 60 60

Druck in der Schweiz

Copyright

Obsan, Neuchâtel 2020

Wiedergabe unter Angabe der Quelle

für nichtkommerzielle Nutzung gestattet

BFS-Nummer

873-2007

ISBN

978-2-940670-01-7



Schweizerisches Gesundheitsobservatorium
Observatoire suisse de la santé
Osservatorio svizzero della salute
Swiss Health Observatory

Diabetes Mellitus

Krankheitslast und Versorgung in der Schweiz

Autoren
Herausgeber

Thomas Fürst, Nicole Probst-Hensch
Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (Obsan)

Neuchâtel 2020

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	4	6 Prävention und Kontrolle, Behandlung, Management	27
Zusammenfassung	5	6.1 Prävention	27
Résumé	8	6.1.1 Diabetes mellitus Typ 1	27
1 Einleitung	10	6.1.2 Diabetes mellitus Typ 2	27
1.1 Ziele des Projektes	10	6.1.3 Rahmenbedingungen auf übergeordneter Bevölkerungs- und Politikebene	28
1.2 Gliederung	11	6.2 Kontrolle, Behandlung, Management	28
2 Vorgehen	12	6.2.1 Diabetes mellitus Typ 1	29
3 Internationaler Kontext	14	6.2.2 Diabetes mellitus Typ 2	33
3.1 Globale Krankheitslastschätzung	14	6.2.3 Integriertes Krankheitsmanagement	34
3.2 Globale Kostenschätzung	14	7 Komplette, qualitative Krankheitsmodelle	36
3.3 Internationale Public Health Agenda	14	8 Quantifizierung der Diabetes Mellitus Krankheitslast in der Schweiz auf Grund bestehender Datenquellen	40
4 Definition und Klassifikation, Pathophy-siologie und Komplikationen	15	8.1 Suchstrategie	40
4.1 Diabetes mellitus Typ 1	16	8.2 Epidemiologische Kennzahlen zu Diabetes mellitus in der Schweiz	40
4.1.1 Definition und Klassifikation	16	8.2.1 Typ- 1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren	41
4.1.2 Ursachen, Risikofaktoren, Pathophysiologie	16	8.2.2 Diabetes mellitus: relevante Parameter (Inzidenz; Prävalenz; Früherkennung; Behandlung; Risikofaktoren)	43
4.1.3 Komplikationen	17	8.2.3 Mortalität mit Diabetes als Todesursache und Excess Mortalität bei Personen mit Diabetes	51
4.2 Diabetes mellitus Typ 2	18	9 Relevante Guidelines und Indikatoren für die Diabetes Surveillance in der Schweiz	70
4.2.1 Definition und Klassifikation	18	9.1 Allgemeine Aspekte von Qualitäts-Indikatoren	70
4.2.2 Ursachen, Risikofaktoren, Pathophysiologie	19	9.2 Versorgungs-Richtlinien von Relevanz für die Diabetes- Surveillance in der Schweiz	70
4.2.3 Komplikationen	21	9.3 Berichte und Publikationen zu möglichen Datenquellen und Qualitäts-Indikatoren im Bereich Diabetes in der Schweiz	78
4.3 Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus	21	9.4 Internationale Behandlungsrichtlinien und Diabetes- Surveillance in Deutschland	86
5 Diagnostik	23	9.5 Relevante Indikatoren und mögliche Datenquellen für Diabetes Surveillance in der Schweiz	88
5.1 Bluttests	23	10 Schlussfolgerungen	94
5.1.1 Nüchternblutzuckertest	23	11 Referenzen	98
5.1.2 Orale Glukosetoleranztest (oGTT)	23		
5.1.3 Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c) Test	24		
5.1.4 Zufälliger Blutzuckertest mit hyperglykämischen Symptomen	24		
5.1.5 C-Peptid- und Insulin-Messung	25		
5.1.6 Autoantikörper Test	25		
5.2 Urintests	26		
5.2.1 Harnzuckertest	26		
5.2.2 Ketontest	26		
5.3 Gentests	26		
5.4 Screening und Risikovorhersage Tools	26		

Abbildungsverzeichnis

G 8.1	Identifizierung von 27 Arbeiten mit Information zur Krankheitslast an Diabetes mellitus in der Schweiz	40
G 8.2	Zeitlicher Verlauf der alters-standardisierten Inzidenzraten für Typ-1-Diabetes, nach Land, Geschlecht und Registrierungszeitraum	42
G 8.3	Zeitlicher Verlauf der geschlechts-spezifischen und alters-standardisierten Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz	43
G 8.4	Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz, nach Kanton, Alter, Zeitpunkt, Sprach- und Wohnregion, Bildungsniveau und Nationalität (Obsan 2020, basierend auf Daten der Schweizerischen Gesundheitsbefragung	44
G 8.5	Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz, nach Geschlecht und Alterskategorien. Vergleich nach Datenquelle 2007/8 und zeitlicher Trends	46
G 8.6	Prozentsatz von Patienten mit Diabetes, anderen chronischen Krankheiten und ihrer Komorbidität, Krankenversicherungsdaten Helsana 2011	47
G 8.7	Alters- und geschlechts-spezifische Prävalenz des Diabetes mellitus, basierend auf unterschiedlichen Datenquellen	48
G 8.8	Vergleich der alters- und geschlechts-spezifischen Prävalenzen für Diabetes mellitus basierend auf komplementären Datenquellen	48
G 8.9	Screening Konzept der Kampagnen Stop Diabetes in Apotheken	50
G 8.10	Geschlechtsspezifischer zeitlicher Verlauf der Mortalitätsrate (pro 100'000 Bevölkerung; spezifische Alterskategorien; alle Altersgruppen; alters-standardisiert), Diabetes Mellitus (Typ 1 & 2 kombiniert) in der Schweiz 1990-2015	51
G 8.11	Geographische Verteilung des alters- und geschlechts-adjustierten Sterberisikos (ausgedrückt als Standardized Mortality Ratio) durch Diabetes in der Schweiz, 2008-2012	53
G 8.12	Geschlechtsspezifischer zeitlicher Verlauf der mit Behinderung gelebten Jahre (pro 100'000 Bevölkerung; alle Altersgruppen), Diabetes Mellitus (Typ1 & 2 kombiniert), Schweiz, 1990-2017	53
G 8.13	Beitrag des Diabetes mellitus in der Schweiz zu den mit Behinderung gelebten Jahren	54
G 9.1	Screening-Empfehlungen in Abhängigkeit des Risiko-Scores	71
G 9.2	Klassifikation von Diabetes und Prädiabetes	71
G 9.3	Schematische Darstellung der Wirkmechanismen der Antidiabetika basierend auf den pathophysiologischen Abnormitäten	73
G 9.4	Flow Chart aktualisierte Empfehlungen 2019 auf einen Blick	74
G 9.5	Wesentliche Empfehlungen für Allgemeinmediziner auf einen Blick	74
G 9.6	SGED Richtlinie Fussverordnungen (SGED)	77
G 9.7	Datenquellen für die nationale Diabetes-Surveillance in Deutschland	86

Tabellenverzeichnis

T 6.3	Hauptwirkort und Hauptwirkung der existierenden und möglichen zukünftigen Antidiabetika zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.	33
T 8.1	Prävalenz von nicht-bekanntem Prädiabetes und Diabetes gemäss Nüchternblutglukose und HbA1c Testung von venösem Blut, SENIORLAB Kohorte 65+ 2009-2011, gemäss 698	49
T 8.2	Geschlechts- und altersspezifische Mortalitätsrate (Anzahl Todesfälle/100'000 Bevölkerung) durch Diabetes Mellitus (Typ 1 & Typ 2) in der Schweiz 2017	52
T 8.3	Geschlechts- und alters-spezifische Raten von mit Behinderung gelebten Jahren (Years Lived with Disability; Anzahl YLD/100'000 Bevölkerung) durch Diabetes mellitus (Typ 1 & Typ 2) in der Schweiz	54
T 8.4	Zusammenfassung verfügbarer epidemiologische Kennzahlen für Diabetes mellitus in der Schweiz	55
T 9.1	SGED Kriterien für ein «gutes» Disease Management bei Diabetes in der Grundversorgung	72
T 9.2	Eigenschaften der Wirkstoffklassen	73
T 9.3	Übersicht Risikostufen Motorfahrzeuglenker mit Diabetes mellitus	76
T 9.4	Hypoglykämierisiko und Massnahmen bei Lenkern der 1. Medizinischen Gruppe	76
T 9.5	Arten von möglichen Datenquellen für eine Diabetes mellitus (DM)-Surveillance in der Schweiz	78
T 9.6	Mittels Krankenversicherungsdaten analysierbare Indikatoren zu Clinical Practice Guidelines der SGED	80
T 9.7	Qualitätsindikatoren aus Krankenversicherungsdaten für die Versorgung von versicherten Patienten mit medikamentös behandeltem Diabetes im ambulanten Bereich	80
T 9.8	Swiss Quality and Outcomes Framework verglichen mit UK NHS Quality and Outcomes Framework, Diabetesversorgung	82
T 9.9	Score in SANACARE Programmen mit teambasiertem Chronic Care Management, gemäss der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie für gutes «Disease Management» von Patienten mit Typ-2-Diabetes	83
T 9.10	Selbstberichtete Prozess- und Endpunkt-Indikatoren bei erwachsenen Diabetes-Patientinnen und -Patienten, Kanton Waadt, 2011-2012	84
T 9.11	Prozentsatz von Teilnehmenden am Schweizerischen Diabetesregister, welche die Qualitätskriterien für glykämische und Blutdruckkontrollen gemäss Vorgaben der SGED erfüllen, n=604, Zentren St. Gallen und Bern, stratifiziert nach Diabetes-Typ	85
T 9.13	Themenbereiche für Indikatoren der Diabetes-Surveillance in Deutschland in vier Handlungsfeldern	87
T 9.14	Mögliches Indikatoren-Set für eine künftige Diabetes-Surveillance Schweiz	88

Danksagung

Der Bericht wurde von Dr. med. Carlos Quinto und von Prof. Dr. Simon Wieser begleitet. Ihre kritischen Kommentare waren wesentlich für die Interpretation der Daten und für die Ableitung von Empfehlungen. Wir danken für die diese kollegiale Zusammenarbeit.

Zusammenfassung

Gemäss Schätzungen der International Diabetes Federation für das Jahr 2019 beläuft sich die weltweite Prävalenz von Diabetes mellitus auf 463 Millionen Erwachsene zwischen 20 und 79 Jahren, mit einer überproportionalen Zunahme von Typ-2-Diabetes in den meisten Ländern über die letzten Jahrzehnte. Weitere 374 Millionen Menschen leben weltweit mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes. Aufgrund der hohen Komplikationsraten und den schwerwiegenden Folgeerkrankungen bei Patienten mit Diabetes sind die damit verbundenen direkten und indirekten Kosten hoch. Weltweit wird geschätzt, dass 10% der Gesundheitsausgaben auf Kosten der Krankheit gehen. Des Weiteren trägt die Zuckerkrankheit, wie sie auch genannt wird, wesentlich zu den mit Behinderung gelebten Lebensjahren bei.

Vor dem Hintergrund der Public Health Bedeutung der Krankheit, die auch im Fokus der Nationalen Strategie zur Prävention nichtübertragbarer Krankheiten steht, hat dieser Bericht die folgenden Ziele:

1. Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung des aktuellen, globalen Kenntnisstandes zu Diabetes mellitus – insbesondere zu Typ-1 und Typ-2-Diabetes
2. Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung des Kenntnisstandes der deskriptiven Epidemiologie von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der Schweiz unter Bewertung verschiedener Datenquellen
3. Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung der wichtigsten bestehenden Empfehlungen und Richtlinien in der Diabetesversorgung in der Schweiz
4. Aufbauend auf den Zielen 2) und 3) und unter Berücksichtigung internationaler Programme Entwicklung eines Indikatorsatzes für eine nachhaltige Diabetes-Surveillance in der Schweiz

Die jährliche Inzidenz für diagnostizierten Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren wurde für die Schweiz im Rahmen des Europäischen Diabetesregisters EURODIAB für den Zeitraum von 2009-2013 auf 13/100'000 Bevölkerung geschätzt. Im Zeitraum von 1991-2013 wurden in der Schweiz 3020 neue Fälle von Typ 1 Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren registriert. Analog zu anderen Ländern nahm die Inzidenz in diesem Zeitraum jährlich um geschätzte 3.2% zu. Die jährliche Inzidenz für Diabetes mellitus ohne Spezifizierung des Typs und basierend auf der Verschreibung von Diabetesmedikamenten wurde für Erwachsenen über 18 Jahre auf Grund von Daten der grössten Krankenversicherung

in der Schweiz (Helsana) im Jahr 2011 auf 580/100'000 Bevölkerung hochgerechnet.

Die vergleichende Prävalenz von Typ-1- versus Typ-2-Diabetes in der Schweiz lässt sich derzeit lediglich mittels der CoLaus-Kohorte für 35- bis 75-jährige Erwachsene für das Jahr 2003 schätzen, und zwar auf Grund eines Selbstberichtes zu einer Arzt Diagnose von Diabetes mellitus und zum spezifischen Typ. Die entsprechenden Prävalenzen bei den CoLaus-Teilnehmerinnen und -Teilnehmern, welche in der Stadt Lausanne rekrutiert wurden, betragen 0.2% für Typ-1-Diabetes insgesamt, und 5.9% respektive 2.6% für Typ-2-Diabetes bei Männern und Frauen.

Die jüngsten Prävalenzberechnungen für eine selbstberichtete Arzt Diagnose bei Personen über 15 Jahren in der Schweiz ergeben sich aus den Daten der Schweizerischen Gesundheitsbefragung im Jahr 2017. Sie schätzen die Prävalenz von Diabetes mellitus ohne Präzisierung des Typs auf 4.8% bei Männern und 4.4% bei Frauen.

Basierend auf Schätzungen der Schweizerischen Gesundheitsbefragung für das Jahr 2007 zeigte sich, dass rund 55% aller Personen, die eine Arzt Diagnose von Diabetes mellitus angaben, zugleich die Einnahme von Diabetesmedikamenten angaben. Die CoLaus-Kohorte berechnete für das Jahr 2003 allerdings sehr viel höhere Prozentsätze von medikamentös therapierten Personen mit Diabetes (Männer: 91.3%; Frauen: 75.9%), was möglicherweise durch das höhere Alter im Vergleich zur Schweizerischen Gesundheitsbefragung erklärt werden kann (35-75 vs. 15+ Jahre). Auch die Lausanner Kohorte von Senioren (Lc65+) schätzte den Prozentsatz von Personen mit einer selbstberichteten Arzt Diagnose von Diabetes mellitus, die auch medikamentös behandelt wurden, höher ein (68.9% orale Antidiabetika; 21.1% Insulin).

Es gibt keine nationalen und bevölkerungsbezogenen Daten, welche es erlauben, den Typ des Diabetes mellitus und sehr wahrscheinlich insbesondere Diabetes mellitus Typ 2 gut abzuschätzen. Die CoLaus-Kohorte schätzte den nicht-diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 mittels einer einmaligen Analyse von Blutglukose im Nüchternzustand ab. Dabei zeigte sich eine Prävalenz von nicht-diagnostiziertem Diabetes von 2.2% (Männer: 3.2%; Frauen: 1.3%), verglichen mit der selbst-berichteten Prävalenz einer Arzt Diagnose von 4.1% (Männer: 5.9%; Frauen: 2.6%) im gleichen Jahr (2003) und in der gleichen Altersgruppe (35-75 Jahre). Diese Daten ergeben eine Unterschätzung der wahren Diabetesprävalenz bezogen auf den diagnostizierten Diabetes um 35%. Diese Unterschätzung scheint aber noch höher zu sein, wenn zusätzlich HbA1c zur Abschätzung der Unterdiagnose beigezogen wird, wie dies zum Beispiel in der schweizweiten, bevölkerungs-

bezogenen SAPALDIA-Kohorte der Fall war. Im Jahr 2001 zeigte sich bei 28- bis 71-jährigen Studienteilnehmern eine selbst-berichtete Prävalenz einer Diabetes-Diagnose von 2.2% verglichen mit einer Prävalenz von 5.5% für Selbstbericht und/oder Blutglukose und/oder HbA1c. Dies entspricht einer geschätzten Unterdiagnose von 60%. Auch nicht-bevölkerungsbezogene Screening-Programme in Apotheken deuten je nach Altersgruppe auf einen hohen Grad der Unterdiagnose von Diabetes mellitus in der Schweiz hin.

Die Prävalenz von Prädiabetes dürfte sich am besten anhand der Liechtensteinischen GAPP-Kohorte, welche rund 2010 initiiert wurde, auch für die Schweiz abschätzen lassen. Die GAPP-Kohorte rekrutierte alle 21- bis 45-jährigen Einwohnerinnen und Einwohner des Fürstentums. Nach Ausschluss von Personen mit einer bekannten Diabetesdiagnose betrug die Prävalenz von Prädiabetes (basierend auf einer HbA1c-Messung) 30.9% (Männer: 36.8%; Frauen: 25.8%). Zudem schätzte die CoLaus-Kohorte bei der Basisuntersuchung im Jahr 2003 auf Grund des schweizerischen FINDRISK-Score (Kurzfragebogen zu Diabetesrisiko bestehend aus Alter, Body-Mass-Index, Taillenumfang, körperlicher Aktivität, Gemüse- und Früchtekonsum, Einnahme von Bluthochdruckmedikamenten, hohe Blutzuckerwerte in der Vergangenheit, erstgradige Blutsverwandte mit Diabetes) die Anzahl Personen, die in der Schweiz mit einem erhöhten Diabetesrisiko leben: Bei den 55- bis 64-jährigen Personen waren das mit 146'000 Männern und 105'000 Frauen die meisten Personen.

Die nicht-alterstandardisierte Mortalität wird für Diabetes auf Grund der Global Burden of Disease Daten mit 11.36/100'000 und 12.07/100'000 für Typ-2-Diabetes bei Männern und Frauen angegeben und analog mit 1.27/100'000 respektive und 1.45/100'000 für Typ-1-Diabetes. Gemäss Schätzungen der Helsana belief sich die jährliche Mortalität bei Personen mit Diabetes mellitus im Jahr 2011 auf 2.56% (Männer: 2.57%; Frauen: 2.53%). Die Daten der WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, basierend auf nicht-bevölkerungsbezogen rekrutierten Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Alter von 35 bis 55 Jahren, zeigten nach 30 Jahren Follow-up eine übermässige Sterblichkeit von Personen mit Diabetes gemessen als Hazard Ratio von 3.2 bei Männern und 5.0 bei Frauen.

Für die Schätzung der mit Behinderung gelebte Lebensjahre stehen gegenwärtig lediglich die Daten des Global Burden of Disease zur Verfügung. Sie zeigen eine zunehmende Bedeutung des Diabetes mellitus an den mit Behinderung gelebten Lebensjahren und schätzten diesen Beitrag für das Jahr 2017 konkret mit 767.53 respektive 601.35 für Typ-2-Diabetes bei Männern und Frauen und analog mit 35.03 und 27.23 für Typ-1-Diabetes pro 100'000 Personen.

In der Schweiz wurden von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, von der FMH und vom kantonalen Diabetesprogramm des Kantons Waadt Empfehlungen für die Versorgung von Patienten mit Diabetes ausgearbeitet. Eine kürzlich publizierte Arbeit zeigte, dass sich anhand von Kranken-

versicherungsdaten Indikatoren zu folgenden Empfehlungen ableiten lassen: Jährliche Anzahl HbA1c-Tests; Blutfett-Tests; Serumkreatinin/Microalbuminurie-Tests; ophthalmologische Untersuchungen; Tests auf Gestationsdiabetes; HbA1c-Tests bei pflegebedürftigen Personen; Selbstmonitoring bei Patienten mit intensiver Insulintherapie.

Insgesamt zeigte die Analyse der in der Schweiz verfügbaren Datenquellen aber deutlich, dass wesentliche Daten für eine nachhaltige Diabetes-Surveillance in der Schweiz heute noch fehlen, insbesondere im Vergleich mit dem Diabetes-Monitoring, das derzeit in Deutschland aufgebaut wird und welches für die Schweiz wegweisend sein könnte. In Deutschland wurde der erste entsprechende Bericht zu Diabetes veröffentlicht, und um weiter auf diesem Fundament aufzubauen fördert das Bundesministerium für Gesundheit bis Ende 2021 eine zweite Projektphase. Die Fortsetzung des Projekts soll die Voraussetzungen für eine Verstärkung der Diabetes-Surveillance als Teil einer Surveillance für nichtübertragbare Krankheiten (NCD-Surveillance) ab 2022 schaffen. Um den in diesem Bericht entwickelten Indikatoren-Satz nachhaltig für eine Diabetes-Surveillance in der Schweiz nutzen zu können, braucht es insbesondere¹:

1. Eine bessere nationale Zusammenarbeit bei der Entwicklung und Implementierung von Versorgungsrichtlinien, die in der ganzen Schweiz Gültigkeit haben. Das kantonale Programm Diabetes im Kanton Waadt kann dabei eine Vorreiterrolle übernehmen.
2. Die Implementierung eines nationalen Expertengremiums für die Entwicklung, Implementierung und Auswertung des Indikatoren-Satzes und für den Aufbau eines Diabetes-Surveillance-Programms, welches auch auf andere nichtübertragbare Krankheiten ausgeweitet werden kann. Das Diabetes-Surveillance-Programm, welches derzeit in Deutschland aufgebaut wird, kann eine wichtige Vorbildrolle haben, da Gesundheitssystem und Krankenversicherungssystem dem schweizerischen Setting sehr ähnlich sind
3. Den Aufbau nachhaltiger Datenquellen für eine Diabetes-Surveillance Schweiz. Insbesondere ist wichtig, dass im Rahmen eines Registers zu seltenen Krankheiten Typ-1-Diabetes entsprechend berücksichtigt wird und es auch erlaubt, Jugendliche mit Typ-2-Diabetes einzuschliessen und einen Follow-up der Kinder mit Diabetes ins Erwachsenenalter zu gewährleisten. Des Weiteren sollten die Krankenkassen in der Schweiz einen harmonisierten Indikatorensatz für die Diabetessurveillance entwickeln. Die Daten müssen aber der Forschung und Public Health zur Auswertung frei zugänglich sein, dürfen nicht nur von den Krankenkassen ausgewertet werden, und müssen klinisch bewertet werden. Die FIRE-Datenbank der Grundversorger sollte auf die gesamte Schweiz ausgeweitet werden und die Diabetes-Indikatoren müssen effizient aus der Datenbank extrahiert werden können. Dafür muss ein Systemwechsel weg von proprietären Lösungen bei der Praxis-/Spitalsoftware angestrebt werden. Es braucht interoperable Daten, die sich effizient extrahieren lassen, um die Grundver-

¹ Folgende Punkte geben die Meinung der Autorinnen und Autoren wieder und nicht unbedingt die des Herausgebers.

sorger nicht mit zusätzlichen Leistungen im Bereich der Datenzusammenstellung zu belasten. Von grosser Bedeutung ist schliesslich, dass einerseits die Schweizerische Gesundheitsbefragung ergänzt wird mit einem Teil effektiver Gesundheitsuntersuchungen und Labormessungen sowie mit zusätzlichen Fragen zur Diabetesversorgung bei Personen mit Diabetes. Für Fragen im Bereich der primären Prävention, für die Untersuchung langfristiger Krankheitsverläufe von der Früherkennung bis zum Tod, und für die Bewertung der langfristigen Lebensqualität von Patienten mit Diabetes ist es wesentlich, dass die geplante Gesundheitsstudie Schweiz mit mehr als 100'000 Personen implementiert wird, und dass sich daraus Kinder- und Patientenkohorten entwickeln können.

Eine Stärkung der Diabetes-Surveillance ist auch für die wichtige Stärkung der primären Prävention bedeutsam.

Résumé

La Fédération internationale du diabète estime qu'en 2019 il y avait dans le monde 463 millions de diabétiques dans la population adulte de 20 à 79 ans. Dans la plupart des pays, le diabète de type 2 progresse depuis plusieurs décennies à un rythme particulièrement rapide et 374 millions de personnes vivent avec un risque accru de diabète de type 2. Le coût direct et indirect de la maladie est élevé, car le diabète a un taux élevé de complications et favorise l'apparition de maladies secondaires graves. On estime que le diabète absorbe 10% des dépenses de santé à l'échelle du monde. Le diabète sucré, comme on l'appelle parfois, contribue aussi à augmenter notablement le nombre d'années de vies vécues avec incapacité.

Dans une optique de santé publique, ces chiffres donnent une idée de l'importance de cette maladie qui figure en bonne place dans la « Stratégie nationale de prévention des maladies non transmissibles ». Dans ce contexte, le présent rapport poursuit les objectifs suivants:

1. Faire le point sur les connaissances concernant le diabète – en particulier les diabètes de type 1 et de type 2.
2. Faire le point sur l'épidémiologie descriptive des diabètes de type 1 et de type 2 en Suisse, en s'appuyant sur différentes sources de données.
3. Passer en revue les principales recommandations et directives en vigueur en Suisse pour le traitement du diabète.
4. Sur la base des points 2) et 3), et compte tenu des programmes internationaux, développer un système d'indicateurs pour la surveillance du diabète en Suisse.

En Suisse, l'incidence annuelle du diabète de type 1 diagnostiqué chez les enfants de moins de 15 ans est de 13 cas pour 100'000 habitants entre 2009 et 2013 (estimation basée sur le registre européen EURODIAB). De 1991 à 2013, 3020 nouveaux cas ont été enregistrés en Suisse chez les enfants de moins de 15 ans. On estime que l'incidence a augmenté pendant cette période de 3,2% par an, comme dans d'autres pays. L'incidence annuelle du diabète chez les adultes de plus de 18 ans, sans spécification du type, est de 580 cas pour 100'000 habitants en 2011 (estimation basée sur les prescriptions de médicaments, d'après les données d'Helsana, première société d'assurance du pays).

La prévalence comparative des diabètes de type 1 et de type 2 ne peut être estimée aujourd'hui en Suisse que pour l'année 2003, parmi les adultes de 35 à 75 ans, grâce à l'étude de cohorte CoLaus. Les membres de la cohorte, recrutés dans la ville de Lausanne, ont été invités à dire si un diabète leur a été diagnostiqué

par un médecin et à en préciser le type. La prévalence au sein de la cohorte était, pour le diabète de type 1, de 0,2% (les deux sexes confondus) et, pour le diabète de type 2, de 5,9% chez les hommes et 2,6% chez les femmes.

Les calculs de prévalence les plus récents pour la population de plus de 15 ans proviennent de l'enquête suisse sur la santé de 2017. Ils s'appuient sur les déclarations des personnes interrogées. La prévalence obtenue, sans distinction entre les types de diabète, est de 4,8% chez les hommes et à 4,4% chez les femmes.

L'enquête suisse sur la santé montre, pour l'année 2007, qu'environ 55% des personnes interrogées qui disent avoir été diagnostiquées diabétiques disent aussi prendre des médicaments pour le diabète. L'étude de cohorte CoLaus fait état, pour l'année 2003, de pourcentages beaucoup plus élevés de diabétiques prenant des médicaments (hommes: 91,3%; femmes: 75,9%). Cela s'explique peut-être par l'âge des personnes interrogées, plus élevé dans la cohorte CoLaus que dans l'échantillon de l'enquête suisse sur la santé (35-75 vs 15+). Dans la cohorte de Lausanne, le pourcentage de personnes diagnostiquées diabétiques et traitées par des médicaments est plus élevé aussi chez les séniors de 65 ans et plus (68,9% antidiabétiques oraux; 21,1% insuline).

Il n'existe pas de données populationnelles nationales permettant d'estimer avec précision la prévalence des deux types de diabète et en particulier celle du diabète de type 2. Les membres de la cohorte CoLaus ont subi à jeun une analyse du glucose sanguin destinée à faire apparaître les cas de diabète de type 2 non diagnostiqués. On a ainsi observé une prévalence du diabète non diagnostiqué de 2,2% (hommes: 3,2%; femmes: 1,3%), contre 4,1% pour les diabètes diagnostiqués auto-déclarés (hommes: 5,9%; femmes: 2,6%). Ces chiffres se rapportent à l'année 2003 et aux personnes de 35 à 75 ans. Ils montrent que la prévalence réelle du diabète est sous-estimée de 35% lorsqu'on ne considère que les diabètes diagnostiqués. La sous-estimation semble encore plus marquée lorsqu'on procède, en plus de l'analyse du glucose, à des tests HbA1c. Cela a été fait en 2001 pour la cohorte SAPAL-DIA représentative de la population suisse. La prévalence des diabètes diagnostiqués auto-déclarés chez les personnes de 28 à 71 ans était de 2,2%, contre 5,5% pour l'ensemble des diabètes identifiés par auto-déclaration, par le glucose sanguin ou par le test HbA1c. Cela correspond à un sous-diagnostic de 60%. Les programmes de dépistage, non représentatifs de la population, réalisés dans les pharmacies montrent également que le diabète est, dans certains groupes d'âge, fortement sous-diagnostiqué en Suisse.

Pour estimer la prévalence du prédiabète en Suisse, on peut se référer à la cohorte liechtensteinoise GAPP. Cette cohorte constituée en 2010 comprend tous les habitants du duché âgés de 21 à 45 ans. Après exclusion des personnes chez lesquelles un diabète a été diagnostiqué, on observe (grâce au test HbA1c) une prévalence du prédiabète de 30,9% (hommes: 36,8%; femmes: 25,8%). Enfin, le nombre de personnes présentant un risque accru de diabète a été estimé en 2003 dans le cadre de l'étude de cohorte CoLaus à l'aide du score FINDRISK (bref questionnaire sur les facteurs de risque: âge, indice de masse corporelle, tour de taille, activité physique, consommation de fruits et légumes, prise de médicaments contre l'hypertension, hyperglycémie dans le passé, cas de diabète dans la parenté de premier degré). Le nombre de personnes présentant un risque accru de diabète est majoritaire parmi les personnes de 55 à 64 ans (146'000 hommes, 105'000 femmes).

La mortalité non standardisée par âge est, pour le diabète de type 2, de 11,36/100'000 chez les hommes et de 12,07/100'000 chez les femmes, d'après les données du *Global Burden of Disease*. Pour le diabète de type 1, elle est de 1,27/100'000 chez les hommes et de 1,45/100'000 chez les femmes. Selon les estimations d'Helsana, la mortalité annuelle chez les diabétiques était en 2011 de 2,56% (hommes: 2,57%; femmes: 2,53%). Les données de l'OMS (*Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes*), basées sur un échantillon non représentatif de personnes de 35 à 55 ans, montrent, après un suivi de 30 ans, une surmortalité chez les diabétiques avec un rapport de risque de 3,2 chez les hommes et de 5,0 chez les femmes (*hazard ratio*).

Pour estimer le nombre d'années vécues avec incapacité on ne dispose actuellement que des chiffres du *Global Burden of Disease*. Ils montrent que l'impact du diabète sur le nombre d'années vécues en situation de handicap est en hausse. Pour l'année 2017, la contribution de diabète au nombre d'années vécues en situation de handicap est estimée, pour 100'000 personnes, à 767,53 ans chez les hommes et à 601,35 ans chez les femmes pour le diabète de type 2. Les chiffres sont respectivement de 35,03 ans et 27,23 ans pour le diabète de type 1.

Des recommandations pour le traitement du diabète ont été émises en Suisse par la Société suisse d'endocrinologie et de diabétologie, par la FMH et par le canton de Vaud dans son programme cantonal diabète. Un travail récemment publié a montré qu'on peut, à partir des données des assurances-maladies, obtenir des indicateurs sur les points suivants: nombre annuel de tests HbA1c; tests lipidiques sanguins; dosages créatinine/microalbuminurie; examens ophtalmologiques; dépistage du diabète gestationnel; tests HbA1c chez les personnes ayant besoin de soins; automonitorage des personnes sous insulinothérapie intensifiée.

L'analyse des sources de données disponibles en Suisse montre clairement que des données essentielles manquent encore pour pouvoir assurer une surveillance durable du diabète, notamment si l'on se réfère au système de monitoring qui est en cours de développement en Allemagne et qui pourrait servir de

modèle pour la Suisse. En Allemagne, un premier rapport sur le diabète a d'ores et déjà été publié et le ministère allemand de la santé envisage de lancer sur cette base une deuxième phase de projet jusqu'à fin 2021. Le but est de créer des conditions permettant de pérenniser, à partir de 2022, la surveillance du diabète dans le cadre de la surveillance générale des maladies non transmissibles (surveillance NCD). Pour pouvoir utiliser durablement le système d'indicateurs proposé dans le présent rapport en vue d'une surveillance du diabète en Suisse, il faut en particulier²:

1. Améliorer la coopération nationale pour développer et mettre en œuvre des directives de traitement applicables à toute la Suisse. Le programme cantonal diabète, dans le canton de Vaud, fait figure à cet égard de précurseur.
2. Créer une commission nationale d'experts pour développer, implémenter et évaluer le système d'indicateurs et pour développer un programme de surveillance du diabète, qui pourra être étendu par la suite à d'autres maladies non transmissibles. Le programme de surveillance du diabète qui est en cours d'élaboration en Allemagne peut servir de modèle car le système de santé et le contexte général sont très semblables en Suisse et en Allemagne.
3. Constituer des sources de données durables pour la surveillance du diabète en Suisse. Il importe en particulier d'intégrer le diabète de type 1 dans un registre des maladies rares, d'y inscrire également les personnes jeunes atteintes du diabète de type 2 et de suivre les enfants diabétiques jusqu'à l'âge adulte. Il faudrait en outre que les caisses maladies développent un système d'indicateurs harmonisé pour la surveillance du diabète. Les données devront être librement accessibles aux chercheurs et aux services de santé publique. Elles ne devront pas être exploitées uniquement par les caisses maladies et il faudra les évaluer cliniquement. Il faudrait étendre à toute la Suisse la banque de données FIRE des médecins de premier recours et faire en sorte que les indicateurs du diabète puissent en être extraits rapidement. Il faut à cet effet envisager un changement de système, abandonner les logiciels propriétaires dans les cabinets médicaux et les hôpitaux, développer des systèmes interopérables dont on puisse facilement extraire les données, afin de ne pas surcharger les prestataires de soins de premier recours de tâches de gestion des données. Il est très important, enfin, de compléter l'enquête suisse sur la santé en y intégrant des examens de santé, des examens de laboratoire et des questions supplémentaires sur les traitements suivis par les personnes diabétiques. Pour la prévention primaire, pour étudier l'évolution de la maladie sur la durée (depuis le dépistage précoce jusqu'au décès) et pour pouvoir évaluer la qualité de vie à long terme des diabétiques, il faut que la future *étude suisse sur la santé* porte sur plus de 100'000 personnes et qu'on puisse y constituer des cohortes d'enfants et de patients.

Renforcer la surveillance du diabète, c'est renforcer du même coup la prévention primaire, dont on connaît l'importance.

² Les points suivants expriment l'avis des auteur/e/s, pas nécessairement celui de l'éditeur.

1 Einleitung

Diabetes mellitus – oder kurz Diabetes, Blutzuckerkrankheit oder Zuckerkrankheit – ist eine chronische Erkrankung, welche zu einem gestörten Zuckerstoffwechsel bei betroffenen Personen führt. Weltweit zeigen Schätzungen zunehmende Diabetesprävalenzen in den letzten Dekaden und Prognosen gehen von einer weiteren Zunahme auch in den nächsten Jahrzehnten aus.^{1,2} Diese steigenden Prävalenzen resultieren nicht nur in einer zunehmenden Anzahl von Betroffenen und somit individuellen Beeinträchtigungen und Leiden, sondern verursachen auch steigende Kosten, steigende Belastungen für die Gesundheitssysteme und letztlich steigende Herausforderungen für die Gesellschaften insgesamt.

Das Schweizerische Gesundheitsobservatorium (OBSAN) existiert seit 2001, ist dem Schweizerischen Bundesamt für Statistik (BFS) angegliedert und hat den Auftrag, gesundheitsbezogene Daten der Schweiz zuverlässig und unabhängig aufzubereiten. Es macht wissenschaftliche Aussagen mit dem Ziel, Bund, Kantone und weitere Institutionen im Gesundheitswesen zu informieren und zu beraten.³ Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Diabetessituation hat das OBSAN festgestellt, dass wichtige Informationen zur Krankheitslast und Versorgung von Diabetes in der Schweiz fehlen.

Zur Krankheitslast existieren zwar verschiedene mögliche Datenquellen, diese wurden aber bisher nie systematisch erfasst, analysiert und allenfalls auch kombiniert, um einen umfassenden Überblick über das Diabetesgeschehen in der Schweiz zu erhalten.

Bei der Versorgungssituation gilt zu beachten, dass Diabetikerinnen und Diabetiker eine sehr spezialisierte Versorgung benötigen, die neben ärztlichen Leistungen verschiedenster Fachrichtungen (hausärztliche, endokrinologisch-diabetologische, ophthalmologische, kardiologische, angiologische, nephrologische etc.) auch breite Unterstützung durch andere Gesundheitsberufe umfasst (allgemeine Diabetesberatung, Unterstützung bei Injektionen, Betreuung bei verschiedenen Folgeproblemen und Komplikationen etc.). Um diese Bedürfnisse möglichst optimal abzudecken, sind in der Schweiz verschiedene Einrichtungen und Organisationen entstanden, welche sich speziell der Betreuung von und Koordination für Patientinnen und Patienten mit Diabetes angenommen haben. Die Initiativen sind meistens lokal entstanden und bis heute fehlt eine klare Übersicht über die Angebote in der Schweiz. Das verhindert, dass man sich in Kürze über das Angebot informieren kann. Ein Bild zu den wichtigsten Ansätzen der Diabetes-Behandlung und Betreuung in der Schweiz würde Ge-

sundheitsfachpersonen, Politikern, die die Versorgung organisieren müssen, aber nicht zuletzt auch Patientinnen und Patienten nützen.

Vor diesem Hintergrund hat das OBSAN das Mandat „Diabetes mellitus: Versorgung und Krankheitslast in der Schweiz“ im Einladungsverfahren ausgeschrieben. Aufgrund der Komplexität der Krankheit und ihrer Versorgung und der unübersichtlichen, verstreuten und uneinheitlichen Datenquellen mussten aber im Verlauf der Arbeiten verschiedene pragmatische Anpassungen bei der Zielsetzung gemacht werden.

1.1 Ziele des Projektes

Ziel 1: Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung des aktuellen, globalen Kenntnisstandes zu Diabetes mellitus – und insbesondere der weitaus häufigsten Typen 1 und 2.

Ziel 2: Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung des Kenntnisstandes der deskriptiven Epidemiologie von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der Schweiz und insbesondere die Erfassung möglicher quantitativer Datenquellen zu den Hauptindikatoren Prävalenz, Inzidenz, Unterdiagnose, Mortalität und Behandlung; optimalerweise spezifisch nach Geschlecht, Alter, Diabetes-Typ und Wohnort/Region der Betroffenen.

Ziel 3: Wissenschaftlich fundierte Aufarbeitung der wichtigsten bestehenden Guidelines in der Diabetes-Versorgung in der Schweiz und ihrer jeweils wichtigsten Charakteristika, sowie das Herausarbeiten von wichtigen Indikatoren, welche in einer möglichen Diabetes-Surveillance berücksichtigt werden sollten (Hauptfokus wiederum auf Diabetes mellitus Typ 1 und 2).

Zu beachten: Der Hauptfokus des Projektes soll auf den häufigsten Diabetes-mellitus-Typen 1 und 2 liegen. Des Weiteren klammert das Projekt gemäss Mandat eine Beschreibung und/oder Analyse betreffend der im Zusammenhang mit Diabetes relevanten Gesundheitsförderung und Prävention aus. Dementsprechend werden diese Aspekte und auch die Risikofaktoren für eine Diabetes-mellitus-Erkrankung Typ 1 und 2 in dieser Arbeit nur sporadisch und allenfalls der Vollständigkeit halber und/oder für das bessere Verständnis mitberücksichtigt.

1.2 Gliederung

Der vorliegende Bericht ist in fünf Teile unterteilt (Teile I-V) und jeder Teil ist wiederum in verschiedene spezifische Kapitel gegliedert. Teil I liefert den Hintergrund zum Bericht. Das hier vorliegende Kapitel 1 gibt eine kurze Einleitung mit Erklärungen zum Mandat und dessen Zielen und diese Beschreibung der Berichtsgliederung. Ebenfalls in Teil I beschreibt das gleich folgende Kapitel 2 das Vorgehen, um die genannten Ziele zu erreichen.

Teil II dieser Arbeit korrespondiert mit dem zuvor genannten Ziel 1 und fasst den aktuellen, globalen Wissens- und Forschungsstand zusammen. Da Diabetes einen relativ grossen, komplexen und dynamischen Forschungsgegenstand darstellt, dient dieser Teil II auch als übergeordneter Kontext für die anschliessenden Teile III-V. Dementsprechend befasst sich Teil II mit dem internationalen Kontext in Bezug auf globale Krankheitslast- und Kostenschätzungen von Diabetes mellitus und mit der internationalen Public-Health-Agenda (Kapitel 3). Ergänzt werden Definition und Klassifikation, Pathophysiologie und Komplikationen von Diabetes mellitus (Kapitel 4), Fragen zur Diabetes-Diagnostik (Kapitel 5) und zu Prävention, Kontrolle, Behandlung und dem Management von Diabetes mellitus (Kapitel 6). In einem letzten Kapitel im Teil II werden qualitative Krankheitsmodelle präsentiert, welche die derzeit bekannten Kausalzusammenhänge und Krankheitsverläufe von Diabetes mellitus unter Berücksichtigung heutiger Screening- und Diagnosemöglichkeiten in einem Flussdiagramm schematisch darstellen („causal web“; Kapitel 7).

Teil III korrespondiert mit dem oben genannten Ziel 2 und beleuchtet folglich Datenquellen und den Kenntnisstand zur deskriptiven Epidemiologie von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der Schweiz und insbesondere zu möglichen quantitativen Datenquellen dazu. In Kapitel 8 ist eine Liste der potentiell relevanten Datenquellen zur Quantifizierung der Diabetes-Krankheitslast in der Schweiz zusammengestellt.

Teil IV korrespondiert mit dem oben genannten Ziel 3 und befasst sich mit den wichtigsten bestehenden Guidelines in der Diabetes-Versorgung in der Schweiz. In Kapitel 10 werden die verschiedenen Guidelines zusammengefasst und wichtige Indikatoren herausgearbeitet, welche in eine mögliche zukünftige populationsbasierte Diabetes-Surveillance miteinbezogen werden könnten.

Schliesslich werden im abschliessenden Teil V insbesondere die schweizspezifischen Erkenntnisse diskutiert und weitere Vorschläge gemacht (Kapitel 11).

2 Vorgehen

Für die effiziente, aktuelle, ausgewogene und den gültigen wissenschaftlichen Standards entsprechende Aufarbeitung des internationalen Wissens- und Forschungsstandes zu Diabetes mellitus in Teil II dieses Berichtes wurde eine ausgiebige Literaturrecherche gemacht. Ein „Review of Reviews“ in PubMed⁴ diente als erster Schritt, um die international publizierte Literatur zusammenzufassen. Dabei wurde der „Medical Subject Headings“ (MeSH) Thesaurus mit der darin definierten Option „Major Topic“, den standardisierten Suchbegriffen „Diabetes mellitus, Type 1“ und „Diabetes mellitus, Type 2“ und der „Review“ Filter verwendet. Aktuelle, qualitativ hochstehende und in wissenschaftlich angesehenen Zeitschriften publizierte Reviews wurden priorisiert. In einem nächsten Schritt wurden auch je nach Bedarf spezifische Suchabfragen mit relevanten Zusatzbegriffen (z.B. „Diagnose“) in PubMed⁴ durchgeführt. Anschliessend wurden die Literaturverzeichnisse in bereits identifizierten Quellen auf weitere potenziell relevante Referenzen durchsucht und diese ebenfalls auf zusätzliche Evidenz geprüft („Schneeball-System“). Schliesslich wurde diese Grundlage mit dem Expertenwissen und weiteren, nicht zwingend publizierten („graue Literatur“) Quellen aus persönlichen Archiven der Studienautoren ergänzt und schriftlich zusammengefasst (Kapitel 3-6). Insbesondere als Gesamtfazit und graphische Repräsentation des aktuellen, qualitativen, biomedizinischen und klinischen Wissens- und Forschungsstandes wurden qualitative Krankheitsmodelle erstellt, welche die derzeit bekannten Kausalzusammenhänge und Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung heutiger Screening- und Diagnosemöglichkeiten in Flussdiagrammen schematisch abbilden („causal web“; Kapitel 7). Die Ergebnisse aus diesem Teil II dienten auch als Referenzrahmen für die weitere, auf die Schweiz fokussierte Arbeit.

Um den Kenntnisstand der deskriptiven Epidemiologie von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in der Schweiz und insbesondere mögliche quantitative Datenquellen in Teil III aufzuarbeiten, wurde zuerst ein Stakeholder-Mapping zu Diabetes in der Schweiz durchgeführt. Startpunkt war dabei der 13 Jahre alte Bericht zur „Versorgungskette Diabetes“ des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)⁵ und das teaminterne Expertenwissen. Systematisch wurden Stakeholder (Berufsgruppen und Institutionen) aus den Bereichen (a) Patientinnen und Patienten, (b) Versorger/Leistungserbringer (Spitäler und Kliniken, Spezial-, Zahn- und Hausärzt/innen, Podologie, Ernährung, stationäre, ambulante und häusliche Pflege und Therapie, diabetesspezifische Beratung, Apotheke, Optik, Akustik/Hörberatung und Orthopädie), (c) Krankenkassen, (d) Verwaltung und Administration (Bund, Regionen, Kantone) und (e) Wissenschaft/Akademie/Expert/innen erfasst.

Mittels dieser Stakeholder-Aufgliederung wurde eine möglichst umfassende Abdeckung des staatlichen, nicht-staatlichen und zivilgesellschaftlichen, privatwirtschaftlichen und wissenschaftlich-akademischen Sektors angestrebt, was auch in bestehenden Richtlinien zum Stakeholder-Engagement in Health Systems Assessments empfohlen wird.⁶ Um die Erfassung in der sehr breiten Kategorie Versorger/Leistungserbringer zu überprüfen, wurden zuerst die in fünf verschiedenen Berufsnomenklaturen⁷⁻¹¹ aufgeführten Gesundheitsberufe miteinander kombiniert und nach ihrer Relevanz in Bezug auf Diabetes beurteilt. Anschliessend wurden die als relevant erachteten Gesundheitsberufe verschiedenen Institutionen des Gesundheitswesens zugeordnet. Dann wurde geprüft, ob alle relevanten Gesundheitsberufe einer als relevant erachteten Institution zugeordnet werden konnten und – quasi im Umkehrschluss – ob alle als relevant erachteten Institutionen auch tatsächlich mindestens eine relevante Berufsgruppe beschäftigten. Schliesslich wurde auch noch überprüft, ob die auf diese Art identifizierten Berufsgruppen und Institutionen auch sämtliche Aspekte entlang des in den umfassenden, qualitativen Krankheitsmodellen dargestellten Krankheitsgeschehens (siehe Kapitel 7) abdeckten. Alle identifizierten Stakeholder (Berufsgruppen und Institutionen) wurden zusammen mit entsprechenden Kontaktmöglichkeiten/Verbänden/Ansprechpersonen in einer Stakeholder-Datenbank in Appendix 2 abgespeichert. Dank der Unterstützung der Swiss School of Public Health (SSPH+)¹² konnten ausgewählte Key Stakeholder zu einem am 26. August 2019 am Swiss TPH in Basel durchgeführten Diabetes-Workshop eingeladen werden (Appendix 3). Ziele des Workshops waren die Vorstellung des Projektes und der Austausch mit wichtigen Akteuren in Bezug auf Diabetes, insbesondere auch betreffend (i) weiterer wichtiger und von uns noch nicht erfassten Diabetes-Stakeholder in der Schweiz, (ii) möglicher quantitativer Datenquellen zur deskriptiven Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Schweiz und (iii) wichtiger bestehender Guidelines in der Diabetes-Versorgung in der Schweiz. Basierend auf diesen zusätzlichen Informationen wurde die Stakeholder-Datenbank komplettiert und finalisiert und erste quantitative Datenquellen betreffend die deskriptive Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Schweiz wurden in eine zweite Datenbank aufgenommen. Diese Datenbank mit möglichen quantitativen Datenquellen wurde durch einen systematischen Review der publizierten Literatur ergänzt (Kapitel 8; Appendix 5). Das Vorgehen bei diesem systematischen Review wurde in einem schriftlichen Protokoll festgehalten, welches als Appendix 1 diesem Bericht angefügt ist.

Basierend auf den Diskussionen während des Stakeholder-Workshops wurden zur Aufarbeitung der wichtigsten bestehenden Guidelines in der Diabetes-Versorgung in der Schweiz alle verfügbaren Dokumente (i) von der Online Plattform „Guidelines Schweiz“ der Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH),¹³ (ii) von der Website der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)¹⁴ und (iii) von der Website des Programme Cantonal Diabète des Kantons Waadt¹⁵ heruntergeladen (Teil IV, Kapitel 10). Sämtliche Guidelines wurden anschliessend als Volltext gelesen, ihr Urheber und Online-Link erfasst, sowie ihr Inhalt stichwortartig in einer Guidelines-Datenbank (Appendix 4) kurz zusammengefasst. Zudem wurde festgehalten, ob sich aus den Guidelines Indikatoren für eine mögliche zukünftige Diabetes-Surveillance herleiten liessen. Bei der Herleitung möglicher Indikatoren wurde eine Adaption der sogenannten SMART Kriterien berücksichtigt, bei der SMART für „Specific“, „Measurable“, „Accepted“, „Relevant“ und „Time-bound“ stand. Die ursprünglichen SMART Kriterien von 1981¹⁶ werden bis heute häufig und mit verschiedenen Anpassungen und Interpretationen z.B. in der Zielsetzungen oder dem Projektmanagement angewendet. In der in diesem Projekt angewendeten Version sollen mögliche Indikatoren also spezifisch („Specific“) und mit einem klaren zeitlichen Bezug („Time-bound“; z.B. zu einem Zeitintervall/Zeitperiode) sein, damit auch ein zeitlicher Verlauf aufgezeigt werden kann. In Bezug auf die Messbarkeit („Measurable“) ist wichtig zu erwähnen, dass in der vorliegenden Arbeit nur darauf geachtet wurde, ob diese grundsätzlich möglich ist, aber es wurden keine Einschränkungen gemacht aufgrund der derzeit tatsächlichen Datenverfügbarkeit in der Schweiz. Dies ist auch in Übereinstimmung mit einer kürzlich erschienenen Publikation, welche versuchte, Indikatoren für die Einhaltung von Diabetes-Guidelines in der Schweiz zu entwickeln.¹⁷ Dabei wurden ausschliesslich Indikatoren berücksichtigt, welche unter Verwendung von Krankenkassenabrechnungsdaten gemessen werden konnten. In ihrer Studie kommen die Autoren aber zum Schluss, dass eine a priori Einschränkung bei der Indikatoren-Entwicklung aufgrund der Datenverfügbarkeit zu einer starken Verzerrung und zu einer Nichtberücksichtigung wichtiger klinischer und Public-Health-Aspekte führen kann. Die genannte Studie zur Indikatoren-Herleitung verwendete nur die auf der Website der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)¹⁴ aufgeführten Guidelines, während die hier vorliegende Arbeit noch zwei zusätzliche Quellen verwendete.^{13,15} Nebst diesen erwähnten Unterschieden waren die Methoden von Ulyte und Kollegen und diejenigen der hier vorliegenden Arbeit aber durchaus vergleichbar. Gemäss den im vorliegenden Projekt angewendeten SMART-Kriterien sollten die hergeleiteten Indikatoren schliesslich auch akzeptiert („Accepted“) und relevant („Relevant“) sein. Diese zwei Kriterien wurden durch das Projektteam so gut wie möglich berücksichtigt, waren aber schwierig einzuschätzen. Um erste Anhaltspunkte zur Akzeptanz und Relevanz zu erhalten, wurden die hergeleiteten Indikatoren mit bestehenden Indikatoren-Sets zur Diabetes-Surveillance, insbesondere des Diabetes-Sur-

veillance-Programms in Deutschland verglichen. Dementsprechend wäre die Akzeptanz und Relevanz der hier hergeleiteten Indikatoren innerhalb der Schweiz ausgiebig zu prüfen.

3 Internationaler Kontext

3.1 Globale Krankheitslastschätzung

Weltweit und für 2012 wurde geschätzt, dass Diabetes mellitus 1.5 Millionen Todesfälle direkt und weitere 2.2 Millionen Todesfälle indirekt durch erhöhte Risiken für andere Erkrankungen verursachte. Diabetes mellitus war damit die achthäufigste Todesursache.^{18,19} In den letzten drei Jahrzehnten hat die globale Diabetesprävalenz kontinuierlich zugenommen von geschätzten 108 Millionen Erwachsenen 1980 auf 422 Millionen Erwachsene 2014. Für 2014 entspricht dies einer globalen Diabetesprävalenz bei Erwachsenen von 8.5%.^{18,20} Die Zunahme wird zu 40% auf das Bevölkerungswachstum und die Alterung der Bevölkerung, zu 28% auf die steigenden altersspezifischen Prävalenzraten und zu 32% auf die Interaktion der zuvor genannten Faktoren zurückgeführt.^{18,20} Diese Zahlen widerspiegeln auch den stetigen Anstieg in den assoziierten Risikofaktoren, wie z.B. Übergewicht und Adipositas.^{18,20}

3.2 Globale Kostenschätzung

Die ökonomischen Kosten von Diabetes mellitus können in direkte medizinische Kosten (Prävention und Behandlung und bei letzterer insbesondere ambulante, notfallmässige und stationäre Behandlung und längerfristige Betreuung) und indirekte Kosten durch Produktivitätsverluste und erhöhte Sterblichkeit aufgeteilt werden.¹⁸ Aktuelle systematische Reviews schätzen die weltweiten, jährlichen, direkten medizinischen Kosten alleine derzeit auf 727-827 Milliarden US\$.^{18,20-22} Die Internationale Diabetes Federation (IDF) schätzte, dass sich die direkten medizinischen Kosten zwischen 2003 und 2013 als Folge der steigenden Diabetesprävalenzen und zunehmenden Ausgaben pro Diabetikerin oder Diabetiker mehr als verdreifacht haben.^{18,22} Eine weitere Studie prognostiziert, dass sich die kumulierten Gesamtkosten (direkte und indirekte Kosten) von Diabetes mellitus weltweit in den Jahren 2011 bis 2030 auf 1.7 Billionen US\$ belaufen werden.^{18,23} Eine Analyse der direkten medizinischen Kosten für die Versorgung von Typ-2-Diabetes-Patientinnen und -Patienten anhand von Versicherungsdaten zeigte doppelt so hohe Kosten für Versicherte mit im Vergleich zu solchen ohne Diabetes mellitus.²⁴

3.3 Internationale Public Health Agenda

Diese Arbeit fokussiert gemäss Mandat auf die Diabetes-Situation in der Schweiz. Trotzdem sollen hier auch kurz die wichtigsten, übergeordneten und aktuellen Public-Health-Agenden stichwortartig zusammengefasst werden:

- Während der 66. Session der United Nations (UN) General Assembly (2011) wurde Diabetes mellitus als eine von vier Prioritäten im Bereich nicht-übertragbare Krankheiten definiert.^{18,25}
- Im von der World Health Assembly (WHA) verabschiedeten „Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020“ und den darin enthaltenen neun Voluntary Global Targets sind Diabetes und die dazugehörigen Risikofaktoren und Behandlungen sehr prominent vertreten. Unter anderem fordert eines der neun Voluntary Global Targets explizit und ausschliesslich, die Zunahme von Diabetes und Adipositas zu stoppen.^{18,26}
- In den Sustainable Development Goals (SDGs) ist Diabetes explizit erwähnt unter „Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages“, „Target 3.4: By 2030, reduce by one third premature mortality from non-communicable diseases through prevention and treatment and promote mental health and well-being“, „Indicator 3.4.1: Mortality rate attributed to cardiovascular disease, cancer, diabetes or chronic respiratory disease“. Daneben sind verschiedene Punkte auf der SDG- Agenda ebenfalls von hoher Relevanz für die Situation und den Kampf gegen Diabetes mellitus (z.B. Indikator 3.8 zu Universal Health Coverage (UHC)).^{18,27}

4 Definition und Klassifikation, Pathophysiologie und Komplikationen

Als Diabetes mellitus wird eine chronische Störung des Zuckerstoffwechsels bezeichnet. Der Name Diabetes mellitus ist eine altgriechisch-lateinische Wortkombination aus „diabainein“ (=„hindurchgehen“) und „mellitus“ (=„honigsüss“) und beschreibt ein Hauptsymptom, nämlich die Ausscheidung von Zucker im Urin bei Personen mit erhöhtem Blutzuckerspiegel („Honigharnruhr“). Bereits in der Antike diagnostizierten Ärzte diese Krankheit mittels einer Geschmacksprobe des Urins.^{28,29}

In ihrer Technical Report Series veröffentlichte die World Health Organization (WHO) 1965 Vorschläge eines Expertenkomitees für eine moderne Diabetes-Definition, -Klassifikation und -Terminologie.³⁰ Seither wurden diese Vorschläge mehrfach und von verschiedenen Institutionen überarbeitet. Auch dank dem permanent verbesserten Verständnis der nachfolgend beschriebenen Pathophysiologie und der ebenfalls fortlaufend verbesserten Diagnostik (siehe Kapitel 5) von Diabetes haben sich die Definition, Klassifikation und Terminologie kontinuierlich weiterentwickelt. Die Entwicklung verlief dabei – grob gesagt – von einem ursprünglich vor allem auf der Symptomatik beruhenden („Honigharnruhr“) Wissen, zu einem mehr auf der Art der Behandlung („non diabetic“, „impaired glucose tolerance“, „non insulin requiring“, „insulin requiring for control“, „insulin requiring for survival“, „insulin resistant“) und den Altersgruppen der Betroffenen („childhood diabetics“, „young diabetics“, „adult diabetics“, „elderly diabetics“) basierten Wissen und entsprechenden Fakten und schliesslich zu zunehmend auf der Pathophysiologie basierten Tatsachen.^{18,30-40}

Der menschliche Zuckerstoffwechsel wird massgeblich durch das Hormon Insulin reguliert und die meisten Diabetes-mellitus-Fälle stehen dementsprechend mit einem beeinträchtigten Insulinhaushalt im Zusammenhang. Dementsprechend wird Diabetes mellitus heute definiert als eine ernsthafte, chronische, progressive, nicht-übertragbare Krankheit beim Menschen, die entweder auftritt, wenn in den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln der Pankreas nicht genügend Insulin produziert wird oder wenn der Körper das produzierte Insulin nicht effizient nutzen kann und es dadurch zu einer gestörten Blutzuckerspiegelregulation – in der Regel mit einem erhöhten (Hyperglykämie), manchmal aber auch mit einem zu tiefen (Hypoglykämie) Blutzuckerspiegel – kommt.^{18,35,41-44} Insulin ist ein Stoffwechselformon, das den Transport von Glukose ins Zellinnere regelt, wo die Glukose in der Glykolyse zur Energiegewinnung verbraucht wird. Insulin bewirkt ebenfalls, dass Glukose in Form von Glykogen in der Leber und

direkt in den Muskelzellen gespeichert wird. Diese Speicher ermöglichen einen relativ konstanten Blutzuckerspiegel. Bei Bedarf wird das Glykogen wieder zu Glukose aufgespalten und direkt verbraucht (Muskelzellen) oder über Abgabe ins Blut zur Verfügung gestellt (Leber). Zudem produziert die Leber biochemisch laufend zusätzliche Glukose (Glukoneogenese). Insulin ist als einziges Hormon in der Lage, den Blutzuckerspiegel zu senken, indem es die Glukoseaufnahme in die Körperzellen anregt und die Glukoneogenese in der Leber hemmt und somit eine Überzuckerung (Hyperglykämie) verhindern kann.⁴⁴ Es steht dabei im Wettstreit mit diversen anderen Hormonen, welche ihrerseits eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auch zwischen der Nahrungsaufnahme vermeiden. Einer der wichtigsten Gegenspieler von Insulin ist Glucagon, welches für die erwähnte Rückumwandlung von Glykogen in Glukose und dessen Wiederabgabe von der Leber ins Blut verantwortlich ist. Glucagon wird ebenfalls in den Langerhans-Inseln des Pankreas produziert, aber nicht in den Beta- sondern den Alpha-Zellen.⁴⁴ Weitere Insulin-Antagonisten sind zum Beispiel die Stresshormone Adrenalin/Noradrenalin und Kortisol, welche ebenfalls die Rückumwandlung von Glykogen in Glukose auslösen und zudem die Insulinzufuhr drosseln. All diese Insulin-Antagonisten werden auch therapeutisch zur Bekämpfung einer Hypoglykämie verwendet. Schilddrüsenhormone, welche zahlreiche Stoffwechselprozesse regulieren, können die Insulinausschüttung hemmen und die Insulinresistenz bei Zellen erhöhen, was vor allem auch bei einer Schilddrüsenüberfunktion problematisch sein kann. Des Weiteren können auch Wachstumshormone die Insulinempfindlichkeit von Zellen mindern. Neben der Anregung der Glukoseaufnahme in die Körperzellen und der Hemmung der Glukoneogenese in der Leber bewirkt Insulin als einziges menschliches Hormon zudem den Aufbau und Verbleib von Fett in den körpereigenen Depots.⁴⁴ Diese adipogene Wirkung erklärt, weshalb eine extreme Gewichtsabnahme im Allgemeinen ein deutliches Zeichen für einen schweren, anhaltenden Insulinmangel sein kann. Grundsätzlich ist bei an Diabetes mellitus erkrankten Personen das komplexe, dynamische Zusammenspiel von Glukosezuflüssen, -abflüssen, -neubildung und -abbau gestört.

4.1 Diabetes mellitus Typ 1

4.1.1 Definition und Klassifikation

Diabetes mellitus Typ 1 ist in der International Classification of Diseases (ICD-10 Version 2016) unter dem Code E10 klassifiziert⁴⁵ und wurde früher auch als insulinabhängiger, juveniler, Kinder- oder Jugend-Diabetes bezeichnet.^{40,42} Diabetes mellitus Typ 1 ist gekennzeichnet durch einen absoluten Insulinmangel aufgrund einer autoimmunvermittelten oder idiopathischen, progressiven Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas.^{40,42} Insgesamt scheinen Knaben und Männer etwas häufiger davon betroffen als Mädchen und Frauen.^{43,46}

4.1.2 Ursachen, Risikofaktoren, Pathophysiologie

Die exakte Ursache und Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 1 sind bisher nicht geklärt.^{42,43} Allgemein wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung das Resultat einer komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren, Mikrobiom, Metabolismus und Immunsystem sowie Umweltfaktoren ist, mit relevanten Einflüssen auch bereits in utero.^{40,42,43,47} Bisher sind mehr als 60 Gene nachgewiesen worden, welche überwiegend an einer polygenetischen Prädisposition und Entstehung beteiligt sind.^{42,43,48,49} Bei den Umweltfaktoren sind mögliche Zusammenhänge mit einer Kaiserschnitt-Geburt, einer kurzen Stillzeit, einer frühkindlichen Exposition gegenüber nicht-hydrolysiertes Babynahrung, Kuh-Insulin-haltiger Babynahrung, normaler Kuhmilch, Gluten und einer damit einhergehenden Veränderung der frühkindlichen Darmflora und -immunität angeführt worden.^{42,43,50-56} Auch Streptomyceten, insbesondere an faulen Stellen von Wurzelgemüsen gebildete Bafilomycine (Schädigung der Langerhans-Inseln), wurden als mögliche Krankheitsauslöser angeführt.⁵⁷ Ein Ende 2018 publizierter Review fasste die möglichen Mechanismen zusammen, wie eine gesunde Ernährung (unter anderem ballaststoffreich, schadstoffarm, allenfalls präbiotisch) im Kindes- und Erwachsenenalter zu einer gesunden Darmflora und -immunität beiträgt und damit einer erhöhten Darmdurchlässigkeit („leaking gut“), Darminfektionen und -erkrankungen, daraus entstehenden Autoimmunreaktionen und -erkrankungen und letztlich möglicherweise auch Diabetes mellitus Typ 1 vorbeugt.⁵⁸ Atemwegsinfektionen im Säuglingsalter (Bildung von Autoantikörpern),⁵⁹ Luftverschmutzung (unter anderem oxidativer Stress, Prädisposition für Autoimmunerkrankungen, erhöhte Beta-Zell-Apoptose)⁶⁰⁻⁶³ und Vitamin D Mangel^{42,43,51,64,65} sind ebenfalls als möglicherweise krankheitsfördernde Faktoren erwähnt worden. Eine ursächliche diabetogene Wirkung von Viren (Cytomegalieviren, Enteroviren, Herpesviren, intrauterine Rötelninfektion) wird derzeit ebenso kontrovers diskutiert^{42,43,66-68} wie die Hygiene-Hypothese.^{42,69} In Bezug auf Viren existiert eine Hypothese, dass eine atypische, chronische, virale Infektion der Beta-Zellen zu einer chronischen Entzündung und schliesslich einer autoimmunen Reaktion führen

kann.^{43,70,71} Adipositas – eigentlich vor allem bekannt als einer der Hauptrisikofaktoren beim Diabetes mellitus Typ 2 – wurde in den letzten Jahren auch als Risikofaktor beim Diabetes mellitus Typ 1 ins Spiel gebracht, wobei erhöhter Beta-Zell-Stress als möglicher Mechanismus in Frage kommen könnte.^{43,72,73} Nach wie vor wird aber kontrovers diskutiert, ob es einen eigentlichen, ursächlichen Trigger für die Autoimmunreaktion gegen die Beta-Zellen gibt, ob es eine zufällige Immunreaktion ist nach anhaltender Exposition gegenüber verschiedenen Risikofaktoren, oder ob auch eine vorbestehende Beta-Zell-Anomalie einen Einfluss haben könnte. Diese Diskussion wurde auch schon mit der eingängigen Frage „Beta-Cell Homicide or Suicide?“ umschrieben.^{42,43,74} Die allgemein beobachtete starke Zunahme in Inzidenz und Prävalenz,^{43,75,76} substanzielle Variationen in der Inzidenz zwischen verschiedenen Jahren und Jahreszeiten,⁷⁷ die zunehmende Inzidenz auch in Menschen mit genetisch geringem Risiko^{43,78} und grosse Unterschiede in genetisch ähnlichen, aber sozioökonomisch verschiedenen Bevölkerungsgruppen^{43,79} deuten aber klar auf die Wichtigkeit von (Umwelt-)Faktoren als Krankheitsursachen neben der genetischen Prädisposition hin.^{43,77}

Pathophysiologisch steht wohl eine genetische Prädisposition am Anfang, welche durch andere körpereigene oder Umweltfaktoren möglicherweise auch bereits vorgeburtlich verschärft wird. In der Folge kommt es zu ersten immunologischen Anomalien, welche sich schliesslich durch das Auftreten bestimmter Autoantikörper manifestieren (z.B. Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA), Insulin-Autoantikörper (IAA), Insulinoma-Tyrosinphosphatase-IA-2-Antikörper (IA-2A), Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8A), Tetraspanin-7),^{40,42,43,80-84} bei häufig noch normalen Insulin- und Blutzuckerspiegeln.^{42,43,85} Es setzt eine fortlaufende, körpereigene Zerstörung der Beta-Zellen ein, welche in Tiermodellen häufig und intensiv, bei Menschen etwas weniger ausgeprägt von einer als Insulitis bezeichneten Entzündungsreaktion in den Langerhans-Inseln begleitet wird.^{43,86} Mit zunehmendem Verlust an Beta-Zellen sinkt auch die körpereigene Insulinproduktion.⁴¹⁻⁴³ Allerdings gibt es auch in gesunden Individuen substanzielle Unterschiede in der Anzahl und Funktionstüchtigkeit von Beta-Zellen, was zu von Mensch zu Mensch unterschiedlichen Ausgangsbedingungen beiträgt.^{42,43} Ebenso ist der Verlust an Beta-Zellen und Insulinproduktion im Krankheitsverlauf von Person zu Person unterschiedlich und kann Schwankungen mit Phasen der Remission und Progression über die Zeit aufweisen.^{42,43} Der Erhalt einer geringen Beta-Zell-Anzahl und -Funktion – in gewissen Patienten auch noch nach Jahrzehnten der Erkrankung – ist ebenfalls individuell.^{42,43,87-92}

Der zunehmende absolute Insulinmangel führt zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels, sodass Glukose über eine gesteigerte Harnausscheidung (Diurese) mit ständigem Wasserlassen (Polyurie) ausgeschieden wird (Glukosurie), was wiederum einen Wasser- und Nährstoffverlust mit sich bringt. Um den starken Flüssigkeitsverlust (Exsikkose) auszugleichen, kommt es zu einem ständigen Trinkzwang (Polydipsie).^{42,43} Der Insulinmangel verursacht auch einen Abbau der körpereigenen Fettdepots, was sich in einer raschen und markanten Gewichtsabnahme manifestiert.

tieren kann.^{42,43} Durch den gestörten Fetthaushalt kann es zu einer übermässigen Abgabe an Fettsäuren ins Blut (Lipolyse) kommen. Diese Fettsäuren werden in der Leber zu sauren Ketonkörper umgebaut. Da wegen des Insulinmangels nicht mehr genügend Glukose ins Körpergewebe aufgenommen und verwertet werden kann, stellen die Ketonkörper eine wichtige Energiequelle für den Organismus dar. Die übermässige Ketogenese kann aber eine Übersäuerung des Blutes (Ketoazidose) verursachen, was sämtliche Stoffwechselfvorgänge im Körper empfindlich beeinträchtigt.^{42,43,93} Nebst all diesen bereits erwähnten, in der Regel ausgeprägten Anzeichen und Symptomen treten auch weitere, allgemeinere Symptome auf, wie ein konstantes Hungergefühl, Erbrechen, gelegentliche Krämpfe und Bauchschmerzen, Kraftlosigkeit und Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen.^{18,40,42}

4.1.3 Komplikationen

Akutkomplikationen ergeben sich insbesondere durch eine schwere Überzuckerung (Hyperglykämie) oder Unterzuckerung (Hypoglykämie).^{42,43,94-96} Insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 1 kann es aufgrund des absoluten Insulinmangels, wie oben erwähnt, zu einer Ketoazidose und im Extremfall auch zu einem lebensgefährlichen ketoazidotischen Koma kommen.^{42,43,93,94,96-98} Auslöser für ein ketoazidotisches Koma sind in der Regel ein zusätzlicher akuter metabolischer Stress, z.B. durch Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Alkoholmissbrauch, Traumata, Operationen, Medikationen oder auch Fehler bei der Insulinverabreichung (technische Defekte bei der Insulinmessung oder der Insulinpumpe, fehlerhaftes Insulin etc.).⁹³ Viel seltener kann es bei einem Diabetes mellitus Typ 1 zu einer hyperosmolaren hyperglykämischen Entgleisung kommen.⁹³ Durch eine über mehrere Tage oder auch Wochen anhaltende, ausgeprägte und nicht diagnostizierte respektive suboptimal therapierte Hyperglykämie kann es zu einer erhöhten Osmolarität des Blutes und über die gesteigerte Diurese und Polyurie zu einem kritischen Wasser- und Elektrolytverlust und letztlich einer massiven Dehydratation kommen.⁹³ Diese Dehydratation kann in einer zunehmenden Apathie und letztlich in einem lebensbedrohlichen hyperosmolaren Koma enden.⁹³ Bei einer Hypoglykämie kommt es je nach Schwere, nach Person und Situation zu Symptomen, die von leichten Beeinträchtigungen ebenfalls bis zu einer Bewusstlosigkeit und einem lebensgefährlichen Schock reichen können.^{43,97-99} Auslöser für eine Hypoglykämie sind unter anderem eine Überdosierung von blutzuckersenkenden Medikamenten, eine zu geringe Nahrungsaufnahme oder übermässige physische Aktivität. Zudem erhöhen wiederholte hypoglykämische Ereignisse die Wahrscheinlichkeit weiterer Hypoglykämien, da sie den Blutzuckergrenzwert zur körpereigenen Gegenreaktion absenken.^{43,100} Unter anderem mit neu entwickelten, kontinuierlich messenden Glukosesensoren und Insulinpumpen (siehe auch Kapitel 6.2.1.) und vor allem durch neue Insuline und neue andere Antidiabetica mit vermindertem Hy-

poglykämierisiko wurde aber in den letzten Jahren das Hypoglykämierisiko im Allgemeinen sowie dasjenige durch Therapiefehler reduziert.^{43,95,101}

Chronische Komplikationen entstehen durch länger anhaltende Störungen in den Insulin- und Blutzuckerwerten (vor allem Hyper-, aber auch Hypoglykämie). Da es sich beim Diabetes mellitus Typ 1 um einen in der Regel deutlich ausgeprägten absoluten Insulinmangel handelt, sind beim Diabetes mellitus Typ 1 Akutkomplikationen und vor allem ketoazidotische Notfallsituationen sehr viel häufiger als beim Diabetes mellitus Typ 2 (siehe auch Kapitel 4.2.). Chronische Komplikationen treten bei beiden Diabetes-Mellitus-Typen auf. Da es beim Diabetes mellitus Typ 1 aber zu einem absoluten Insulinmangel mit entsprechend deutlichen Anzeichen und Symptomen kommt, wird dieser in der Regel zeitnah erkannt und die entsprechende Behandlung eingeleitet. Chronische Komplikationen beim Diabetes mellitus Typ 1 entstehen vor allem wegen wiederholten und/oder anhaltenden Blutzuckerabweichungen bei Patienten, die nicht perfekt eingestellt sind oder nicht perfekt eingestellt werden können. Beim Diabetes mellitus Typ 2 führt der anfängliche relative Insulinmangel über längere Zeit zu relativ milden, unspezifischen Anzeichen und Symptomen und wird dementsprechend erst vergleichsweise spät diagnostiziert und behandelt. Dies führt beim Diabetes mellitus Typ 2 nebst den natürlich ebenfalls auftretenden Problemen mit der Behandlungseinstellung zu einem zusätzlichen Risiko für chronische Komplikationen. Dementsprechend sind die meisten chronischen Komplikationen nicht unbedingt typenspezifisch, sondern unterscheiden sich vor allem in der Häufigkeit ihres Auftretens bei den zwei Diabetes-mellitus-Typen.

Anhaltend erhöhte Blutzuckerwerte führen zu steigender endogener Glykation, erhöhter Blutplättchenreaktivität, Endotheldysfunktion und Thrombusneigung. Durch krankhafte Ein- und Ablagerungen kommt es zu Gefässwandversteifungen und Durchblutungsstörungen und allgemein zunehmender Zell- und Gewebeschädigung.^{42-44,102} Allerdings ist die Pathogenese bei einer Vielzahl der chronischen Komplikationen noch nicht vollständig geklärt. Eine zentrale Rolle spielt aber auf jeden Fall die Schädigung der grossen (Makroangiopathie) und kleinen (Mikroangiopathie) arteriellen Blutgefässe.^{42-44,102} Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für die diabetesbedingte Morbidität und Mortalität und Typ-1-Diabetikerinnen und -Diabetiker in Industrienationen haben eine um die zehn Jahre verkürzte Lebenserwartung.^{43,102-104} Direkte Folgen der Makroangiopathie sind Atherosklerose und Thrombose in Herz, Gehirn und peripheren Arterien und daraus resultierend eine eingeschränkte physische Leistungsfähigkeit (z.B. „Schaufensterkrankheit“), Herzinfarkte oder Schlaganfälle.^{42,43,105-113} Direkte Folgen der Mikroangiopathie sind Organschädigungen vor allem der Nieren,^{42,43,105,110,111,114-120} Augen^{42,43,105,110,114-116,121-126} und Ohren,¹²⁷ eine Schädigung der peripheren Nerven,^{42,43,105,114,115,128-130} eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion,¹³¹⁻¹³⁶ sowie Mund- und Zahnfleischprobleme.⁴² Bei der Nierenschädigung (diabetische Nephropathie) kann es von einer leichten Eiweissausscheidung bis zu einem Nierenversagen mit Dialyseabhängigkeit kommen. Das Risiko für eine diabetische Nephropathie steigt bei hohem Blutdruck (arterielle Hypertonie)

und die Nephropathie kann ihrerseits auch eine arterielle Hypertonie weiter verstärken.^{117,118} Bei den Augenschäden sind vor allem die Hornhaut (Cornea) und die Netzhaut (Retina) betroffen. Über eine Hornhautentzündung (Keratitis) kann es zu einer Schädigung, zu Abnutzungserscheinungen und Wundheilungsbeeinträchtigungen der Hornhaut kommen. Bei der diabetischen Retinopathie können Mikroaneurismen, Fettablagerungen, Einblutungen, Netzhautödeme, krankhafte Blutgefässneubildungen, Netzhautablösungen, der Anstieg des Augeninnendrucks und Makulaschädigungen zu Sehstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen und letztlich auch zur Erblindung führen.^{122,125,126} Vermutlich ebenfalls durch Mikroangiopathie im Innenohr kann es zu diabetesbedingten Beeinträchtigungen des Hörvermögens kommen.¹²⁷ Auch die Entstehung der diabetischen Neuropathie ist noch grösstenteils ungeklärt. Sie ist wahrscheinlich multifaktoriell, aber durch Sauerstoff- und Nährstoffunterversorgung infolge der Mikroangiopathie mitverursacht.^{128,130} Die diabetesbedingte Schädigung kann alle Nervenfasertypen (sensiblen, motorischen, vegetativen) betreffen je nachdem mit unterschiedlichen Komplikationen.¹²⁸ Dementsprechend kann sich die diabetische Neuropathie mit Taubheitsgefühlen oder Kribbeln in den Gliedmassen, Missempfindung von Schmerz, Brennen, Verlust von Reflexen, Muskelkrämpfen, Muskelschwäche und Muskelschwund und den damit einhergehenden motorischen Beeinträchtigungen manifestieren. Wenn auch vegetative Nerven geschädigt sind, kann dies zudem eine Beeinträchtigung der Herzfrequenz, der Gefässerweiterungssteuerung, der Blasen- und Mastdarmfunktion oder der Sexualfunktion verursachen.^{128,129} Anhaltende Hyperglykämie und wiederholte Hypoglykämien schädigen längerfristig auch kognitive und psychomotorische Funktionen, vermutlich durch von Mikro- und Makroangiopathien verursachte Veränderungen in der Gehirnstruktur, Neuronenverlust und Hirnatrophie.¹³⁷⁻¹⁴⁵ Neben den Durchblutungsstörungen ist die diabetische Polyneuropathie auch die Hauptursache des diabetischen Fussyndroms. Zusammen beeinträchtigen sie die korrekte Wahrnehmung und Wundheilung kleinerer Fussverletzungen. Diese können sich infizieren und zu gangränösen Wunden weiterentwickeln und letztlich auch eine Fussamputation notwendig machen um einen lebensbedrohlichen Zustand zu verhindern.¹⁴⁶ Ebenfalls zum diabetischen Fussyndrom gehört der sogenannte Charcotfuss (diabetische neuropathische Osteoarthropathie), bei der es sich um eine in der Entstehung noch nicht restlos geklärte, nicht infektiöse, entzündliche Zerstörung der Knochen und Gelenke im Fuss handelt. Die Zerstörung wird ausgelöst durch Fehlbelastungen, wiederholte Mikro-Knochenverletzungen und -frakturen, welche ebenfalls durch die fehlende Schmerzsensibilität infolge der diabetischen Polyneuropathie und den beeinträchtigten Stoffwechsel begünstigt werden.¹⁴⁷ Des Weiteren kann infolge der diabetischen Mikroangiopathie auch die Lungenfunktion reduziert sein. Mikrovaskuläre Schädigungen führen unter anderem zu einer reduzierten Elastizität des Lungengewebes und zu einem reduzierten Blutfluss und Sauerstoffaustausch in den Kapillaren und Alveolen. Was zunächst häufig eine subklinische Erkrankung bleibt, manifestiert sich erst mit weiteren Lungenbelastungen (z.B. Rauchen, primäre Lungenerkrankungen, Alter).¹³¹⁻¹³⁶ Wegen

der Störungen des Stoffwechsels und der Durchblutung haben Diabetiker auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Mund- und Zahnfleischprobleme und hier vor allem für parodontale Erkrankungen (unter anderem Parodontitis).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Insgesamt sind Diabetiker einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt und haben häufig auch einen veränderten Krankheitsverlauf, was sich unter anderem in vermehrten Krankenhauseinweisungen und längeren Krankenhausaufenthalten niederschlägt.¹⁵¹⁻¹⁵⁸ Obschon auch bei diesem Aspekt die Mechanismen noch nicht eindeutig verstanden sind, beeinträchtigt ein Diabetes mellitus – ob Typ 1 oder Typ 2 – das Immunsystem auf vielfältige Weise (z.B. gestörte Zellimmunität, chronische Entzündung, reduzierte Phagozytose durch Monozyten) und – wie bereits beim diabetischen Fussyndrom erwähnt – kann z.B. die diabetische Neuropathie zu vermehrten und unmerkten Hautverletzungen und somit zur Schädigung dieser wichtigen Infektionsbarriere führen.^{147,151,159,160} Ein 2016 publizierter Review von populations-bezogenen Studien zur Kontrolle des Blutzuckerspiegels und Infektionen kam zwar zum Schluss, dass es klare Anhaltspunkte einer entsprechenden Assoziation gibt, vermerkte jedoch auch, dass die meisten Studien qualitative Mängel aufwiesen (z.B. nur beobachtungsgestützt, imperfekte Blutzucker- und/oder Infektionsdiagnostik, ungenügende Kontrolle von Confoundern, unzureichender Stichprobenumfang, hohe Drop-Out-Raten oder Ausschluss oder Untervertretung von Hochrisikopatienten).¹⁵¹ Ein höherer Blutzuckerspiegel führt schliesslich auch zu einem erhöhten Krebsrisiko.¹⁶¹ Insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 1 wurde zudem auch generell eine Beeinträchtigung der Entwicklung und Aktivität von knochenbildenden Zellen (Osteoblasten) nachgewiesen, was wiederum das allgemeine Osteoporoserisiko erhöht.¹⁶²

4.2 Diabetes mellitus Typ 2

4.2.1 Definition und Klassifikation

Diabetes mellitus Typ 2 ist in der International Classification of Diseases (ICD-10 Version 2016) unter dem Code E11 klassifiziert⁴⁵ und wurde früher auch als nicht-insulinabhängiger, Erwachsenen- oder Alters-Diabetes bezeichnet.⁴⁰ Die heute noch oft verwendete Bezeichnung des Erwachsenen- oder Alters-Diabetes ist allerdings zunehmend irreführend, da Diabetes mellitus Typ 2 unter anderem wegen sich wandelndem Vorhandensein von Risikofaktoren (z.B. Lebensstil mit Überernährung und geringer körperlicher Aktivität) vermehrt auch bereits in Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen (<40-jährigen) diagnostiziert wird. Die schon jung Erkrankten sind dementsprechend auch länger der körpereigenen Blutzuckerfehlregulierung ausgesetzt und es gibt zunehmende Anzeichen dafür, dass sie an einem aggressiveren Phänotyp des Diabetes mellitus Typ 2 leiden. Beides erschwert die Behandlung und das Management der Krankheit und erhöht auch das Risiko für chronische Komplikationen.^{102,163} Diabetes mellitus Typ 2 ist grundsätzlich gekennzeichnet durch eine überforderte Reaktion der Beta-Zellen und metabolische Konsequenzen im

Blutzuckerspiegel und Fetthaushalt infolge einer chronischen Überernährung bei genetisch, epigenetisch und lebensstilbedingt anfälligen Personen.^{44,164,165} Die chronische Überernährung führt zu einer herabgesetzten Insulin-Wirksamkeit an den Zellmembranen, wobei diese Insulinresistenz durch weitere genetisch, epigenetische und lebensstilbedingte Risikofaktoren teilweise mitverursacht oder verstärkt wird.^{40,41,44,165} Eine 2014 publizierte, grosse europäische Studie fand, dass genetische Risiken vor allem bei jungen und schlanken Typ-2-Diabetikern wohl einen grösseren Anteil zur Erkrankung beigetragen hatten, wobei aber der genetische Beitrag insgesamt und auch in allen Altersgruppen vergleichsweise gering war.¹⁶⁶ Infolge der herabgesetzten Insulin-Wirksamkeit reagiert der Körper mit einer erhöhten Insulinproduktion (Hyperinsulinismus). Irgendwann kann die Bauchspeicheldrüse aber den übermässigen Insulinbedarf nicht mehr gewährleisten (relativer Insulinmangel). Der Blutzuckerspiegel kann nicht mehr kontrolliert werden, obschon eine betroffene Person immer noch viel mehr körpereigenes Insulin produziert als eine gesunde Person. Im weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf kann der relative Insulinmangel unter anderem aufgrund der durch den andauernden Stress abnehmenden Beta-Zell-Funktion schliesslich auch in einen zunehmenden absoluten Insulinmangel übergehen.⁴⁴

4.2.2 Ursachen, Risikofaktoren, Pathophysiologie

Einso wie beim Diabetes mellitus Typ 1 sind auch beim Typ 2 die Ursachen und Risikofaktoren noch nicht restlos geklärt. Es ist eine multifaktorielle Erkrankung, die in erster Linie durch eine chronische Überernährung und Bewegungsmangel und daraus folgendem Übergewicht ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) begünstigt wird.^{44,102,164,165,167,168} Allerdings entwickeln nicht alle chronisch überernährten, übergewichtigen oder adipösen Personen zwangsläufig einen Diabetes mellitus des Typs 2.^{44,165,169} Bei Personen, die keinen Diabetes mellitus des Typs 2 entwickeln, ist der Körper offensichtlich in der Lage, die Beta-Zellen und ihre Insulinproduktion auch unter erhöhter Belastung zu erhalten, eine normale Alpha-Zell-Funktion und Glukagonsekretion zu gewährleisten und damit praktisch normale Blutwerte herzustellen. Bei ihnen werden Kalorienüberschüsse vor allem im Fettgewebe unter der Haut abgelagert, wodurch das subkutane Fettgewebe im Verhältnis zum viszeralen Fettgewebe zunimmt und auch das Fett in den Organen – inklusive Pankreas, Leber und Herz – und Muskeln nur geringfügig ansteigt. Dadurch werden wichtige innere Organe weitestgehend vor Schäden geschützt und es kommt zu keiner oder nur sehr geringer Insulinresistenz.^{44,165,170,171} Interessanterweise fand eine 2011 publizierte, vierjährige randomisierte kontrollierte Studie, dass eine sogenannte „Mittelmeer-Diät“, die auch energiereiches Olivenöl und Nüsse beinhaltete, das Diabetesrisiko stärker senkte als eine typische fett- und somit energiearme Ernährung, und dies ohne signifikante Veränderung des Körpergewichts.^{165,172} Nebst noch ungeklärten Einflüssen von verschiedenen Ernährungsweisen scheinen anfällige Personen aber auch andere körpereigene Strategien

zur Bewältigung des chronischen Kalorienüberschusses zu benutzen als weniger anfällige: Die körpereigenen Beta-Zellen und ihre Insulinproduktion können den Kalorienüberschuss nur ungenügend kompensieren, die Glukagonfreisetzung in den Alpha-Zellen wird ungenügend gebremst, was zu einer anhaltenden Glukoseproduktion in der Leber führt, und die Inkretinreaktion im Darm, welche ein Signal zur Insulinfreisetzung ist, ist reduziert. Die Kalorienüberschüsse werden weniger im subkutanen Fettgewebe, sondern im viszeralen Fettgewebe und direkt in den Organen und Muskeln abgelagert. Die Organe und Muskeln sind übersättigt und reagieren mit zunehmender Insulinresistenz.^{44,102,164,165,173-189} Unter anderem wird bei Übergewicht das Adipokin Retinol Binding Protein 4 (RBP-4) in den Adipocyten überproduziert, was offenbar zu einer verstärkten Insulinresistenz führt,^{190,191} und im Muskel- und Fettgewebe wird das Glukosetransportprotein Typ 4 (GLUT-4) herabreguliert. Durch den beeinträchtigten Metabolismus (z.B. Überproduktion des entzündungsfördernden RBP-4) kommt es zu Entzündungsreaktionen im Fettgewebe und fortlaufenden Schädigungen der betroffenen Organe und Muskeln. Wegen anhaltendem Beta-Zell-Stress bei der dauernden Insulinproduktion führen bereits kleinere Beta-Zell-Mängel zu substanziellen Defekten und bei fortschreitendem Diabetes mit Hyperglykämie kommt es vermutlich auch aufgrund einer zunehmenden Gluco- und Lipotoxizität zu einer zusätzlichen Schädigung und schliesslich dem Absterben von Beta-Zellen.^{44,102,164,173-189,192,193} Bemerkenswert ist, dass jegliche berufliche oder freizeithliche physische Aktivität auch ohne eine substanzielle Gewichtsreduktion die Insulinsensitivität verbessert und somit das Diabetesrisiko nicht nur über die gesteigerte Kalorienverbrennung reduziert wird.^{165,194-198} Dabei scheint nicht einfach die Intensität der physischen Aktivität wichtig, sondern auch die allgemeine Verringerung der bewegungsarmen, z.B. sitzenden oder liegenden Zeitdauer.^{165,199-206}

Das Auftreten, die Geschwindigkeit und der Verlauf der Krankheit hängen wohl nebst den Lebensstil-Faktoren Überernährung und Bewegungsmangel^{102,165,207-212} auch massgeblich von genetischen und erworbenen Faktoren, der neurohormonalen Gewichtskontrolle vor allem im Gehirn und von Umweltfaktoren über das ganze Leben zusammen.^{18,40,44,102,165} Das heterogene Bild von Diabetes mellitus Typ 2 spricht für eine komplexe Interaktion zwischen all diesen Faktoren. Verschiedene Gene wurden bereits identifiziert, welche die Anfälligkeit für einen Diabetes mellitus Typ 2 verstärken und mit der Umwelt schon im Mutterleib, in der frühen Kindheit und auch im späteren Leben interagieren.^{44,164,213-219} Derzeit sind mehr als 40 mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziierte Genloci bekannt, wobei viele davon mit eingeschränkter Beta-Zell-Funktion in Verbindung stehen.^{44,215,217,220-224} Dementsprechend spielen die Erblichkeit beim Diabetes mellitus Typ 2 und vor allem auch eine polygene Veranlagung inkl. seltenerer Genvariationen und Mutationen eine erhebliche Rolle.^{44,102,215,225-234} Starke epidemiologische und experimentelle Evidenz deutet auch auf wichtige epigenetische Effekte auf die fötale und neonatale Prägung hin. Diese Prägung mit ihren Auswirkungen auf Erkrankungen später im Leben ist ein Bereich, der allgemein intensiv erforscht wird.^{44,214,235} In Bezug auf Diabetes weisen Tierstudien klar auf

eine frühkindliche Programmierung der neurohormonalen Gewichtskontrolle und der Entwicklung der Inselzellen im Pankreas hin.^{44,236-238} Die neurohormonale Gewichtskontrolle besteht aus einem komplexen Netzwerk, bei dem zentrale Signale (z.B. kognitive, visuelle, olfaktorische Reize von Hirnstamm und Hirnrinde) und periphere Signale im Zusammenhang mit Energiespeichern (z.B. Leptin vom Fettgewebe), Hunger (z.B. Ghrelin vom Magen) und Sättigung (z.B. Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Insulin, Nährstoffsättigung von Darm und Pankreas) im Hypothalamus und anderen Teilen des zentralen Nervensystems verarbeitet werden.²³⁹⁻²⁴¹ Bei frühzeitig überfütterten Ratten wurde zum Beispiel eine epigenetische Beeinflussung des appetitzügelnden Prohormons Proopiomelanocortin (POMC) festgestellt.²³⁷ Bei Menschen wurden intrauterine Wachstumseinschränkungen mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht^{44,229,238,242,243} und auch ein mütterlicher Diabetes während der Schwangerschaft scheint zu einem erhöhten Diabetesrisiko beim Kind zu führen.^{44,216,244-248} Eine Arbeitshypothese geht auch davon aus, dass der Fettgewebe-Phänotyp (unter anderem das Verhältnis von subkutanem zu viszeralen Fettgewebe und die Fettzellendifferenzierung) durch frühkindliche Umwelteinflüsse beeinflusst wird.⁴⁴ Eine Studie fand auch, dass ein Vitamin-B12-Defizit bei reichlich mit Folsäure versetzten werdenden Müttern das Adipositas- und Insulinresistenz-Risiko beim Kind schon in der Schwangerschaft erhöht.²⁴⁹ Im Gegensatz dazu scheint Stillen das Diabetes-mellitus-Typ-2-Risiko in den ersten 20 Lebensjahren zu reduzieren.²⁵⁰ Infektionen werden momentan nicht als direkt ursächliche Faktoren für einen Diabetes mellitus Typ 2 erachtet, wenngleich chronische Infektionen und damit einhergehende niedriggradige Entzündungen im ganzen Körper wohl zu einer Insulinresistenz beitragen können.¹⁶⁵ Zum Beispiel kann eine Hepatitis C zu einer zunehmenden Leberschädigung mit Insulinresistenz führen^{251,252} und eine Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* kann über eine systemische Entzündung zu einer Beta-Zell-Fehlfunktion führen.²⁵³

Bei den längerfristigen umwelt- und lebensstilbedingten Risikofaktoren stellt die sich verändernde Ernährung – typischerweise von unverarbeiteten, energiearmen, ballaststoffreichen zu verarbeiteten, energie-, zucker- und (tier)fettreichen Nahrungsmitteln – zweifelsohne ein Hauptgrund für die zunehmende Überernährung dar.^{44,102,213,214,254-256} Sich wandelnde Ernährungsmöglichkeiten und -gewohnheiten können auch zu Nährstoffungleichgewichten führen (z.B. Vitamin-D- und -B12-Mangel, erhöhte Eisenverfügbarkeit), welche wiederum die Diabetes-mellitus-Typ-2-Pathogenese beeinflussen können.^{249,257,258} Sowohl im frühkindlichen Stadium (z.B. Art der Geburt (vaginale Geburt vs. Kaiserschnitt und Ernährung) als auch später im Leben (z.B. Einnahme von Antibiotika, sonstige Medikamente und ebenfalls Ernährung) ist die Darmflora kontinuierlich unterschiedlichen Einflüssen ausgesetzt und die Auswirkungen davon und ein möglicher Nutzen von Probiotika wird ebenfalls untersucht.^{44,102,259} Wie schon beim Diabetes mellitus Typ 1 erwähnt, fasste ein Ende 2018 publizierter Review die möglichen Mechanismen von der Ernährung zu Darmflora und -immunität, Darmdurchlässigkeit, Darminfektionen und -erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Diabetes mellitus

zusammen.⁵⁸ Zudem trägt der westlich-moderne Lebensstil zusammen mit dem technologischen Wandel zu einem bewegungsarmen Lebensstil (z.B. verändertes Mobilitäts-, Arbeits-, und Freizeitverhalten) und dadurch zu Übergewicht, Adipositas und letztlich Diabetes mellitus Typ 2 bei.^{44,102,213,260} Verschiedene Studien fanden Hinweise, dass Luftverschmutzung zum einen den Krankheitsverlauf von Diabetikerinnen und Diabetikern verschlechtert²⁶¹⁻²⁶⁵, und zum anderen via komplexe Interaktionen mit diversen Körperfunktionen (z.B. Endothelfunktion, sympathisches Nervensystem, Immunsystem, Insulin- und Glukosemetabolismus) auch das Risiko, überhaupt an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken erhöht.^{165,261,266-272} Ebenso erhöht aktives und passives Rauchen nicht nur das Risiko von direkten Folgekrankheiten/Komplikationen,^{44,273} sondern erhöht auch das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.^{165,274-278} Eine gestörte Schlafqualität und -quantität (unter anderem Auswirkungen auf den Hormonhaushalt, z.B. Melatoninmangel) wurde ebenfalls mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert, wobei bei der Schlafquantität eine U-förmige Risikofunktion zu bestehen scheint mit einem Minimum bei 7-8 Stunden pro Tag.^{165,279-287} Vermutlich aufgrund der schwierigen Messbarkeit von Stress variieren die Studienergebnisse zu einem Zusammenhang zwischen Stress und Diabetes.^{165,288-292} Eine 2013 publizierte schwedische Studie über einen Zeitraum von 35 Jahren fand aber einen signifikanten Zusammenhang zwischen subjektiv wahrgenommenem Stress und Diabetes.^{165,293} und eine Studie zu Burn-Out und Diabetes stützt dieses Ergebnis zusätzlich.^{165,294} Ebenfalls in Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen sind die relativ konsistenten Befunde eines erhöhten Diabetesrisiko bei Personen mit Depressionen und Angststörungen, wobei es sich dabei wohl auch um einen wechselseitige Beziehung handelt.^{165,291,295-301} Stress, Depressionen, Burn-Out und Angststörungen können sich nicht nur direkt negativ auf den Metabolismus auswirken, sondern auch über ungesunde Ernährung, Schlafprobleme, zunehmendes Rauchen und Alkoholkonsum zusätzlich gesundheitsschädigende Effekte mit sich bringen.³⁰² Stress und eine verminderte Schlafqualität und -quantität ist zudem auch ein möglicher Wirkmechanismus bei Lärmexposition als weiterem Umweltrisikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2.^{165,272,303-306} Schliesslich ist in der Literatur ein inverser Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und Diabetes mellitus Typ 2 dokumentiert. Dieser soll offenbar für High-, Middle- und Low-Income Countries, insbesondere wenn letztere nicht ganz am Anfang der epidemiologischen Transition stehen, und unabhängig von der Definition und Messung des sozioökonomischen Status als Bildung, Beruf/Tätigkeit und/oder Einkommen gelten.^{165,307-311} Dabei beeinflusst der sozioökonomische Status das Diabetesrisiko wohl vor allem über eine Beeinflussung der bereits genannten Risikofaktoren.^{165,302,310,311}

Im Unterschied zum Diabetes mellitus Typ 1 treten beim Typ 2 in der Regel lange Zeit kaum Anzeichen und Symptome auf. Erst wenn infolge der zunehmenden Insulinresistenz und des relativen Insulinmangels der Blutzuckerspiegel nicht mehr kontrolliert werden kann, manifestiert sich ein Diabetes mellitus Typ 2 allmählich. Da es sich aber zumeist immer noch um einen relati-

ven Insulinmangel handelt und nicht wie beim Typ 1 um einen absoluten Insulinmangel, ist die Symptomatik beim Typ 2 im Vergleich zum Typ 1 deutlich weniger ausgeprägt und umfasst lediglich allgemeine und unspezifische Zeichen wie Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Dementsprechend wird eine Typ-2-Erkrankung häufig erst aufgrund von weiteren Komplikationen erkannt und auch von den Patientinnen und Patienten ernst genommen.^{102,312} Als Konsequenz ist die Unterdiagnose vor allem beim Diabetes mellitus Typ 2 ein grosses Problem, wie Untersuchungen in verschiedenen Ländern zeigen.^{18,313,314}

4.2.3 Komplikationen

Akutkomplikationen ergeben sich auch beim Diabetes mellitus Typ 2 insbesondere durch schwere Überzuckerung (Hyperglykämie) oder Unterzuckerung (Hypoglykämie).⁴²⁻⁴⁴ Da es sich beim Typ 2 vor allem um einen relativen Insulinmangel handelt, wobei Insulin stets in der Zirkulation vorhanden ist, und es erst bei weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf auch zu einem absoluten Insulinmangel kommen kann, ist eine Ketoazidose oder gar ein ketoazedotisches Koma zwar nicht ausgeschlossen, aber viel seltener als beim Typ 1.⁹³ Dafür ist eine hyperosmolare, hyperglykämische Entgleisung bis hin zu einem lebensbedrohlichen hyperosmolaren Koma beim Typ 2 wesentlich häufiger als beim Typ 1.⁹³ Beim Typ 2 wird die sich über mehrere Tage oder auch Wochen anbahnende hyperosmolare, hyperglykämische Entgleisung unter anderem wegen den deutlich weniger ausgeprägten und unspezifischen Anzeichen und Symptome weniger bemerkt, während beim Typ 1 die durch den absoluten Insulinmangel verursachte Hyperglykämie eher direkt zu einer Ketoazidose führt.⁹³ Im Gegensatz zu den hyperglykämischen Akutkomplikationen gibt es bei den hypoglykämischen Akutkomplikationen weniger Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 betreffend Auslöser, Häufigkeit und Manifestationen. Gemäss einer aktuellen Beobachtungsstudie aus England scheint eine schwere hypoglykämische Entgleisung insbesondere beim Diabetes mellitus Typ 2 mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in den folgenden 12 Monaten assoziiert zu sein.^{102,315}

Wie verschiedentlich erwähnt, sind wegen der verschiedenen Ursachen und der Pathophysiologie die Akutkomplikationen seltener und die chronischen Komplikationen häufiger beim Diabetes mellitus Typ 2 als beim Diabetes mellitus Typ 1. Grundsätzlich entstehen die chronischen Komplikationen beim Diabetes mellitus Typ 2 aber gleich wie bei Typ 1 durch länger anhaltende Störungen bei den Insulin- und Blutzuckerwerten (vor allem Hyper-, aber auch Hypoglykämie), welche insbesondere zu Schädigung der grossen (Makroangiopathie) und kleinen (Mikroangiopathie) Blutgefässe und letztlich zu weiteren Zell- und Gewebeschädigungen führen.^{42-44,102} Dementsprechend sind auch die chronischen Komplikationen – abgesehen von ihrer Häufigkeit – im Grossen und Ganzen dieselben (siehe auch Kapitel 4.1.3.). Dabei ist die genaue Pathogenese, wie auch schon gesagt, bei verschiedenen

chronischen Diabetes-Komplikationen derzeit noch nicht restlos geklärt.^{42,312,316}

Wohl nicht direkt mit Makro- und Mikroangiopathien in Verbindung stehen gewisse Leberkomplikationen. Die Leber spielt generell eine wichtige Rolle im Zucker- und Fetthaushalt und die Wechselwirkungen zwischen Diabetes und Leberkomplikationen sind dementsprechend komplex und das derzeitige Verständnis unvollständig. Die sogenannte nichtalkoholische Fettlebererkrankung (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); definiert als nicht durch übermässigen Alkoholkonsum verursachten übermässigen Fettgehalt in der Leber (>5% des Lebergewichtes; vor allem in Form von Triglyceriden)) wird ebenso wie der Diabetes mellitus Typ 2 hauptsächlich durch starkes Übergewicht und Insulinresistenz geprägt. Bei einer Entzündung kann aus einer NAFLD eine nichtalkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis (NASH)), eine Leberzirrhose und letztlich ein hepatozelluläres Karzinom entstehen. Wie die NAFLD und Diabetes mellitus Typ 2 aber zueinander in Beziehung stehen (Ursache, Wirkung oder auch nur gemeinsames Auftreten?) wird momentan debattiert.³¹⁷⁻³²⁰ Eine ähnliche Situation besteht in Bezug auf Diabetes mellitus und dem polyzystischen Ovarialsyndrom bei Frauen. Ein gestörter Insulinhaushalt kann zu einer übermässigen Androgenproduktion, einem gestörten Menstruationszyklus, chronischer Anovulation und letztlich unter anderem zu Unfruchtbarkeit führen. Dies scheint insbesondere bei dem für Diabetes mellitus Typ 2 typischen Hyperinsulinismus möglich und weniger wahrscheinlich bei exogener Insulinverabreichung aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 1. Wie bei den Leberkomplikationen sind die wechselseitigen Beziehungen (Ursache, Wirkung oder auch nur gemeinsames Auftreten?) derzeit nicht eindeutig geklärt.³²¹⁻³²³ Allgemein anerkannt wird, dass Diabetiker auch ein erhöhtes Krebsrisiko aufweisen, wobei diverse Krebsarten diskutiert werden.^{161,320} Gemäss einem 2015 publizierten systematischen Review mit Meta-Analyse von bis dahin veröffentlichten systematischen Reviews und Meta-Analysen gilt ein erhöhtes Inzidenzrisiko bei Typ-2-Diabetikern insbesondere für Brustkrebs, intrahepatisches Cholangiokarzinom, kolorektales Karzinom und Endometriumkarzinom als gesichert.³²⁰ Schliesslich ist auch bei Diabetes des Typs 2 die frühzeitige Mortalität deutlich erhöht.^{102,324,325}

4.3 Andere spezifische Typen des Diabetes mellitus

Gemäss dem Mandat fokussiert diese Arbeit auf Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (siehe Kapitel 1.1.). Dabei ist zu beachten, dass der weitaus grösste Teil der Diabetiker an Typ 1 oder 2 leidet, wobei Typ 2 deutlich überwiegt.^{40,41} Daneben gibt es verschiedene Sonderbegriffe und auch seltene Sonderformen des Diabetes (z.B. ICD-10 Codes E12-E14, O24, P70).^{40,41,45} Die Sonderformen werden vor allem aufgrund ihrer Pathophysiologie typologisiert und manchmal auch inoffiziell und vage als Typ 3 bezeichnet. Im Folgenden werden die wichtigsten zusätzlichen Begriffe und Sonderformen der Vollständigkeit halber und zur besseren Übersichtlichkeit kurz und stichwortartig zusammengefasst.

- Latent Autoimmune Diabetes with onset in Adults (LADA): Diese Form entspricht weitestgehend dem Diabetes mellitus Typ 1.^{41,102} Wie der englische Name andeutet, handelt sich dabei um einen autoimmun verursachten Diabetes, welche sich aber im Unterschied zum klassischen Typ 1 erst im höheren Erwachsenenalter entwickelt, dann aber auch relativ schnell (häufig innerhalb von 6 Monaten) nicht mehr auf orale Medikamente reagiert und insulinpflichtig wird.^{102,326,327} Der Mangel an diagnostischen Kriterien und eindeutigen Unterscheidungsmerkmalen ausser dem Alter des Krankheitsbeginns im Vergleich zum klassischen Typ 1 haben den Enthusiasmus für eine eigenständige LADA Klassifizierung allerdings gebremst.^{42,328}
- Durch monogenetische Defekte der Pankreas oder Beta-Zellfunktion verursachten Diabetes Typen: Hier ist besonders der sogenannte Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) zu erwähnen. Der MODY wird durch Genmutationen verursacht und ist vererbbar,^{40,41,329} weshalb eine ausgeprägte Familiengeschichte mit Diabetes bei der Anamnese ein wichtiger Hinweis ist.¹⁰² Durch die Genmutationen wird die Pankreasdifferenzierung und/oder die Insulinsekretion gestört. Da sich der MODY bei Kindern und Jugendlichen ohne Übergewicht, Bewegungsmangel oder Fehlernährung manifestiert, ähnelt er dem klassischen Diabetes mellitus Typ 1.³²⁹ Im Gegensatz zum klassischen Typ 1 ist der MODY aber nicht autoimmunvermittelt, weshalb sich in der Regel keine Autoantikörper finden.^{42,329} Dafür zeigen Gentests bei häufig involvierten Genen (z.B. HNF-1 α , HNF-4 α und GCK) auffällige Mutationen.^{102,330} Im weiteren Verlauf ähnelt der MODY dann eher dem klassischen Diabetes mellitus Typ 2 mit einem schleichenden Beginn, milder Hyperglykämie und geringer Neigung zur Ketoazidose.^{102,329} Allerdings kommt es beim MODY aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie typischerweise zu keiner Insulinresistenz, weshalb Patienten sehr gut auf orale Antidiabetika oder geringe Insulindosen ansprechen.³²⁹
- Schwangerschaftsdiabetes: Bei Schwangerschaftsdiabetes handelt es sich um einen erhöhten Blutzuckerspiegel während der Schwangerschaft bei der Mutter. Ein Schwangerschaftsdiabetes kann entweder schon vor Beginn der Schwangerschaft existiert haben – diagnostiziert oder undiagnostiziert – oder während der Schwangerschaft erstmals auftreten.^{41,44,331} Ein neu auftretender erhöhter Blutzuckerspiegel wird durch die Stoffwechsellumstellungen durch die Schwangerschaft ausgelöst und verschwindet häufig nach der Geburt wieder von allein.⁴⁰ Ein Schwangerschaftsdiabetes kann durch eine Ernährungsumstellung, mehr Bewegung und – da die Einnahme oraler Antidiabetika z.T. nicht zugelassen ist – letztlich auch eine Insulinverabreichung kontrolliert werden. Ein Schwangerschaftsdiabetes kann sich negativ auf die Schwangerschaft (Fehlgeburt) und das Kind auswirken (z.B. vergrösserte, aber unreife innere Organe und erhöhtes Geburtsgewicht (Makrosomie), Neigung zu Hypoglykämie nach Abnabelung, erhöhte Kindersterblichkeit, erhöhtes Diabetesrisiko im späteren Leben). Deshalb ist eine möglichst frühzeitige Diagnose wichtig.^{44,332-338} Unter anderem auch wegen gemeinsamen Risikofaktoren (Übergewicht, Bewegungsmangel, Familiengeschichte) haben Mütter mit einem neu auftretenden Schwangerschaftsdiabetes auch ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.^{18,44,339-343} Studien fanden, dass Lifestyle-Interventionen (unter anderem Beratung, gesündere Ernährung, mehr Bewegung) zur Typ-2-Diabetes-Prävention beitragen können bei Müttern mit einem Schwangerschaftsdiabetes in der Vergangenheit, insbesondere wenn die Interventionen frühzeitig (in den ersten sechs Monaten nach der Geburt) initiiert werden.³⁴⁴⁻³⁴⁶ Zudem empfehlen verschiedene Richtlinien (z.B. ³⁴⁷) einen Diabetes-Test postpartum und danach lebenslang mindestens alle drei Jahre bei Müttern mit vorherigem Schwangerschaftsdiabetes durchzuführen. Aber in der Realität werden solche Tests häufig nicht durchgeführt.^{344,348-351} Interessanterweise ist ein Schwangerschaftsdiabetes auch ein guter Prädiktor für eine zukünftige Diabeteserkrankung des Vaters.³⁵²⁻³⁵⁵ Da somit Mutter, Kind und Vater ein erhöhtes Diabetesrisiko aufweisen, scheint ein Schwangerschaftsdiabetes eine gute Interventionsgelegenheit zu sein zur Prävention einer späteren Typ-2-Diabeteserkrankung und dies nicht nur bei Frauen, sondern bei der ganzen Familie und wohl auch unabhängig von der Schwere des ursprünglichen Schwangerschaftsdiabetes.^{344,349,352,356,357} Weitere Studienergebnisse zur Untermauerung der noch relativ geringen Datenlage und allenfalls zur Ausarbeitung einer optimalen Interventionsstrategie sind allerdings nötig.^{344-346,348-352,356-358} Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist schliesslich noch, dass im Zuge der zunehmenden Adipositas- und Diabetes-mellitus-Typ-2-Prävalenzen auch die Diagnosen von Schwangerschaftsdiabetes zugenommen haben.^{44,332,341}
- Durch genetische Defekte der Insulinwirkung verursachte Diabetes-Typen (z.B. wegen Leprechaunismus/Donohue Syndrom).^{40,41}
- Durch Erkrankung oder Zerstörung der Pankreas verursachte Diabetes-Typen (z.B. wegen Pankreatitis, zystischer Fibrose, Neoplasie, Trauma).^{40,41}
- Durch hormonelle Störungen aufgrund von sonstigen Endokrinopathien verursachte Diabetes-Typen (z.B. wegen Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose), Cushing Syndrom).^{40,41}
- Durch Medikamente oder Chemikalien verursachte Diabetes-Typen (z.B. wegen Schilddrüsenhormonen, Antipsychotika, antiretrovirale Therapien, Drogen, Pestizide, synthetische Weichmacher, Gifte).^{40,41,359,360}
- Andere seltene immunvermittelte oder genetisch (mit-)verursachte Formen des Diabetes.^{40,41}

5 Diagnostik

Die Diabetesdiagnostik basiert vor allem auf Bluttests (Kapitel 5.1). Daneben können Urintests (Kapitel 5.2), zunehmend Gentests (Kapitel 5.3) und auf Kombinationen von anamnestischen Fragen und klinischen Indikatoren beruhende Screening-Tools (Kapitel 5.4) zur Anamnese und Identifizierung von Risikopersonen beigezogen werden. Urintests und Screening-Tools können wichtige Hinweise geben, sind aber nicht zur direkten Diabetesdiagnose anerkannt. Für Vollblut- oder Kapillarblut-Messungen müssen verschiedene Grenzwerte berücksichtigt werden.

Die aktuellen, testspezifischen und im Folgenden angegebenen Blutzuckergrenzwerte wurden aufgrund des ansteigenden Risikos für mikrovaskuläre Komplikationen – wie zum Beispiel die diabetische Retinopathie – definiert. Allerdings steigt das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen – wie zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall – schon bei deutlich tieferen Grenzwerten. Dementsprechend würden optimalerweise für Komplikations- und Mortalitätsabschätzungen wie in der vorliegenden Arbeit die vollständigen Blutzucker-Verteilungen einer Bevölkerung beachtet und mit der theoretischen Blutzucker-Verteilung, welche die Gesundheitsrisiken minimiert, in Bezug gesetzt.^{18,34,36,44,113,168,361,362}

Bei verschiedenen Tests werden zudem zwischen komplett unauffälligen und einen Diabetes bestätigenden Testwerten auch Grenzwerte für sogenannte prädiabetische Zustände als diagnostische Zwischenkategorie definiert. Diese prädiabetischen Zwischenkategorien wurden aufgrund des Vorhersagewertes für die Entwicklung eines späteren Diabetes festgelegt, woher auch die Bezeichnung stammt.^{18,31,34,36,40} Diese Klassifikation mit prädiabetischen Zwischenkategorien wurde aber auch als problematisch kritisiert, da sie je nach Messwert eine komplette Risikolosigkeit respektive eine automatische Progression zu Diabetes impliziert.³⁹ Zudem stellt das Diabetesrisiko eher ein Kontinuum dar, was das Festlegen von Grenzwerten im Allgemeinen problematisch macht.³⁹

Die im Folgenden aufgeführten aktuellen Standards zur Diabetesdiagnostik stimmen mit den Richtlinien der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED),³⁶³ der WHO,¹⁸ der International Diabetes Federation (IDF),³⁶⁴ sowie der internationalen Literatur (z.B. ^{41,347}) überein und werden zur besseren Übersichtlichkeit auch in Tabelle 5.1. zusammengefasst dargestellt. Dabei ist auch beachtenswert, dass bei einem auffälligen Testergebnis immer mindestens ein Zweit-/Bestätigungstest empfohlen wird.^{36,39-41,44}

5.1 Bluttests

5.1.1 Nüchternblutzuckertest

Um den Nüchternblutzucker zu testen, wird der Glukosegehalt im venösen Blutplasma gemessen. Die Testperson sollte dabei nüchtern sein, d.h. mindestens während den 8 Stunden vor dem Test keine Kalorien zu sich genommen haben. Personen mit Nüchternblutzuckerwerten von ≥ 7.0 mmol/L (126mg/dl) gelten als Diabetiker. Des weiteren gilt für die prädiabetische Zwischenkategorie der beeinträchtigten Nüchternglukose ein Wert von 6.1 mmol/L (110mg/dl) bis unter 7.0 mmol/L (125mg/dl), wobei die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, die Deutsche Diabetes Gesellschaft und auch die American Diabetes Association den unteren Grenzwert sogar schon bei 5.6 mmol/L (100mg/dl) ansetzen (siehe Tabelle 5.1.).^{18,34,36,38-41,347}

Vorteil des Nüchternblutzuckertests sind seine vergleichbare Einfachheit und der entsprechend tiefe Ressourcenaufwand. Nachteile sind die 8-stündige Fastenzeit, welche eingehalten werden muss und die teilweisen erheblichen Schwankungen während und zwischen den Tagen. Zudem kann es aufgrund einer in-vitro Glykolyse zu falsch tiefen Messwerten kommen, wenn die Glukosemessung resp. Weiterverarbeitung der Blutprobe (z.B. Plasmaseparation, Zusatz von Glykolysehemmstoffe, Kühlung) nicht zeitnah nach der Blutentnahme erfolgt.^{18,34,36,38,39,41,365-368}

5.1.2 Orale Glukosetoleranztest (oGTT)

Um die Glukosetoleranz zu testen kann ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT; auch „Zuckerbelastungstest“) durchgeführt werden. Dabei nimmt die wiederum nüchterne Testperson 75g in Wasser gelöste Glukose zu sich und anschliessend wird über Messungen des Glukosegehalts im venösen Blutplasma die Blutzuckerregulationsfähigkeit des Körpers beobachtet. Je nach Nüchternblutzuckerwert, Anstieg, Höchstwert und Abfall können verschiedene diagnostische Aussagen gemacht werden. Bei einem Messwert nach 2 Stunden von ≥ 11.1 mmol/L (200mg/dl) Glukose im Blutplasma wird ein Diabetes diagnostiziert. Des weiteren deuten 2-Stunden-Werte von 7.8 mmol/L (140mg/dl) ≤ 11.1 mmol/L (200mg/dl) wiederum auf die prädiabetische Zwischenkategorie der beeinträchtigten Glukosetoleranz hin (siehe Tabelle 5.1.).^{18,34,36,38-41}

Die Vor- und Nachteile des oGTT sind ähnlich wie beim Nüchternblutzuckertests, wobei der oGTT natürlich etwas ressourcen- und zeitaufwendiger ist. Dafür fallen beim oGTT Verzerrungen aufgrund einer Nichtbefolgung der Fastenperiode etwas weniger ins Gewicht und durch mehrmaliges Messen können – wie oben erwähnt – auch gewisse zusätzliche diagnostische Anhaltspunkte gewonnen werden (z.B. deutet ein verzögerter Rückgang der Glukosewerte entweder eine Insulinresistenz oder eine reduzierte Insulinsekretionsfähigkeit an). Obschon die Grenzwerte für den Nüchternblutzuckertest und den oGTT basierend auf dem ansteigenden Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen festgelegt wurden, ergeben sie bei der Diagnose von Diabetes nicht exakt kongruente Befunde – d.h. eine mit dem einen Test als Diabetiker diagnostizierte Person muss nicht immer zwingend auch beim anderen Test für positiv befunden werden. Dies ist aber insofern nicht verwunderlich und auch kein Problem, da die Tests leicht unterschiedliche Aspekte des Zuckerstoffwechsels messen, aber beide auf eine Störung hinweisen.^{18,34,36,38,39}

5.1.3 Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c) Test

Bei glykiertem (=„verzuckertem“) Hämoglobin (HbA1c) handelt es sich um mit Glukose verbundenes Hämoglobin. Entsprechend der über einige Stunden anhaltenden Glukosekonzentration im Blut entsteht das irreversible HbA1c. Der Anteil HbA1c am gesamten Hämoglobin bildet kurzfristige Blutzuckerspitzen kaum ab. Es ist ein Langzeit-Blutzuckerindikator, der den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 6 bis 10 Wochen widerspiegelt. Für die Diabetesdiagnose gilt ein Grenzwert von $\geq 6.5\%$ ^{18,36,39-41,363}. Während die WHO und einige andere Kommissionen keinen prädiabetischen Grenzwert vorgeben,^{18,39} empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, die Deutsche Diabetes-Gesellschaft wie auch die American Diabetes Association Werte von 5.7-6.4% zur Diagnose Prädiabetes (siehe Tabelle 5.1.).^{40,41,363}

Die HbA1c-Messung wurde ursprünglich vor allem als Monitoring-Wert bei bereits diagnostiziertem Diabetes verwendet.^{34,36,39,40} Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis, dass ein Langzeit-Blutzuckerindikator das Krankheitsgeschehen von Diabetes besser abbildet als einzelne, punktuelle Nüchternblutzuckertests und orale Glukosetoleranztests, gilt der HbA1c-Test aktuell als die optimale Methode für die Blutzuckerspiegelüberwachung und wichtige diagnostische Methode.^{18,39,40,102,363} Studien in den letzten Jahren haben gezeigt, dass der HbA1c-Wert tatsächlich gleich gut oder sogar besser mit dem Risiko von Diabetes-Komplikationen korreliert als die anderen Blutzuckerwerte.^{34,39,40,102,363,369-371} Weitere Vorteile sind, dass zur Bestimmung dieses Langzeit-Blutzuckerindikators eine einmalige Blutentnahme reicht, ohne dass die Tageszeit eine Rolle spielt oder eine längere Nüchternheit oder Verfügbarkeit der Testperson notwendig ist, da die Werte im Tagesverlauf, von Tag zu Tag und auch bei sonstigen Effekten (unter anderem kurzzeitige Erkrankungen, Stress) bei derselben Person relativ stabil sind.^{36,39,40,102,363,372-375} Zudem bleiben die HbA1c-Werte auch nach

der Blutentnahme in der Blutprobe ohne weitere Massnahmen relativ stabil, was die Laboranalyse vereinfacht.^{39,40,363,376-379} Die HbA1c-Messung ist deshalb auch für die Diabeteserhebung in epidemiologischen Studien von Interesse. Nachteile der HbA1c-Diagnostik bestehen vor allem darin, dass sie labortechnisch anspruchsvoller und teurer ist.^{18,36,39,40} Zudem ist Vorsicht geboten bei gewissen Hämoglobin-Ausprägungen (z.B. HbC, HbE, HbF, HbS), Gesundheitszuständen und -umständen (z.B. extrem akuter, progressiver Diabetes mellitus Typ 1, Malaria, kürzliche Blutverluste oder Bluttransfusionen, Anämie, Schwangerschaft) und Medikationen (z.B. Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure, Vitamin E), da sie die HbA1c-Messwerte verfälschen können.^{36,39-41,102,363,380,381} Ebenfalls wird diskutiert, ob für verschiedene Altersgruppen^{41,102,363,381,382} oder Ethnien^{41,102,363,381,383,384} leicht unterschiedliche Grenzwerte berücksichtigt werden sollten, was aber aufgrund ungenügender Evidenz und möglicherweise nur geringen Differenzen derzeit nicht der Fall ist.^{39,41} Auch ergeben sich zwischen dem HbA1c-Test, dem Nüchternblutzuckertest und dem oGTT nicht exakt kongruente Befunde, was wiederum nicht verwunderlich ist, da die Tests leicht unterschiedliche Aspekte des Zuckerstoffwechsels messen, wobei aber alle Tests klar auf eine Störung des Zuckerstoffwechsels hinweisen.^{39,40,363,369}

5.1.4 Zufälliger Blutzuckertest bei hyperglykämischen Symptomen

Zusätzlich zu den oben genannten Tests und Testwerten werden auch Werte von ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dl) bei einem zufälligen Blutzuckertest bei gleichzeitigem Auftreten von hyperglykämischen Anzeichen und Symptomen als ausreichendes diagnostisches Kriterium für die Diabetes-Diagnosestellung erachtet (siehe Tabelle 5.1.).^{18,41,347,363,364}

Die Tabelle 5.1. basiert auf Angaben aus den Referenzen^{18,41,347,363,364}. Der vorliegenden Arbeit werden die Werte der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)³⁶³ zu Grunde gelegt.

T 5.1 Diagnostischer Blutzuckergrenzwerte für verschiedene Tests und von verschiedenen relevanten Institutionen.

Organisation	Test	Diabetes	Beeinträchtigte Nüchtern glukose	Beeinträchtigte Glukosetoleranz
SGED	NB	≥7.0 mmol/l	≥5.6 - <7.0 mmol/l	---
DDG		(= ≥126 mg/dl)	(= ≥100 - <126 mg/dl)	---
ADA	oGTT	≥11.1 mmol/l	---	≥7.8 - <11.1 mmol/l
		(= ≥200 mg/dl)	---	(= ≥140 - <200mg/dl)
	HbA1c	≥6.5%	≥5.7 - <6.5%	≥5.7 - <6.5%
	zB&S	≥11.1 mmol/l	---	---
		(= ≥200 mg/dl)	---	---
WHO	NB	≥7.0 mmol/l	≥6.1 - <7.0 mmol/l	---
IDF		(= ≥126 mg/dl)	(= ≥110 - <126 mg/dl)	---
	oGTT	≥11.1 mmol/l	---	≥7.8 - <11.1 mmol/l
		(= ≥200 mg/dl)	---	(= ≥140 - <200mg/dl)
	HbA1c	≥6.5%	---	---
	zB&S	≥11.1 mmol/l	---	---
		(= ≥200 mg/dl)	---	---

SGED, Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. DDG, Deutsche Diabetes-Gesellschaft. ADA, American Diabetes Association. WHO, World Health Organization. IDF, International Diabetes Federation. NB, Nüchternblutzuckertest. oGTT, oraler Glukosetoleranztest. HbA1c, glykiertes Hämoglobin A1c Test. zB&S, zufälliger Blutzuckertest mit hyperglykämischen Symptomen. mmol/l, Millimol pro Liter Plasmaglukose. mg/dl, Milligramm pro Deziliter Plasmaglukose. ---, nicht berücksichtigt oder relevant und deshalb auch kein Wert verfügbar.

Quelle: eigene Darstellung

5.1.5 C-Peptid- und Insulin-Messung

C-Peptid ist ein wichtiger Bestandteil des Proinsulins. Es wird bei der Umwandlung vom Proinsulin zum Insulin abgespalten und zusammen mit dem Insulin aus der Bauchspeicheldrüse ins Blut abgegeben. C-Peptid hat aber den labortechnischen Vorteil einer deutlich längeren Halbwertszeit als Insulin und ist somit einfacher zu messen. Dies ist vor allem bei nur noch sehr geringer und deshalb schwierig zu messender körpereigener Insulinproduktion wichtig. Tiefe C-Peptid-Werte im Blutplasma deuten auf eine geringe Insulinsekretion hin.^{40,385,386} Auffällig tiefe C-Peptid-Werte können ein wichtiger Anhaltspunkt sein für die Unterscheidung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus.^{102,386}

Daneben kann natürlich auch direkt der Insulinspiegel im Blut gemessen werden. Insulin ist labortechnisch schwieriger zu erfassen als das C-Peptid, da es eine geringere Stabilität und somit Halbwertszeit aufweist.³⁸⁵ Eben diese Insulin-Eigenschaft ermöglicht dafür bei der Insulin-Messung eine genaue Beobachtung von kurzzeitigen Extremwerten. Wie aber auch Tabelle 5.1. entnommen werden kann, werden C-Peptid- und Insulin-Messungen nicht zur direkten Diabetes-mellitus-Diagnose empfohlen und sollen vor allem eine (Differential-)Diagnose unterstützen.^{18,41,347,363,364}

5.1.6 Autoantikörper Test

Die Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ist oft schwierig und Fehldiagnosen/Verwechslungen relativ häufig.^{42,43,102,387,388} Nötig sind anspruchsvolle Labortests auf Autoantikörper, genetische Marker (siehe Kapitel 5.3.) und/oder der Pankreasfunktion, und kein einzelner Test ist in der Regel ausreichend für eine zweifelsfreie, korrekte Differenzierung.^{40,42,43,102} Da es beim klassischen Typ 1 zu einer autoimmunvermittelten, progressiven Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen in der Bauchspeicheldrüse kommt (siehe Kapitel 4.1.), können bei einer klaren Mehrheit – aber nicht allen – Typ-1-Diabetikerinnen und -Diabetikern entsprechende Autoantikörper nachgewiesen werden (z.B. Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA), Insulin-Autoantikörper (IAA), Insulinoma-Tyrosinphosphatase-IA-2-Antikörper (IA-2A), Zink-Transporter-8-Antikörper (ZnT8A), Tetraspanin-7).^{40,42,43,80-84} Autoantikörpertests haben aber nicht nur einen diagnostischen Wert bei bereits bestehendem Diabetes, sondern können auch bei der Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Diabetesrisiko nützlich sein.^{42,82,83} Die meisten Personen mit nur einem Autoantikörper entwickeln keinen Diabetes Typ 1, aber bei zwei und mehr Antikörpern steigt die Wahrscheinlichkeit massiv.^{43,389} Diese Erkenntnis hat auch zum Vorschlag der Bestimmung eines vom Blutzuckerspiegel unabhängigen präklinischen Stadiums von Diabetes mellitus Typ 1 geführt, welches durch die Präsenz von zwei oder mehr Autoantikörpern bei noch normalen Blutzuckerwerten definiert ist.^{43,390-392} Da zwischen dem

Auftreten von zwei oder mehr Autoantikörpern und ersten auffälligen Blutzuckerwerten mehrere Monate oder sogar Jahre liegen können, kann das Diagnostizieren eines solchen präklinischen Stadiums frühere Interventionen und Studien ermöglichen.^{43,392}

5.2 Urintests

5.2.1 Harnzuckertest

Harnzuckertests, z.B. mittels Urinteststreifen oder auch Urinanalysegeräten, werden nicht zur direkten individuellen Diabetesdiagnose empfohlen und ihr Nutzen z.B. für das Diabetes-Screening ist auch umstritten.^{18,393-395} Harnzuckertests haben vor allem eine sehr begrenzte Sensitivität und viele Fälle mit erhöhten, aber nicht extremen Blutzuckerwerten werden nicht korrekt erkannt.^{394,395} Im Durchschnitt ist die Zuckerresorption ab einem Blutzuckerspiegel von ca. 10 bis 11 mmol/l (\approx 180 mg/dl) in der Niere nicht mehr gewährleistet (Nierenschwelle) und es kommt zur Glukosurie. Durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel funktioniert auch die Wasserresorption nur noch eingeschränkt, was die in Kapitel 4 erwähnte Exsikkose, Polyurie und Polydipsie als wichtige Diabetes-Anzeichen erklärt. Da die Nierenschwellenwerte aber von Mensch zu Mensch relativ stark variieren und auch von anderen Konditionen beeinflusst werden (unter anderem akute Erkrankungen, Schwangerschaft), sind Harnzuckertests nicht zur individuellen Diabetesdiagnose empfohlen. Vor allem bei gut informierten, nicht insulinabhängigen Diabetikern, bei denen zudem die exakte Einhaltung eines bestimmten Blutzuckerwertes nicht unbedingt das oberste Ziel ist (z.B. ältere Patienten mit komplexen Mehrfacherkrankungen), werden Harnzuckertests jedoch für die Selbstüberwachung eingesetzt.³⁹⁶⁻⁴⁰⁰ Unter anderem aufgrund der auch von den Patienten wahrgenommenen Ungenauigkeit werden aber auch bei der Selbstüberwachung häufig Blutttests bevorzugt,³⁹⁸⁻⁴⁰⁰ zumal die Blutttestgeräte zur Selbstüberwachung auch laufend verbessert und in der Anwendung vereinfacht wurden. Ein 2015 publizierter Multi-Site Randomized Controlled Trial fand jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Blutzuckerkontrolle und sonstigen biomedizinischen und psychosozialen Ergebnissen zwischen Benutzern von Blutttests und Benutzern von Harnzuckertests zur Selbstüberwachung.⁴⁰⁰ Erwähnenswert bleibt, dass die Kosten für Urintests zur Selbstüberwachung zum Teil deutlich tiefer sind als die Kosten für präzisere Blutzuckertests.^{393,398,399}

5.2.2 Ketontest

Wie in der Pathophysiologie in Kapitel 4 beschrieben, führt der vor allem für Diabetes mellitus Typ 1 typische, anhaltende, absolute Insulinmangel zu einer übermässigen Abgabe an Fettsäuren ins Blut. Diese Fettsäuren werden in der Leber zu energiereichen Ketonkörpern umgebaut und ihre Konzentration kann im Blut und auch im Urin mittels Teststreifen oder Analysegeräten gemessen werden. Dies ist wichtig, um eine sich anbahnende oder bereits

vorhandene Ketoazidose zu erkennen und umgehend nötige Gegenmassnahmen einzuleiten; auch von den Betroffenen selbst.^{401,402} Ein solcher Ketonkörper ist Aceton, was auch den häufig von Dritten ebenfalls wahrgenommenen Acetongeruch im Atem erklärt.⁴⁰¹

5.3 Gentests

Gentests können vor allem bei der Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sehr hilfreich sein, da eine Differenzierung nur anhand der klinischen Manifestation und/oder der Autoantikörper schwierig ist.^{40,42,43,102,387,388} Basierend auf neun Einzelnukleotid-Polymorphismen wurde kürzlich ein genetischer Risikoscore entwickelt, der insbesondere bei jüngeren Erwachsenen (20-40-jährigen) helfen soll, Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zu unterscheiden.^{102,403} Zudem können Gentests den entscheidenden Hinweis liefern, um Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 vom sogenannten Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) zu unterscheiden (siehe Kapitel 4.3).^{102,330} Der klinische Nutzen genetischer Risikoscores für die Vorhersage eines inzidenten Typ-2-Diabetes – entweder allein oder als Teil von kombinierten Screening und Risikovorhersage Tools (siehe Kapitel 5.4.) – ist aktuell nicht erwiesen.⁴⁰⁴

5.4 Screening- und Risikovorhersage-Tools

Neben den präzisen diagnostischen Methoden zur direkten Blutzuckermessung wurden auch verschiedene Screening-Tools entwickelt zur Anamnese und Identifizierung von Risikopersonen d.h. Personen, bei denen ein erhöhtes Risiko besteht, bereits an Diabetes erkrankt zu sein oder in den kommenden Jahren daran zu erkranken. Diese Tools bestehen in der Regel aus einer Kombination von folgenden anamnestischen Fragen und klinischen Kennzahlen: Alter, Geschlecht, Geschichte von Schwangerschaftsdiabetes, Familiengeschichte mit Diabetes, körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Raucher/Nichtraucher, bestehende medikamentöse Behandlungen, Body Mass Index (BMI), Bauchumfang, und Verhältnis Bauch- zu Hüftumfang.^{18,41} Beispiele sind FINDRISK,⁴⁰⁵ AUSDRISK⁴⁰⁶ und Indian Diabetes Risk Score (IDRS).⁴⁰⁷ Ebenso wurden Risikovorhersage-Tools entwickelt, welche das Risiko für Folgeerkrankungen/Komplikationen abschätzen und nebst den zuvor genannten Determinanten zusätzlich unter anderem den Diabetes-Typ (Typ 1 oder Typ 2), Jahre seit der Diagnose, Ethnie, sozioökonomischen Status, Blutdruck, Cholesterinwerte und kardiovaskuläre Vorerkrankungen berücksichtigen.^{43,408,409} Beispiele für solche Risikovorhersage-Tools sind QDiabetes⁴⁰⁹ und QRISK3.⁴⁰⁸

6 Prävention und Kontrolle, Behandlung, Management

6.1 Prävention

Ein Screening von Personen mit Anzeichen für ein erhöhtes Diabetesrisiko kann bei der Prävention und allenfalls auch der (späteren) Kontrolle, der Behandlung und dem Management helfen.¹⁰² Ein Screening in der allgemeinen Bevölkerung wird jedoch derzeit nicht empfohlen, da gross angelegte randomisierte kontrollierte Studien keine zwingend besseren Ergebnisse bei der Vermeidung von Folgeerkrankungen/Komplikationen gefunden haben.^{102,410,411} Vielmehr wird empfohlen, ein opportunistisches Screening mittels Screening- und Risikovorhersage-Tools durchzuführen (siehe Kapitel 5.4.) und erst bei auffälligen Ergebnissen aufwändigere und präzisere diagnostische Tests (siehe Kapitel 5) anzuwenden.^{102,412}

6.1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Beim Diabetes mellitus Typ 1 sind derzeit wegen der ungeklärten Ursachen und Risikofaktoren umfassende, wirksame Präventionsmassnahmen nicht bekannt.^{18,42,43} Allerdings kommt ein systematischer Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2008 zum Schluss, dass ein hoher Vitamin-D-Spiegel, auch über Vitamin-D-Supplementation, das Erkrankungsrisiko beim Typ 1 zu senken scheint.⁶⁵ Die Review-Autoren erwähnen aber auch, dass diese Aussage lediglich auf Beobachtungsstudien basiert und keine weiterführenden, qualitativ genügenden, analytischen Studien identifiziert werden konnten.⁶⁵ Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und dem Vitamin-D-Haushalt wird aber auch von nachfolgenden Studien gestützt.^{51,413-415} Des Weiteren fanden zwei finnische Studien einen möglichen präventiven Effekt durch den Verzicht auf nicht-hydrolysierte oder Kuh-Insulin-haltige Babynahrung.^{42,53,54} Der 2018 publizierte TRIGR Randomized Trial konnte diesen vermuteten präventiven Effekt durch hydrolysierte Babynahrung jedoch nicht bestätigen.⁵⁶ Auch der Verzicht von Gluten-haltiger Nahrung bei Kindern unter 12 Monaten zeigte keinen präventiven Effekt.⁵⁵ Eine frühe, orale Insulintherapie bei Personen mit bereits mehreren Autoantikörpern aber noch keinem manifesten Diabetes mellitus Typ 1 hatte in der Allgemeinheit keine präventive Wirkung, aber bei Personen mit sehr hohen Insulin-Autoantikörper-Titern verzögerte sie die Progression zu einem Diabetes mellitus Typ 1 um bis zu 5 Jahre.^{416,417} Bei einer nasalen Insulintherapie konnte jedoch wiederum keinerlei Wirkung nachgewiesen werden.^{42,418} Ebenso fand eine Studie mit Nicotinamid keinerlei präventive Wirkung.^{42,419}

6.1.2 Diabetes mellitus Typ 2

Vor allem die lebensstilbedingten Risikofaktoren (siehe Kapitel 4.2.2.) stehen heute als mögliche Ansatzpunkte für Präventionsmassnahmen im Fokus. Dazu gehört zuallererst eine gesunde Ernährung mit wenig verarbeiteten, energie-, zucker- und (tier)fettreichen und dafür mehr unverarbeiteten, energiearmen, ballaststoffreichen, pflanzenbasierten und allenfalls präbiotischen Nahrungsmitteln – also z.B. das, was manchmal als sogenannte „Mittelmeer-Diät“ bezeichnet wird.^{18,102,165,172,273,420-442} Dabei sollte es nach neusten Erkenntnissen aber nicht nur um eine eingeschränkte Kalorienzufuhr zur Gewichtsreduktion gehen, sondern auch um einer veränderten Zusammensetzung der Ernährung.^{165,172} Pflanzliche, ballaststoffreiche Nahrungsmittel fördern eine gesunde Darmflora und beinhalten bestimmte Phytochemikalien, was allgemein und auch in den Beta-Zellen den Zellschutz stärkt, entzündungshemmend wirkt und, über eine gesteigerte Produktion kurzkettiger Fettsäuren, auch das Beta-Zell-Wachstum und die Beta-Zell-Funktion fördert.^{165,438-446} Verschiedene Phytochemikalien scheinen zudem im Körper ähnliche positive Effekte wie eine Kalorienrestriktion auszulösen (z.B. Resveratrol unter anderem in Weintrauben, Curcumin in Kurkuma, Garcinol in Früchten des Kokumbaums, Spermidin unter anderem in Weizenkeimen oder Sojabohnen).^{165,447-450} Auch eine genügende körperliche Aktivität beeinflusst das Risiko betreffend Diabetes mellitus Typ 2 günstig,^{18,102,273,421,423,425,428-432,451} und dies wiederum nicht nur über eine Gewichtsreduktion,^{165,194-206} sondern z.B. wohl auch über eine direkte, positive Beeinflussung der Beta-Zell-Funktion.^{165,452} Zusammen nützen eine gesunde Ernährung und körperliche Aktivität ganz grundsätzlich dem Erhalten eines gesunden Körpergewichts und der Diabetes-Prävention.^{102,165,428-432,453-458} In schweren Adipositasfällen kann aber auch ein bariatrischer Eingriff hilfreich sein. Solche operativen Eingriffe sind häufig effektiver in Bezug auf eine nachhaltige Gewichtsreduktion als z.B. medikamentöse Übergewichtsbehandlungen.^{18,102,165,459-467}

Nicht aktiv zu rauchen und die Vermeidung einer Passivrauch-Exposition senkt ebenfalls das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und bei ehemaligen Raucherinnen und Rauchern gleicht sich das Diabetesrisiko längerfristig (ca. eine Dekade nach dem Rauchstop) wieder dasjenige von Menschen an, die niemals geraucht haben.^{165,274-277} Allerdings sind die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Rauchen noch nicht vollständig verstanden. So fand zum Beispiel eine 2016 publizierte Studie in einer multi-ethnischen Kohorte keinen Zusammenhang zwischen

Rauchen und Diabetes mellitus Typ 2, was ein Indiz für komplexere Wirkmechanismen ist.^{165,468} Auch die Zusammenhänge bei einem Rauchstopp mit möglicher Gewichtszunahme und dem kurz- bis mittelfristigen Diabetesrisiko wird aktuell kontrovers diskutiert.⁴⁶⁹⁻⁴⁷² Mindestens 1 bis 2 Tassen Tee und insbesondere Flavanol-reicher Grüntee^{165,473-475} sowie koffeinhaltiger oder entkoffeinierter Kaffee^{165,476-482} wurden mit einem reduzierten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert. Währenddem der Tee wohl direkt den Blutzuckerhaushalt beeinflusst, scheint der Kaffee vor allem über eine positive Beeinflussung von Entzündungsreaktionen zu wirken.¹⁶⁵ Möglicherweise senkt auch ein moderater Alkoholkonsum (max. 1-2 Standardgläser pro Tag) das Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken.^{165,483-485} Daneben fand ein 2010 publizierter systematischer Review mit Metaanalyse eine Assoziation zwischen einem hohen Vitamin-D-Spiegel und einer geringeren Häufigkeit von Diabetes mellitus Typ 2.⁶⁴

Grundsätzlich wird heute eine umfassende Perspektive des „Life Course“ oder „Whole-of-Life“ propagiert.^{18,44,420-422} Deswegen wird ein gesunder Lebensstil gemäss den oben genannten Punkten bei werdenden Müttern bereits vor der Kindsgeburt und während den ersten Lebensjahren eines Kindes als kritisches Zeitfenster erachtet, da dann wichtige Verhaltensweisen und Gewohnheiten und auch essenzielle längerfristige physiologische Prägungen und Regelungen des gesamten Metabolismus und insbesondere auch des Energiehaushalts angelegt werden.^{18,44,420-422} Dabei wird das Stillen nicht nur zur Prävention beim Kind empfohlen.^{18,44,420-422} In zwei grossen Kohortenstudien wurden auch bei stillenden Müttern eine erniedrigte Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt.⁴⁸⁶ Die Laktation bedeutet eine substanzielle Stoffwechselbelastung, die mit einem erhöhten Energiebedarf und einer verbesserten Insulinsensitivität und Glukosetoleranz einhergeht, und offenbar unabhängig vom Körpergewicht auch längerfristig das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 senkt.⁴⁸⁶

6.1.3 Rahmenbedingungen auf übergeordneter Bevölkerungs- und Politikebene

Auf der übergeordneten Bevölkerungs- und Politikebene wird immer wieder die Wichtigkeit des Mitwirkens von sämtlichen Stakeholdern der verschiedensten Sektoren und Hierarchiestufen betont, was die Zielsetzung, Führerschaft, Verantwortlichkeit, Priorisierung, Koordination und Implementierung von Strategien und Programmen ebenso mit einschliesst wie die Fürsprache, die Zuweisung von Mitteln und der Kapazitätsaufbau.^{18,102} Es hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass keine singulären Aktivitäten eine wirksame Diabetesprävention gewährleisten können und dass es vielmehr sogenannte „Whole-of-Government“- oder „Whole-of-Society“-Ansätze braucht, die in den verschiedensten Bereichen die Prävention fördern (z.B. Gesundheitswesen, Gesetzgebung und Regulation, Finanzwesen und Fiskalpolitik, Handel, Landwirtschaft, Lebensmittelindustrie, Werbung, Bildung, Verkehrs-, Raum- und Stadtplanung etc.).^{18,44,102,273,421,424,487} Diese Ansätze helfen auch, eine soziale und bebaute Umwelt zu schaffen, welche die Diabetesprävention unterstützt (z.B. Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Gesundheits-

diensten; Grün-, Spiel- und Sportflächen; öffentliche Plätze; Langsamverkehrsinfrastruktur; Einkaufsmöglichkeiten und Gastronomieangebote mit gesunden Nahrungsmitteln; Schutz vor Lärm und Luftverschmutzung). Zusammen mit einer gut geplanten, designten und gebauten Wohn-, Geschäfts- und Verkehrsinfrastruktur wirken solche Orte auch ästhetisch, lebendig und angenehm und können dadurch soziale Aktivitäten, den sozialen Zusammenhalt, die Sicherheit und letztlich ein allgemein gesundheitsbewussteres Verhalten fördern.^{302,488-506} Da in der Regel in einkommensstarken Ländern wie der Schweiz ärmere, bildungsfernere Bevölkerungsschichten stärker von Diabetes mellitus Typ 2 und von Folgekrankheiten/Komplikationen von Typ 1 und Typ 2 betroffen sind,^{18,507-509} kann vor dem Hintergrund dieser sozialen Gesundheitsdeterminanten auch die Verteilungsgerechtigkeit als Argument für die Diabetesprävention ins Feld geführt werden.

Besonders bedeutsam vor dem Hintergrund sozialer Ungleichheiten in Bezug auf Typ 2 Diabetes, gerade auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ist die Deklaration und Regulierung des Gehaltes von Glukose, aber auch Saccharose und insbesondere Fruktose in Lebensmitteln und Süssgetränken. Die Einnahme dieser ungesunden Süsstoffe kann und soll durch vielfältige Massnahmen gesteuert werden. Die prinzipiellen Massnahmenfelder der Schweizer Ernährungsstrategie umfasst Möglichkeiten wie a) die Kennzeichnungen der Zusammensetzung auf Lebensmittelverpackungen, b) die Steuerung des Lebensmittelangebots an Orten wie Schulen, Spitälern oder Betrieben, c) die Förderung der Umformulierung von Lebensmittelrezepturen, d) Einschränkungen bei Werbung und Marketing, vor allem bei Süssigkeiten für Kinder, und e) schliesslich auch die Besteuerung von Süssgetränken.

6.2 Kontrolle, Behandlung, Management

Grundsätzlich ist eine möglichst frühe, korrekte Diagnose entscheidend.^{18,42,102} Das Erkennen und effektive Management bereits eines Prädiabetes mit beeinträchtigter Nüchternglukose und/oder beeinträchtigter Glukosetoleranz kann das Auftreten eines voll etablierten Diabetes verzögern oder vor allem beim Typ 2 sogar verhindern.^{44,102,429,430,432,510-512} Dabei stehen zuerst Lebensstil-Interventionen im Vordergrund (vor allem gesündere Ernährung, mehr körperliche Aktivität).^{44,102,429,430,432,510-514} Nicht Insulinbasierte Medikamente können insbesondere beim Typ 2 ebenfalls hilfreich sein (siehe Tabellen 6.1-6.3.), wobei jedoch unklar ist, bis zu welchem Grad solche Pharmakotherapien tatsächlich präventiv wirken oder nur frühe Symptome bekämpfen.^{44,102,430,432,515-517} Aufgrund der ausgeprägten Symptome wird in der Regel eine höhere Anzahl an Diabetes-mellitus-Typ-1-Erkrankten relativ zeitnah und korrekt erkannt. Wegen ihres absoluten Insulinmangels können sie mittelfristig ohne Insulintherapie nicht überleben. Dies ganz im Gegensatz zu Typ-2-Diabetikern, welche bei relativem Insulinmangel lange symptomfrei bleiben oder nur milde, unspezifische Symptome aufweisen und undiagnostiziert bleiben können.^{18,313,314} In den letzten Jahren haben Studien gezeigt, dass ein beträchtlicher Anteil des Typ-1-Diabetes auch erst im Erwachsenenalter auftritt^{43,518} und dass es vor allem bei diesen Fällen zu

einer hohen Anzahl an Verwechslungen mit Typ-2-Diabetes kommt.^{43,388} Nach der Diagnose ist eine ausführliche Patientenaufklärung und -beratung wichtig, um möglichst umfassende Selbstüberwachung, Selbstmanagement und Selbstbehandlung zu ermöglichen. Dies erfolgt mit dem Ziel, eine möglichst gute Gesundheit bei gleichzeitig möglichst hoher Unabhängigkeit und Lebensqualität zu erreichen.^{18,42,43,102,519-523} Um die positiven Effekte der Patientenaufklärung und -beratung auch längerfristig aufrecht zu erhalten, sind wiederholte Auffrischungen und Bestärkungen entscheidend.^{102,522} Dabei ist auch erwähnenswert, dass nicht nur die Lebensqualität der Diabetiker selbst, sondern auch die Lebensqualität von Angehörigen und Freundinnen bzw. Freunden durch die Erkrankung und deren Behandlung und Management beeinflusst werden können.^{524,525}

6.2.1 Diabetes mellitus Typ 1

Aufgrund der irreversiblen Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen und des daraus resultierenden unheilbaren absoluten Insulinmangels, sind Typ-1-Diabetiker lebenslanglich auf die Verabreichung von Ersatzinsulin für das fehlende körpereigene Insulin angewiesen.^{42,43} Nach der Diagnose, ersten Interventionen und anfänglicher Verbesserung der Blutzuckerwerte kann es zu einer vorübergehenden, teilweisen Erholung der Beta-Zellen und ihrer Insulin-Sekretion kommen. Während dieser sogenannten „Honeymoon Periode“ können Typ-1-Diabetiker nur minimale Dosen oder gar kein exogenes Insulin benötigen.⁴³ Über die Zeit gehen jedoch mehr und mehr Beta-Zellen verloren. Allerdings wurden bei Langzeit-Diabetikern auch noch nach Dekaden eine Restmenge an Beta-Zellen und mittels sensitiver C-Peptid-Messung eine minimale körpereigene Insulin-Sekretion festgestellt.^{43,87-92} Diese Restmenge an funktionierenden Beta-Zellen bei sogenannten Insulin-Mikrosekretoren sollte möglichst lange erhalten werden, da dies einen positiven Einfluss auf Behandlungsmöglichkeiten und potentielle Folgekrankheiten/Komplikationen haben kann.^{42,43,526-531} Die Mechanismen, welche es vereinzelt Beta-Zellen ermöglichen, der Autoimmunreaktion zu entkommen und immer noch Insulin zu produzieren, sind noch unklar. Derzeit besteht die Hoffnung, dass ein besseres Verständnis dieses Phänomens hochrelevante Erkenntnisse für neue Behandlungsmethoden bringen könnte.⁴³ Grundsätzlich ist aber in den letzten Jahren trotz grossem Interesse und Aufwand keine Therapie gefunden worden, welche die autoimmune Beta-Zell-Zerstörung nachhaltig aufhalten oder sogar umkehren könnte.^{42,43,532} Verschiedene Wirkstoffe wurden in der Hoffnung einer Immunmodulation und resultierender Immuntoleranz gegenüber den Beta-Zellen getestet, bis jetzt ohne Erfolg.⁵³³⁻⁵⁴¹ Getestete Wirkstoffe beinhalten Cyclosporin,⁵⁴²⁻⁵⁴⁴ verschiedene Formen von Glutamatdecarboxylase (GAD)-Proteinen^{539,545,546} oder verschiedene Insulin-Verabreichungsformen (oral, nasal, parenteral) in einem möglichst frühen Erkrankungsstadium.^{416,418,547,548} Derzeit werden nur fünf verschiedene Medikamentenkandidaten weiterverfolgt, die alle bei einer Immunmodulation der B- und T-Zell-Reaktionen ansetzen: Abatacept,⁵³⁶ Alefacept,⁵⁴⁹ Otelixizumab,⁵⁵⁰ Rituximab⁵³⁴ und Teplizumab.^{551,552} Zudem laufen im Moment Versuche mit personalisierten Ansätzen

der intradermalen Proinsulinpeptid-Verabreichung.⁵⁵³ Trotz erfolgreichen Phase-2-Versuchen ermöglicht bis jetzt kein Medikament eine Unabhängigkeit von exogenem Insulin oder erreichte positive Phase-3-Versuche, welche die Anwendung im klinischen Praxisalltag ermöglichen würden.⁴³ Unter anderem auch deshalb werden zusätzliche Versuche mit immunmodulierenden Kombinationstherapien^{554,555} ebenso wie die Verabreichung von autologen, regulatorischen T-Zellen⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸ vorangetrieben.

Ein anderer möglicher Therapieansatz ist das physische Ersetzen von Beta-Zellen. Pankreas- und Nierentransplantationen werden häufig bei Patienten mit schwerem Nierenversagen durchgeführt und können eine bis zu achtzigprozentige Chance auf eine 5-jährige Insulinunabhängigkeit bieten, allerdings nur mit einem substanziellen Operationsrisiko und mit Immunsuppression.^{43,559,560} Inselzelltransplantationen, bei der Spenderzellen via Pfortader in die Leber gegeben werden, haben ein deutlich kleineres Risiko, benötigen aber ebenfalls eine Immunsuppression. Zudem ist das Angebot an Spenderzellen limitiert und nur eine Patientenminderheit erreicht eine anhaltende Insulinunabhängigkeit.^{42,43,561-564} Stammzell-Therapien hätten den Vorteil, dass sie keine Immunsuppression benötigen und ein unlimitiertes Angebot zur Verfügung steht.⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁸ Sowohl Inselzelltransplantationen als auch Stammzellen-Therapien sind aktive Forschungs- und Hoffnungsfelder mit teilweiser Anwendung bereits als experimentelle Therapien, aber beide werden in der nahen Zukunft wohl (noch) nicht zur bevölkerungsweiten Therapie zur Verfügung stehen.^{42,43,563-566,569-571}

In Abwesenheit einer wirklich heilenden Therapie steht auch heute noch im Patientenalltag die Blutzuckerkontrolle vor allem bei Insulintherapie im Vordergrund. Dabei haben der einflussreiche „Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)“ und die nachfolgende „Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study“ gezeigt, dass bei Diabetikern eine möglichst genaue Nachahmung des Blutzuckerspiegels von Nichtdiabetikern das Risiko von Schäden und Folgekrankheiten/Komplikationen deutlich senkt.^{43,115,572} Allerdings sollte die Festlegung der Behandlungsziele und insbesondere der zu erreichenden Blutzuckerwerte auch die persönliche Patientensituation mitberücksichtigen (z.B. Alter, Folgekrankheiten/Komplikationen, Komorbiditäten, Fähigkeiten und Einstellung des Patienten, verfügbare Ressourcen zur Behandlung).^{43,102,573-578} Durch Mikroangiopathien verursachte Folgekrankheiten/Komplikationen reagieren sehr positiv auf eine verbesserte Blutzuckerkontrolle vor allem, wenn sie noch in einem frühen Stadium behandelt werden.⁴³ Im Gegensatz dazu ist der Effekt einer verbesserten Blutzuckerkontrolle auf durch Makroangiopathien verursachte Folgekrankheiten/Komplikationen weniger ausgeprägt.⁴³ Bei der in der Regel angewendeten, sogenannten konventionellen, intensivierten oder auch Basis-Bolus-Insulintherapie werden nach einem individuell abgestimmten Plan tägliche subkutane Injektionen mit gentechnologisch hergestelltem langsamer und länger wirkenden Kunstinsulin (Verzögerungsinsulin) verwendet.^{42,43,579} Diese kontrollieren den Blutzucker über Nacht und zwischen Mahlzeiten.^{42,43,579} Zusätzlich wird vor Mahlzeiten (präprandial) auf das Essen abge-

stimmtes schnell und kurz wirkendes Insulin (Bolusinsulin) ebenfalls subkutan injiziert.^{42,43,579} Damit soll die Insulinwirkung der gesunden Menschen so gut wie möglich nachgeahmt werden.^{42,43,579} Die Injektionen werden dabei per Spritze, Pen und zunehmend mittels Insulinpumpen verabreicht.^{42,43,580} Insulinpumpen ermöglichen eine kontinuierliche Basisinsulinabgabe, wodurch lediglich die präprandialen Bolusinsulininjektionen noch mittels Spritze oder Pen manuell verabreicht werden müssen.^{42,43,580}

Nebst den laufend verbesserten Insulinpräparaten und Insulinverabreichungstechniken haben sich in den letzten Jahren auch die Blutzuckermesssysteme zügig weiterentwickelt; von besseren Point-of-Care-HbA1c-Messtechniken, zu besseren Möglichkeiten für das Selbstmonitoring und schliesslich zu minimal invasiven, kontinuierlich messenden Glukosesensoren. Letztere machen die wiederholte Blutzuckermessung im Kapillarblut überflüssig, brauchen lediglich von Zeit zu Zeit eine Rekalibrierung und können Diabetiker in Echtzeit warnen, wenn die aktuellen oder die prognostizierten Glukosewerte suboptimal sind.^{42,43,581} All diese Entwicklungen haben das Potenzial, bei geschulten und motivierten Diabetikerinnen und Diabetikern die Blutzuckerkontrolle substantiell zu verbessern.^{42,43,582-590} Derzeit laufen Bemühungen, Insulinpumpen mit kontinuierlich messenden Glukosesensoren zu kombinieren in sogenannten „Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery Systems“, welche je nachdem auch manuelle Bolus-Injektionen überflüssig machen. Die Hoffnung ist, dass halb- oder vollautomatische Systeme mit minimalem Input von aussen die Therapie immer weiter vereinfachen und die Rolle der Bauchspeicheldrüse und Beta-Zellen – quasi als künstlicher Pankreas – immer besser nachahmen.^{42,43,582,590-593} Studien mit „Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery Systems“ sind vielversprechend und zeigen, dass mit ihnen die nächtliche Blutzuckerkontrolle verbessert, das Risiko einer Hypoglykämie gesenkt, sowie Blutzuckerschwankungen auch über den ganzen Tag (24h) besser geregelt werden können.^{42,43,591,592,594-596} Aber Studien zum Langzeitnutzen z.B. in Bezug auf makro- und mikrovaskuläre Folgekrankheiten/Komplikationen fehlen noch.

Verschiedene adjuvante, nicht insulin-basierte, medikamentöse Therapien werden erforscht und zum Teil zur Unterstützung einer Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 1 auch eingesetzt (siehe Tabellen 6.1.-6.3.).^{42,43,597} Die Motivation hinter solchen adjuvanten Therapien beim Diabetes mellitus Typ 1 ist die Tatsache, dass bis jetzt trotz laufend verbesserten Insulinprodukten und Verabreichungstechniken eine genaue Blutzuckerkontrolle eine Herausforderung bleibt und sowohl Blutzuckerziele als auch allgemeine Stoffwechselziele oft nur teilweise erreicht werden.^{115,597-602} Zudem kann eine intensive Insulintherapie das Risiko für Hypoglykämien erhöhen und zu einer Gewichtszunahme

führen, was sich wiederum negativ auf kardiovaskuläre Risiken und die Therapiebefolgung durch die Patienten auswirkt.^{115,597-599,602-604} Allerdings gehen Schätzungen davon aus, dass derzeit weniger als 5% der Typ-1-Diabetiker tatsächlich adjuvante Therapien einsetzen.^{43,605} Angesichts der derzeitigen Evidenz deren sehr begrenzten durchschnittlichen HbA1c-Reduktion von 0.2-0.5%⁵⁹⁷ und dem Mangel an verlässlichen Daten aus Langzeitstudien^{42,43,597} ist dies verständlich. Zwar haben gewisse adjuvante Therapien begrenzt positive Wirkungen neben dem Primärziel einer Blutzuckersenkung angedeutet (schwach bis mittelstark senkende Wirkung auf Insulinbedarf, Gewicht und Blutdruck), aber mit zum Teil erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen.⁵⁹⁷ Ein aktueller Review von Mitte 2018 kommt daher zum Schluss, dass zur Zeit eine kombinierte Therapie mit Insulin und nicht-insulin-basierten adjuvanten Therapien für die breite Behandlung beim Diabetes mellitus Typ 1 nicht empfohlen werden kann und zuerst weitere Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen nötig sind.⁵⁹⁷ Die adjuvanten Therapien werden in den Tabellen 6.1. bis 6.3. gezeigt. Nicht aufgeführt ist das Hormon Leptin, welches derzeit vor allem in Tierversuchen erforscht wird und dessen blutzuckersenkender Wirkmechanismus noch nicht geklärt ist. Leptin hat eine appetitzügelnde Wirkung und scheint eine normalisierende Wirkung auf den Glukagonspiegel und damit die Glukoneogenese zu haben. Zudem scheint Leptin die Glukoseaufnahme im Gewebe zu steigern und Insulinresistenzen zu lindern.^{42,606-609} Ebenfalls nicht den Tabellen 6.1. bis 6.3. aufgeführt sind Glukagon-Therapien. Derzeit vor allem in Notfall-Sets zur nasalen Verabreichung oder Injektion gegen schwere Hypoglykämien verwendet, wird auch erforscht, ob Glukagon in einer Dual-Hormon-Therapie (d.h. Insulin und Glukagon) mittels manueller Applikation oder als Teil von „Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery Systems“ bei stärkeren körperlichen Aktivitäten oder beim Sport die Diabetes-Therapie weiter verbessern könnte.^{43,610-612}

Neben einer sorgfältig auf das Essen, auf körperliche Aktivitäten, Stress und mögliche andere Krankheiten abgestimmten medikamentösen Therapie sollten sich gut eingestellte Typ-1-Diabetikerinnen und -Diabetiker an die normalen Empfehlungen einer gesunden Ernährung und körperlichen Aktivität halten. Dies wird nicht als eigentliche Kontrolle oder Behandlung des Diabetes gesehen, sondern zur normalen Vermeidung von ernährungsbedingten und durch einen inaktiven Lebensstil verursachten Gesundheitsschäden. Durch alle neuen Erkenntnisse, Therapiemöglichkeiten und ein verbessertes Management von anderen Gesundheitsrisiken (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie) in patientenzentrierten, individualisierten Ansätzen („Precision Medicine“) haben sich die Risiken für Mikro- und Makroangiopathien und Folgekrankheiten/Komplikationen bei Typ-1-Diabetikerinnen und -Diabetikern in den letzten Jahren deutlich verbessert.^{43,613,614}

T 6.1 Verschiedene nicht insulin-basierte und adjuvante Medikamente zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Die Tabelle T 6.1 berücksichtigt vor allem die derzeit in der Schweiz im Handel erhältliche Monopräparate. Die Produktnamen orientieren sich an den Schweizer Bezeichnungen, wobei die selben Wirkstoffe und Produkte im Ausland z.T. unter anderen Namen und von anderen Herstellern zugelassen und erhältlich sind. Zudem gibt es verschiedene Präparate, welche derzeit im Ausland, aber nicht in der Schweiz erhältlich sind. Die diversen erhältlichen Kombinationspräparate sind nicht aufgelistet. Die Tabelle basiert auf Angaben in den Referenzen ^{42-44,102,597,605,615-620}. DPP-4, Dipeptidylpeptidase 4. GLP-1, Glucagon Like Peptide 1. SGLT2, Sodium-Glucose co-transporter 2. *, Zulassung durch Swissmedic.

Klasse / Kategorie	Wirkstoff	Produktname (Hersteller)	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2	
			Zulassung*	Zulassung*	
Alpha-glukosidase Hemmer	Acarbose	Glucobay (Bayer)	N	Y	
DPP-4 Hemmer	Alogliptin	Vipidia (Takeda)	N	Y	
	Linagliptin	Trajenta (Boehringer Ingelheim)	N	Y	
	Saxagliptin	Onglyza (AstraZeneca)	N	Y	
	Sitagliptin	Januvia (Merck, Sharp & Dohme)	N	Y	
	Xeluvia (A. Menarini)	N	Y		
	Vildagliptin	Galvus (Novartis)	N	Y	
Glinide / Meglitinide	Nateglinid	Starlix (Novartis)	N	Y	
	Repaglinid	NovoNorm (Novo Nordisk)	N	Y	
	Repaglinide Zentiva (Rivopharm)	N	Y		
GLP-1 Rezeptor Agonist	Dulaglutid	Trulicity (Eli Lilly)	N	Y	
	Exenatid	Bydureon (AstraZeneca)	N	Y	
		Byetta (AstraZeneca)	N	Y	
		Victoza (Novo Nordisk)	N	Y	
	Liraglutid	Victoza (Novo Nordisk)	N	Y	
	Lixisenatid	Lyxumia (Sanofi Aventis)	N	Y	
Semaglutid	Ozempic (Novo Nordisk)	N	Y		
Thiazolid-indione (Insulin-Sensitizer)	Pioglitazone	Actos (Takeda)	N	Y	
		Pioglitazon Actavis (Actavis)	N	Y	
		Pioglitazon Helvepharm (Helvepharm)	N	Y	
		Pioglitazon Mepha (Mepha)	N	Y	
		Pioglitazon Sandoz (Sandoz)	N	Y	
Biguanide	Metformin	Glucophage (Merck)	Y	Y	
		Metfin (Sandoz)	Y	Y	
		Metformin Axapharm (Axapharm)	Y	Y	
		Metformin Helvepharm (Helvepharm)	Y	Y	
		Metformin Mepha (Mepha)	Y	Y	
		Metformin Spirig (Spirig)	Y	Y	
		Metformin Streuli (Streuli)	Y	Y	
Amylin	Pramlintid	Symlin (AstraZeneca)	N	N	
SLGT2 Hemmer	Canagliflozin	Invokana (Janssen-Cilag)	N	Y	
	Dapagliflozin	Forxiga (AstraZeneca)	N	Y	
	Empagliflozin	Jardiance (Boehringer Ingelheim)	N	Y	
	Ertugliflozin	Steglatro (Merck, Sharp & Dohme)	N	Y	
Sulfonyl-harnstoffe	Glibenclamid	Daonil (Sanofi-Aventis)	N	Y	
		Glibenorm (Streuli)	N	Y	
		Melix (Lagap)	N	Y	
	Glibornurid	Glutril (Meda)	N	Y	
		Diamicron (Servier)	N	Y	
	Gliclazid	Gliclazid Actavis (Mepha)	N	Y	
		Gliclazid Mepha (Mepha)	N	Y	
		Gliclazid MR Sandoz (Sandoz)	N	Y	
		Gliclazid MR Servier (Servier)	N	Y	
		Gliclazid Retard (Helvepharm)	N	Y	
		Gliclazid Spirig (Spirig)	N	Y	
		Glimepirid	Amaryl (Sanofi)	N	Y

Quelle: eigene Darstellung

T 6.2 Wirkmechanismen, Verabreichung und erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen der verschiedenen nicht insulinbasierten und adjuvanten Medikamente zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Die Tabelle berücksichtigt die in Tabelle 6.1. aufgeführten Medikamentenklassen/-kategorien. Die Tabelle basiert auf Angaben in den Referenzen ^{42-44,102,597,605,615-620}. DPP-4, Dipeptidylpeptidase 4. GLP-1, Glucagon Like Peptide 1. SGLT2, Sodium-Glucose co-transporter 2.

Klasse / Kategorie	Wirkmechanismus	Verabreichung	Insulin Bedarf	Gewicht	Blutdruck	Mögliche Nebenwirkungen
Alpha-Glukosidase Hemmer	Hemmen die Alphaglukosidase, ein Enzym, das bei der Glukosespaltung im Darm wichtig ist; dadurch verlangsamte Glukoseaufnahme und gemässiger Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten	Oral	keine Wirkung	keine Wirkung	senkend	Gastrointestinale Beschwerden
DPP-4 Hemmer	Hemmen den Abbau von GLP-1 (siehe GLP-1 Rezeptor Agonist) durch das Enzym DPP-4; steigern der Glukose-abhängige Insulinsekretion via Inkretin-Effekt; senken Glukagon Sekretion und dadurch Glukoneogenese; beeinflussen Darmflora positiv; frühzeitiger Einsatz möglicherweise heilend und schützend für gestresste Beta-Zellen bei Typ 2	Oral	keine Wirkung	keine Wirkung	keine Wirkung	In der Regel gut verträglich und sicher; z.T. Kopfschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Pruritus, Hautausschlag, Myalgie; Hypoglykämie selten und vor allem in Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen (siehe Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin
Glinide / Meglitinide	Regen Beta-Zell-Funktion und damit Insulinsekretion an; eng mit Sulfonylharnstoffe (siehe Sulfonylharnstoffe) verwandt (chem. Aufbau und Effekt)	Oral	keine Wirkung	keine Wirkung	keine Wirkung	Gastrointestinale Beschwerden, Hypoglykämie
GLP-1 Rezeptor Agonist	Steigern der Glukose-abhängige Insulinsekretion via Inkretin-Effekt; senken Glukagon Sekretion und dadurch Glukoneogenese; verlangsamen Magenentleerung und dadurch gemässiger Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten; beeinflussen Darmflora positiv; erzeugen Sättigungsgefühl; schützen Endothel und wirken entzündungshemmend; frühzeitiger Einsatz möglicherweise heilend und schützend für gestresste Beta-Zellen bei Typ 2	subkutan gespritzt	senkend	senkend	senkend	Juckreiz an Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Reflux, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Hypoglykämie selten und vor allem in Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen (siehe Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin, Vorhofflimmern; Langzeitrisiken für schwere Nebenwirkungen (z.B. Pankreatitis, Krebs) unbekannt
Thiazolidindione (Insulin-Sensitizer)	Steigern Insulinempfindlichkeit und senken somit Insulinresistenz; hemmen Glukoneogenese in Leber und verbessern Fetthaushalt allgemein (vermehrt subkutan als viszerales Fett, reduzierte Lipolyse und Entzündungsreaktionen im Fettgewebe); frühzeitiger Einsatz möglicherweise heilend und schützend für gestresste Beta-Zellen bei Typ 2	Oral	senkend	keine Wirkung oder allenfalls steigernd	keine Wirkung	Kopfschmerzen, Sehstörungen, Ödeme, Anämie, Myalgie, Hypoglykämie selten und vor allem in Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen (siehe Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin, Herzprobleme, möglicherweise erhöhtes Knochenbruchs- und Krebsrisiko
Biguanide	Hemmen Glukoneogenese in Leber; steigern Insulinempfindlichkeit und senken somit Insulinresistenz; regen GLP-1 (siehe GLP-1 Rezeptor Agonist) Sekretion an; verlangsamen intestinale Glukoseaufnahme und dadurch gemässiger Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten; beeinflussen Darmflora positiv; senken Risiko von Blutgerinnsel; frühzeitiger Einsatz möglicherweise heilend und schützend für gestresste Beta-Zellen bei Typ 2; Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt	Oral	senkend	keine Wirkung oder allenfalls senkend	keine Wirkung oder allenfalls senkend	Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Vitamin B12 Defizit
Amylin	Senken Glukagon Sekretion und dadurch Glukoneogenese; verlangsamen Magenentleerung und dadurch gemässiger Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten; erzeugen Sättigungsgefühl	subkutan gespritzt	senkend	senkend	keine Wirkung	Nausea, Hypoglykämie
SGLT2 Hemmer	Senken renale Glukoseresorption und steigern dadurch Glukoseausscheidung über Nieren und Urin	Oral	senkend	senkend	senkend	Durst, Pollakisurie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, genitale und Harnwegs-Infektionen, Hypoglykämie selten und vor allem in Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoffen (siehe Sulfonylharnstoffe) und/oder Insulin, möglicherweise erhöhtes Knochenbruchs-, Ketoazidose- und Beinamputationsrisiko
Sulfonylharnstoffe	Regen Beta-Zell-Funktion und damit Insulinsekretion an; eng mit Gliniden / Meglitiniden (siehe Glinide / Meglitinide) verwandt (chem. Aufbau und Effekt)	Oral	senkend	keine Wirkung oder allenfalls steigernd	keine Wirkung	Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Hypoglykämie; möglicherweise kardiovaskuläre Komplikationen

Quelle: eigene Darstellung

T 6.3 Hauptwirkort und Hauptwirkung der existierenden und möglichen zukünftigen Antidiabetika zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Die Tabelle fokussiert auf Diabetes mellitus Typ 2, da Antidiabetika beim Diabetes mellitus Typ 1 aufgrund ihrer ungenügenden Wirksamkeit derzeit nur eine stark untergeordnete Rolle als adjuvante Therapien spielen (siehe Kapitel 6.2.1., Tabellen 6.1. und 6.2.). Wie in Tabelle 6.1. erwähnt, liegt der derzeitige Fokus bei der Adjuvantien-Entwicklung zur Therapie von Diabetes mellitus Typ 1 auf GLP-1 Rezeptor Agonisten und SGLT1 und SGLT2 Hemmern. Die Tabelle basiert auf Angaben in den Referenzen ^{102,621-623}. DPP-4, Dipeptidylpeptidase 4. FGF21, Fibroblast Growth Factor 21. GLP-1, Glucagon Like Peptide 1. PPAR, Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren. SGLT1, Natrium-Glucose co-transporter 1. SGLT2, Natrium-Glucose co-transporter 2.

Hauptwirkort	Hauptwirkung	Klasse / Kategorie	
		Existierende	Zukünftig (derzeit in klinischen Versuchen)
Pankreas, Beta-Zellen	Anregung der Beta-Zell-Funktion und Insulinsekretion	Sulfonylharnstoffe; Glinide / Meglitinide	Imeglimin
Pankreas, Alpha-Zellen	Senken der Glukagon Sekretion und dadurch auch der Glukoneogenese	GLP-1 Rezeptor Agonist; DPP-4 Hemmer; Amylin	Glucagon Rezeptor Antagonisten
Inkretin-Effekt	Steigern der Glukose-abhängige Insulinsekretion via Inkretin-Effekt	GLP-1 Rezeptor Agonist; DPP-4 Hemmer	Orale GLP-1 Rezeptor Agonist; wöchentliche DPP-4 Hemmer
Entzündungen	Immunregulierend, entzündungshemmend	GLP-1 Rezeptor Agonist; DPP-4 Hemmer; Thiazolidindione	Immunmodulatoren; Entzündungshemmer
Leber	Hemmen der Glukoneogenese	Biguanide; Thiazolidindione	Glucagon Rezeptor Antagonisten
Muskeln	Steigern der Insulinempfindlichkeit und somit senken der Insulinresistenz	Biguanide; Thiazolidindione	Selektive PPAR Modulatoren
Fettgewebe	Steigern der Insulinempfindlichkeit und somit senken der Insulinresistenz	Biguanide; Thiazolidindione	Selektive PPAR Modulatoren; FGF21 Analog-präparate; Fettsäurerezeptor-Agonisten
Nieren	Senken der renale Glukoseresorption und dadurch steigern der Glukoseausscheidung über Nieren und Urin	SLGT2 Hemmer	Kombinierte SGLT1 und SGLT2 Hemmer
Gehirn	Erzeugen eines Sättigungsgefühls, appetit-zügelnd	GLP-1 Rezeptor Agonist; Amylin	GLP-1-Glukagon-Magen Hemmer zwei- oder dreifach Agonist
Magen oder Darm	Verlangsamen der Magenentleerung und Glukoseaufnahme und dadurch gemässiger Blutzuckeranstieg nach Mahlzeiten	GLP-1 Rezeptor Agonist; DPP-4 Hemmer; Biguanide; Alpha-glukosidase Hemmer; Amylin	SGLT1 Hemmer
Dickdarm	Verbesserte Darmflora	GLP-1 Rezeptor Agonist; DPP-4 Hemmer; Metformin	Probiotika

Quelle: eigene Darstellung

6.2.2 Diabetes mellitus Typ 2

Im Gegensatz zu den Typ-1-Diabetikern können Typ-2-Diabetiker mittels der auch als Prävention erwähnten gesunden Ernährung (z.B. „Mittelmeer-Diät“)^{18,44,102,165,273,420-428,430,432} und ausreichender körperlicher Aktivität^{18,44,102,165,273,421,423,425,428,430,432,451} Überernährung und Übergewicht vermindern und damit ihren relativen Insulinmangel und die pathogenen Prozesse deutlich reduzieren.^{44,102,430,432} Zur Bekämpfung der Adipositas bei Diabetikerinnen und Diabetikern können extra kalorienarme Diäten eingesetzt werden.^{102,624} Verschiedene systematische und nicht-systematische Reviews aus den letzten fünf Jahren fanden aber auch ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 im Zusammenhang mit kalorienarmen und häufig künstlichen Süsstoffen, wobei jedoch eine grosse Heterogenität in den einzelnen Studien festgestellt wurde.⁶²⁵⁻⁶²⁸ Die Evidenz, ob künstliche Süsstoffe also besser sind zur Diabetesprävention und -kontrolle als herkömmliche Zucker, ist dementsprechend inkonsistent. Beta-Glucane aus

Gerste oder Hafer können über ihre Wirkung auf die Darmflora einen Blutzuckeranstieg und somit auch den Insulinbedarf nach Mahlzeiten signifikant verringern.^{629,630} Mit den auf den Lebensstil fokussierten Massnahmen erreicht ein Teil der Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetiker eine Remission, d.h. einen normalen Nüchternblutzucker.^{44,102,429,430,510-512,515-517,624,631,632} Diese Veränderungen des Lebensstils sind allerdings im Alltag nicht einfach zu erreichen und auch längerfristig einzuhalten.^{102,165,429,432,453,458,633-635} Vor allem das Ernährungsverhalten hängt direkt mit Belohnungsmechanismen im zentralen Nervensystem zusammen,^{44,511,636} was eine Hürde für die Therapieeinhaltung auf Patientenseite sein kann. Auf Seite des Gesundheitswesens ist ein möglichst kosteneffizientes, unkompliziertes Vorgehen bei möglichst hoher Kostenübernahme zu Gunsten der Patientinnen und Patienten wichtig.^{102,633-635} In schweren Adipositasfällen kann wiederum ein bariatrischer Eingriff hilfreich sein.^{18,102,459,460,467,632,637} In der Regel sollte erst wenn die Lebensstil-Interventionen ausgeschöpft sind, auch eine verstärkte medikamentöse Behandlung angewendet

werden. Dabei stehen zuerst orale Antidiabetika als Monotherapien im Vordergrund, wobei verschiedene Präparate auch einen gewichtsreduzierenden Effekt haben (siehe Tabellen 6.1.-6.3.).^{44,102,432} In der Regel wird in der Basistherapie zusammen mit den Lebensstil-Interventionen vor allem Metformin als First-Line-Behandlung eingesetzt, wenn keine Kontraindikation wie z.B. Nierenbeeinträchtigungen vorliegen.^{102,432,638} Bei weiterem Fortschreiten des Diabetes wird Metformin zunehmend mit anderen Second-Line-Antidiabetika in Kombinationstherapien empfohlen.^{44,102,639} Daneben wird auch die Forschung nach Medikamenten, welche sich hauptsächlich gegen das Übergewicht richten (Appetitzügler wie das Adiponektin Leptin oder Ghrelin), weiter vorangetrieben, mit möglichem Nutzen auch für die Diabetesbehandlung.^{102,640} Wegen dem bereits zuvor erwähnten Zusammenhang der Ernährung mit Belohnungsmechanismen im zentralen Nervensystem gestaltet sich die Suche jedoch schwierig, da Substanzen, welche auch auf das zentrale Nervensystem wirken, schwere Nebenwirkungen wie z.B. Depressionen riskieren.^{44,641} Wenn trotz Lebensstil-Interventionen und oralen Antidiabetika keine Normalisierung des Blutzuckerspiegels und der allgemeinen Gesundheitssituation eintritt, stehen schliesslich wie beim Diabetes mellitus Typ 1 kurz- und mittelfristig wirksame Insulinpräparate und verschiedene Hilfsmittel zur optimalen Verabreichung zur Verfügung.^{18,44,431,579} Eine kurzfristige und nicht länger fortgesetzte Insulintherapie kann auch gerade nach der Diagnose helfen, die Patientinnen und Patienten, ihren Metabolismus und auch die Beta-Zell-Funktion zu stabilisieren.^{44,102,642} Der Nutzen einer frühzeitigen und anhaltend fortgesetzten Insulintherapie ist eher zweifelhaft, da sie die pathophysiologischen Prozesse nicht direkt beeinflusst, häufig zu Gewichtszunahmen führt und das Hypoglykämie-Risiko erhöht.^{44,102,173,643} Wenn durch die Insulintherapie zudem die Insulinresistenz übersteuert wird, kann es in den bereits übersättigten Zellen zu einer gluco- und lipotoxischen Reaktion kommen, mit schweren Muskel- und Organschädigungen.^{44,175,176,644} Eine schlechte Befolgung der optimalen Insulintherapie ist nicht selten und unter anderem mit der Angst vor Hypoglykämie und Gewichtszunahmen, mit praktischen und psychologischen Problemen („psychologische Insulinresistenz“) bei der Selbstinjektion und mit Lebensstil-Einschränkungen verbunden.^{102,645} Wie beim Diabetes mellitus Typ 1⁴³ gilt auch beim Typ 2, dass eine verbesserte Blutzuckerkontrolle einen sehr positiven Effekt auf durch Mikroangiopathien verursachte Folgekrankheiten/Komplikationen hat,^{102,644,646-649} währenddem der Effekt auf durch Makroangiopathien verursachte Folgekrankheiten/Komplikationen und auch die Mortalität bisher weniger ausgeprägt ist.^{102,192,646,650-656} Interessanterweise haben Follow-up Studien in Versuchskohorten gezeigt, dass beim Diabetes mellitus Typ 2 Perioden mit einer verstärkten Blutzuckerkontrolle das Risiko für (vor allem mikrovaskuläre) Folgekrankheiten/Komplikationen auch noch Jahre nach den Interventionen und auch wenn sich die Blutzuckerwerte der Versuchsteilnehmer längst wieder angeglichen haben, senken.^{102,657,658} Dieser anhaltende Effekt auch von einer nur vorübergehenden Blutzuckerkontrolle ist als Metabolic Memory oder Glycaemic Legacy bekannt.^{102,657,658} Im Jahr 2007 kam eine Studie zum Ergebnis, dass gewisse Antidia-

betika möglicherweise sogar eine schädliche Wirkung auf Makroangiopathien (unter anderem Myokardinfarkt, Schlaganfall) haben könnten.⁶⁵⁹ Aufgrund der ungenügenden Wirksamkeit oder sogar schädlichen Wirkung von Antidiabetika in Bezug auf Makroangiopathien wurden seither verschiedene randomisierte kontrollierte Studien initiiert, auch mit einem Fokus auf den makrovaskulären Effekten (für eine Auflistung siehe Referenzen^{102,650}). In diesen Studien lieferten bisher verschiedene Wirkstoffe vielversprechende Resultate in Bezug auf makrovaskuläre Probleme¹⁰² (Sitagliptin, Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) Hemmer, TECOS Studie;⁶⁶⁰ Empagliflozin, Natrium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT-2) Hemmer, EMPA-REG Outcome Studie;⁶⁶¹ Liraglutid, Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) Rezeptor Agonist, LEADER Studie;⁶⁶² Semaglutid, GLP-1 Rezeptor Agonist, SUSTAIN 6 Studie⁶⁶³). Das bereits seit längerem als First-Line-Behandlung eingesetzte Metformin senkt ebenfalls das Risiko von kardiovaskulären Makroangiopathien.^{102,664} Daneben wird natürlich die Erforschung und Entwicklung von verschiedenen neuen Antidiabetika weiter vorangetrieben (siehe Tabelle 6.3.). Ebenfalls wie beim Typ 1 scheint aber eine intensive, medikamentenbasierte Blutzuckerkontrolle das Risiko für schwere hypoglykämische Zwischenfälle generell zu erhöhen.^{655,656} Der Einsatz von kontinuierlich messenden Glukosesensoren und Insulinpumpen und deren Kombination quasi als künstlicher Pankreas ist auch für das Management von Diabetes mellitus Typ 2 eine zukünftige Option zur Optimierung der Insulinverabreichung, scheint aber weniger dringlich als beim Diabetes mellitus Typ 1.^{102,665-668} Zusätzlich werden die Möglichkeiten der Stammzellen-Therapie z.B. zur Erhöhung der Anzahl Beta-Zellen erforscht.^{102,669}

6.2.3 Integriertes Krankheitsmanagement

Nebst der Blutzuckerkontrolle^{18,42-44,102,115,646} dient auch die Blutdruck- und Blutfettkontrolle^{18,44,102} sowie ein eingeschränkter Alkoholkonsum^{18,102} und ein Rauchverzicht^{44,102,273-275,469} der Vermeidung und dem Management von Diabetes-Folgekrankheiten/Komplikationen.^{18,42-44,102,273,670} Zur Früherkennung und -behandlung von Diabetes-Folgekrankheiten/Komplikationen sollten insbesondere regelmässige Kontrollen der Augen (z.B. Sehschärfe, Augeninnendruck, erweiterte Untersuchung der Netzhaut und des Sehnervs sowie andere Fundus- und Netzhaut-Diagnostik), der Nieren (z.B. Urinproteinmessung, komplexe Nierenfunktionstests), der Nerven (zentrales und peripheres Nervensystem), des Herzens und der Blutgefässe (z.B. Blutdruck- und Blutfettkontrolle) und der Füsse (z.B. Kontroller einer guten Fusshygiene und eines guten Schuhwerks, von Anzeichen von Geschwüren und Infektionen und einer beginnenden Neuropathie, Doppler-Ultraschall zur Blutflussmessung) durchgeführt werden.^{18,671,672} Dementsprechend sollte die Diabeteskontrolle und -behandlung in eine breitere Kontrolle und Behandlung von nichtübertragbaren Krankheiten integriert sein. Damit können Synergien genutzt werden und Diabetes-Komplikationen und auch oft mit Diabetes parallel auftretende Komorbiditäten vermieden, erkannt und in die Behandlungen einbezogen werden (in der Schweiz z.B. mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, chronischen Atemwegserkrankungen,

Krebs, anderen Autoimmunerkrankungen, Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten, aber auch Depressionen und altersbedingten physischen und kognitiven Einschränkungen etc.).^{18,43,102,301,671-674} Optimalerweise sollte ein patientenzentriertes Überweisungs- und Rücküberweisungssystem mit koordinierten Nachfolgeuntersuchungen und -massnahmen in einem Gesundheitsmanagementteam auf verschiedenen Ebenen des Gesundheitssystems (z.B. Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung; Notfall-, Ambulant- und Akutstationärbereich; Rehabilitation und Langzeitpflege) und mit verschiedenen spezialisierten Fachkräften (zum Beispiel aus den Fächern Allgemeinmedizin, Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie, Kardiologie, Angiologie, Ophthalmologie, Chirurgie, Physiotherapie, Orthopädie, Pflege, Ernährungsberatung, Psychologie und Sozialarbeit) etabliert werden.^{18,43,102,671,672} Um die komplexe Koordination und Planung in der Diabetesversorgung im Allgemeinen sicherzustellen, braucht es die Entwicklung und Anwendung von diabetesspezifischen Standards, Richtlinien, Protokollen und Plänen^{18,671}, die helfen, einer suboptimalen Blutzuckerkontrolle entgegenzuwirken. Neben der Nicht-Befolgung der Therapie ist einer der wichtigsten Gründe für suboptimale Blutzuckerkontrollen, -behandlungen und -management auch das verantwortliche Gesundheitspersonal, wenn es nur zögerlich oder widerwillig neue Behandlungen anfangen oder bestehende Behandlungen anpassen will („Clinical Inertia“). Daher ist auch die fortlaufende Aus- und Weiterbildung des Gesundheitspersonals notwendig, um Mangel an Wissen, Angst vor Nebenwirkungen und/oder Befürchtungen, dass die Patientinnen und Patienten eine neue oder angepasste Therapie nicht oder nur mangelhaft umsetzen werden, vorzubeugen.^{102,675-677}

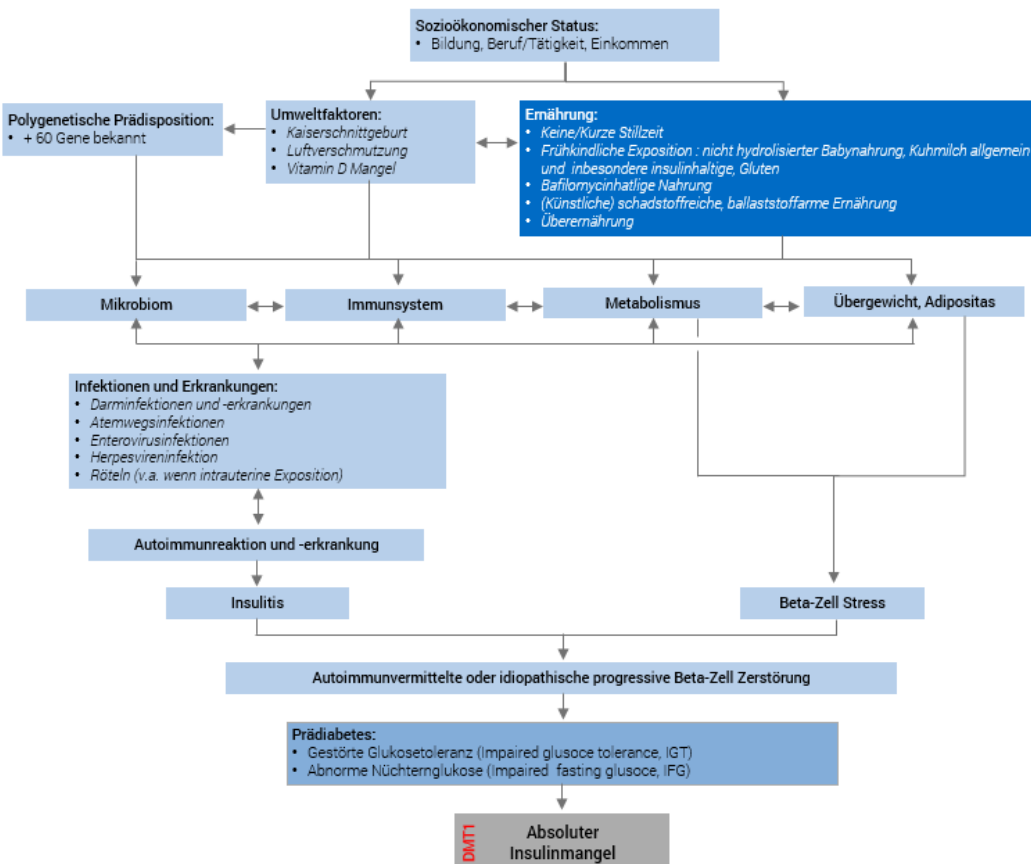
Schliesslich darf für die übergeordnete Überwachung und Kontrolle und das Management der Diabetes-Situation in einer Bevölkerung eine fortlaufende Datensammlung und -analyse nicht vernachlässigt werden.^{18,26}

7 Komplette, qualitative Krankheitsmodelle

Die im Folgenden dargestellten kompletten qualitativen Krankheitsmodelle von Diabetes mellitus Typ 1 (siehe Abbildungen G 7.1. und G 7.2.) und Typ 2 (siehe Abbildungen G 7.3. und 7.4.) sind ein Gesamtfazit und eine graphische Repräsentation des aktuellen, qualitativen, biomedizinischen und klinischen Wissens- und Forschungsstandes, welche die derzeit bekannten Kausalzusammenhänge und Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung heutiger Screening- und Diagnosemöglichkeiten in Flussdiagrammen schematisch abbilden („causal web“). Beide Abbildungen geben den natürlichen Krankheitsverlauf wieder und basieren dementsprechend vor allem auf den vorherigen Kapiteln 4 und 5. Diese möglichst umfassenden qualitativen Krankheitsmodelle dienen als Referenzmodelle für die weitere, auf die Schweiz fokussierte

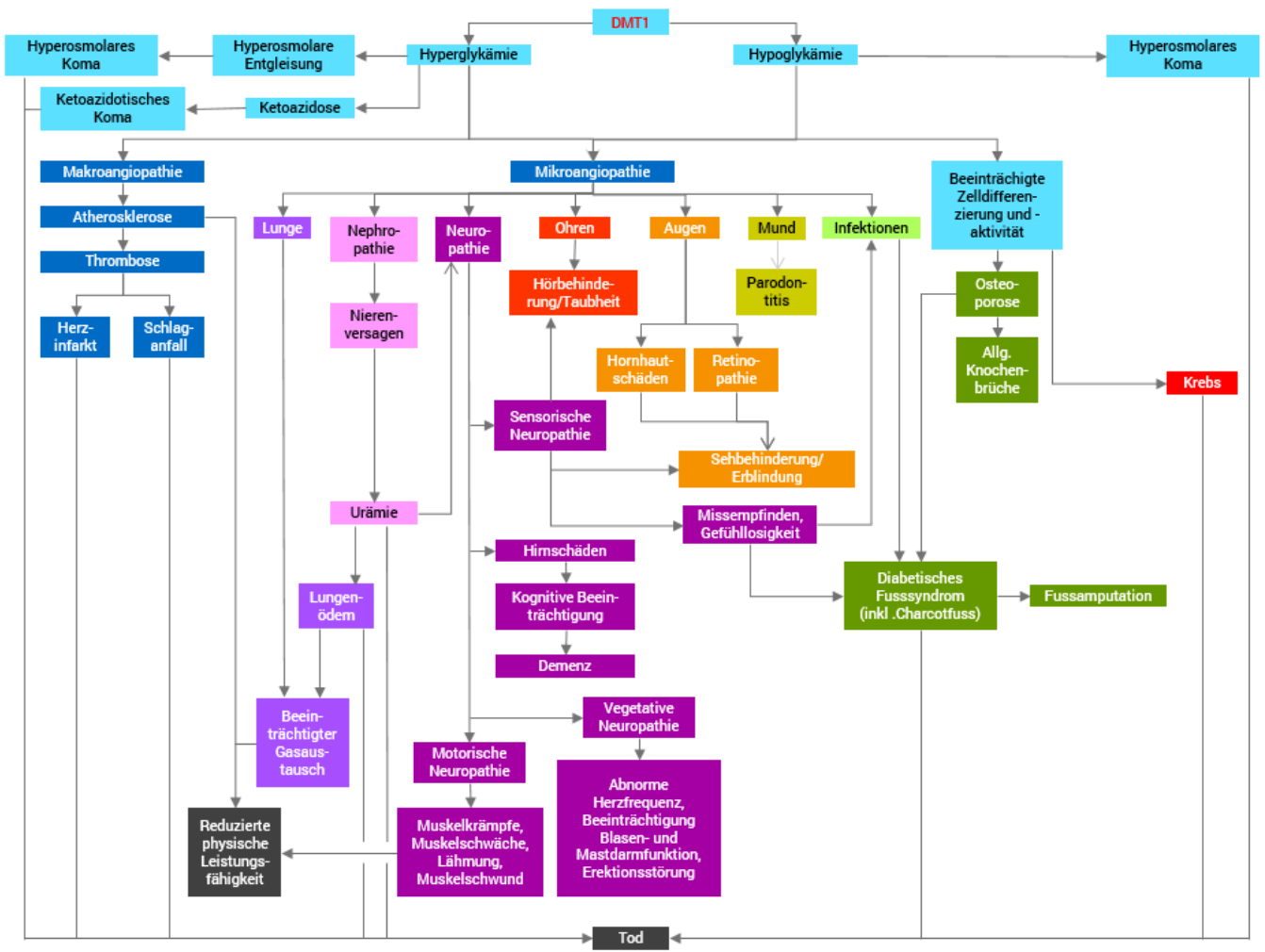
Arbeit. Dabei ist aber auch klar, dass ein noch so detailliertes Krankheitsmodell stets eine Vereinfachung der Realität bleibt und die gerade auch bei der Diabetes mellitus sehr komplexen Interaktionen zwischen Risikofaktoren, Erkrankung und Folgekrankheiten/Komplikationen eine klare und allgemein gültige Festlegung von Kausalzusammenhängen erschweren.¹⁸ Des Weiteren wird die Komplexität zusätzlich erhöht durch globale Unterschiede in der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Behandlungen, welche wiederum den natürlichen Krankheitsverlauf massiv und Setting-spezifisch modifizieren können. Zum Beispiel beträgt die Lebenserwartung für neu mit Diabetes mellitus Typ 1 diagnostizierte Kinder in Mozambique 7 Monate, vor allem wegen der Nicht-Verfügbarkeit von Insulin.^{42,678,679}

G 7.1 Diabetes mellitus Typ 1: Komplettes qualitatives Krankheitsmodell, Ätiologie



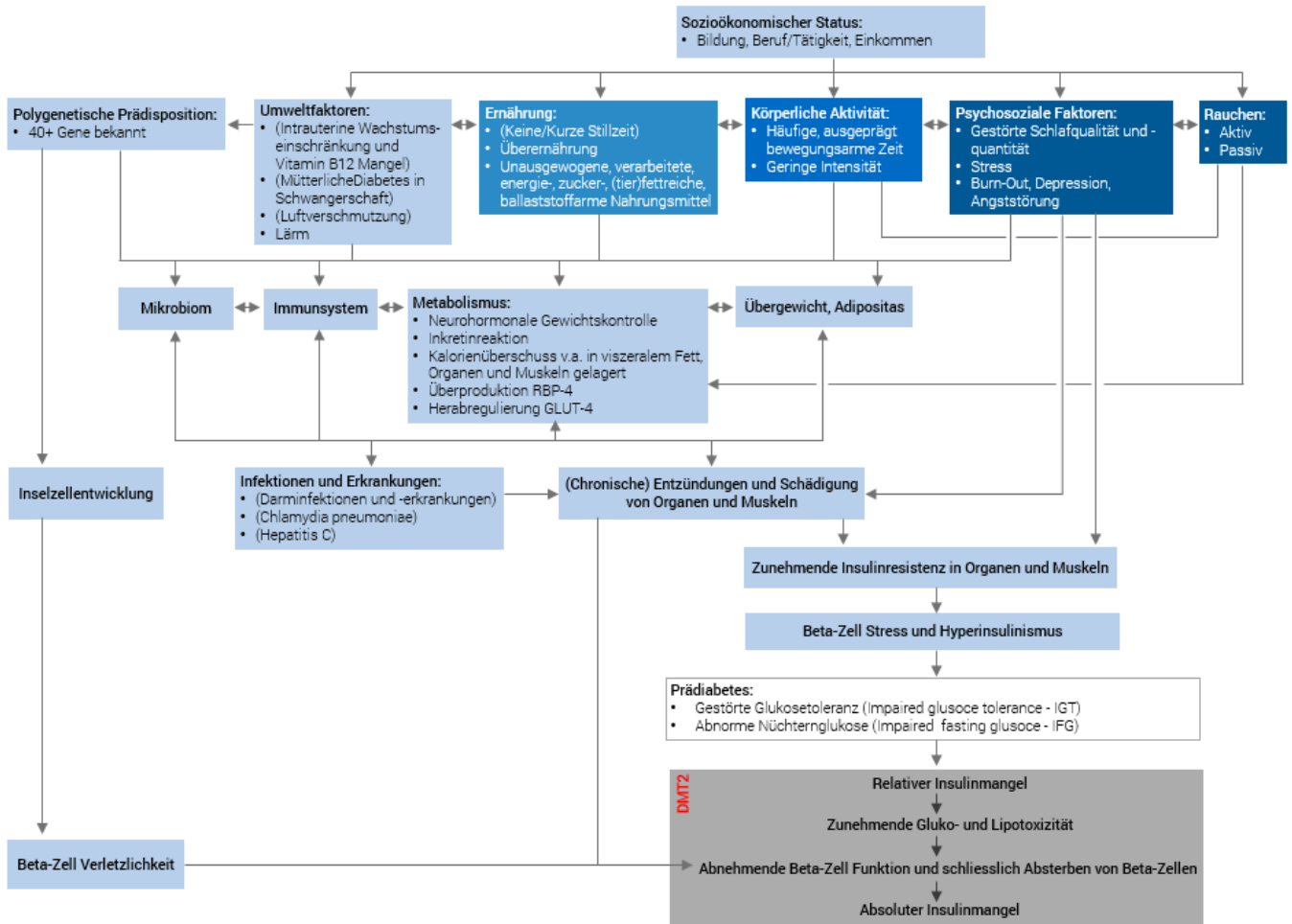
Quelle: eigene Darstellung

G 7.2 Diabetes mellitus Typ 1: Komplettes qualitatives Krankheitsmodell, Konsequenzen



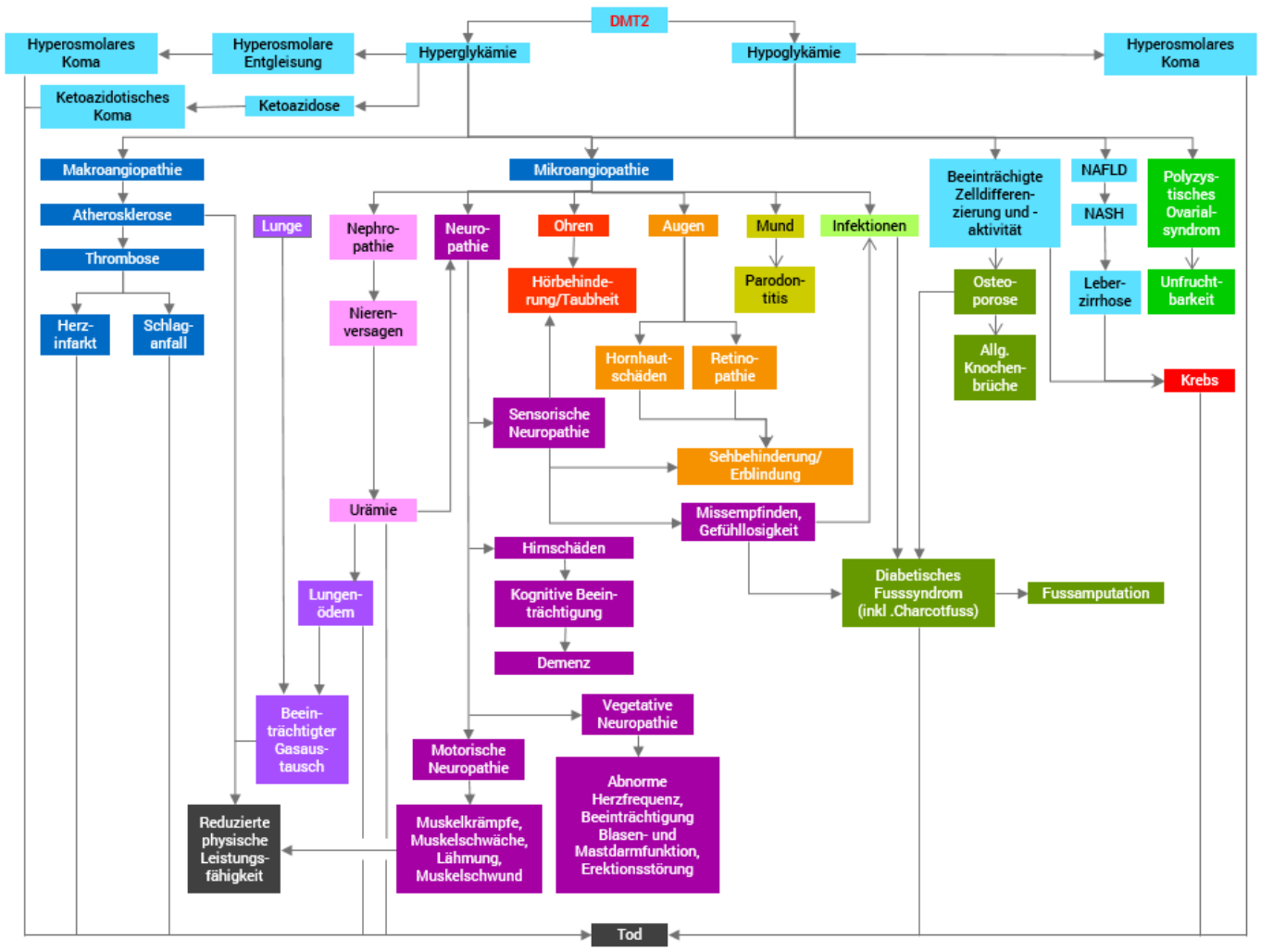
Quelle: eigene Darstellung

G 7.3 Diabetes mellitus Typ 2: Komplettes qualitatives Krankheitsmodell, Ätiologie



Quelle: eigene Darstellung

G 7.4 Diabetes mellitus Typ 2: Komplettes qualitatives Krankheitsmodell, Konsequenzen



Quelle: eigene Darstellung

8 Quantifizierung der Diabetes Mellitus Krankheitslast in der Schweiz auf Grund bestehender Datenquellen

Ziel dieses Kapitels ist es, auf Grund der heute existierenden Datengrundlage und den damit verbundenen Publikationen die Krankheitslast für Typ-1- und Typ-2-Diabetes in der Schweiz zu beurteilen. Datenquellen und Datenlücken für die deskriptiv-epidemiologische Überwachung eines nachhaltigen Diabetes-Monitorings in der Schweiz werden in diesem Kapitel und im nächsten Kapitel zuhanden eines Indikatoren-Sets zur Diabetes-Surveillance diskutiert. Letzteres berücksichtigt auch klinische Empfehlungen.

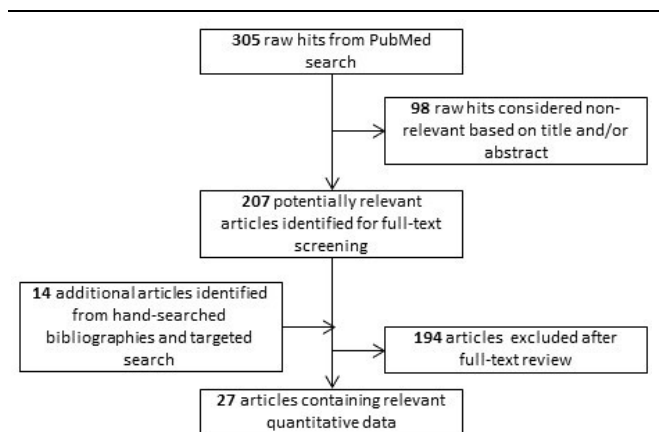
Die verfügbaren epidemiologischen Daten wurden in einer Datenbank zur anschließenden Analyse aufbereitet (Online-Datenbank: Epidemiologische Datengrundlagen Diabetes Schweiz; Appendix 5). Nebst den eigentlichen Schlüsselvariablen (vor allem Prävalenz, Inzidenz, Mortalität, aber auch Häufigkeiten von Unterdiagnosen, Behandlungen, Komplikationen) wurden zusätzliche Meta-Daten abgespeichert (unter anderem (a) Referenzpopulation und -ort/ Repräsentationsgrad, (b) diagnostische Kriterien und Kriterien des Studien-/Erhebungs-Designs, (c) Stichprobenumfang, (d) Referenzjahr, (e) Diabetes-Typ, (f) Alters- und/oder Geschlechts-Spezifität, (g) Klassifizierung gemäss des zu quantifizierenden umfassenden Krankheitsmodells, (h) Zugriff/Verfügbarkeit für die Arbeit). Diese Meta-Daten waren unabdingbar zur Interpretation und korrekten Anwendung; z.B. zur Einschätzung der Datenqualität und der Priorisierung/Gewichtung in den Analysen. Dabei ist bemerkenswert, dass eine Studie der International Diabetes Federation (IDF) zur Schätzung der globalen Diabetesprävalenz kürzlich zum Schluss kam, dass die obengenannten Charakteristika (a)-(d) in dieser Reihenfolge am wichtigsten sind zur Beurteilung der Datenqualität für entsprechende Studien.¹

8.1 Suchstrategie

Die bestehenden Daten zur Quantifizierung der Krankheitslast in der Schweiz wurden mittels systematischer Review wie in Appendix 1 beschrieben identifiziert. Von 305 mittels Suchstrategie identifizierten Arbeiten erfüllten nach genauer Inspektion von Titel, Zusammenfassung und Volltext-Inspektion 27 Artikel die Anforderungen (Abbildung 1). Diese 27 Arbeiten bildeten die Grund-

lage für die quantitative Beurteilung der Krankheitslast durch Diabetes mellitus in der Schweiz. Zusätzlich wurden auch die Global Burden of Disease-Daten zu Diabetes mellitus in der Schweiz für das Jahr 2017 zusammengefasst, allerdings für Typ 1 und Typ2 Diabetes mellitus zusammen.

G 8.1 Identifizierung von 27 Arbeiten mit Information zur Krankheitslast an Diabetes mellitus in der Schweiz



8.2 Epidemiologische Kennzahlen zu Diabetes mellitus in der Schweiz

Die Global Burden of Disease-Studie (GBD) ist die bisher umfassendste weltweite beobachtende epidemiologische Studie. Sie beschreibt Mortalität und Morbidität in Bezug auf die wichtigsten Krankheiten, Unfälle und Risikofaktoren auf globaler, regionaler, nationaler und teils sogar lokaler Ebene. Dafür werden weltweit verfügbare Daten und Evidenz zusammengetragen (<https://www.thelancet.com/gbd>). Seit 1990 und teilweise früher werden zeitliche Trends analysiert und Vergleiche zwischen Bevölkerungsgruppen angestellt, um evidenz-basierte politische Antworten auf die Gesundheits Herausforderungen zu unterstützen.

Die Kennzahlen zu Diabetes mellitus in der Schweiz, welche die GBD-Studie errechnet hat, wurden über die Homepage des Institute of Health Metrics in Seattle mithilfe des GBD-Datentools zusammengetragen (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>) und sind nachstehend kurz dargestellt für Prävalenz, Mortalität und Übermortalität sowie für mit Behinderung gelebte Lebensjahre durch Diabetes mellitus.

Die über die GBD-Studie verfügbaren Daten aus der Schweiz werden nachstehend präsentiert und verglichen mit den direkt für die Schweiz publizierten Daten anhand der 27 oben genannten Publikationen, welche besser erlauben, den Kontext der Datenerhebung und Analyse zu verstehen. Die meisten der Arbeiten unterscheiden nicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes und es darf davon ausgegangen werden, dass die heute verfügbare Information vor allem den viel häufigeren Diabetes Typ 2 betrifft. Die wichtigsten Studien und Parameter werden nachstehend präsentiert und diskutiert und sind am Ende des Kapitels in einer Übersichtstabelle 8.4 zusammengefasst.

Wenn es um die Prävalenzabschätzung von Diabetes geht, ist es wichtig, zwischen unterschiedlichen Arten der Prävalenzerhebung zu unterscheiden. Verwendete Methoden der Prävalenzerhebung sind:

- Selbstbericht eines vorhandenen Diabetes
- Selbstbericht einer ärztlich gestellten Diagnose
- Selbstbericht der Verwendung/Einnahme von Diabetesmedikamenten
- Diabetes-Diagnosen in medizinischen Registern
- Verschreibungen von Diabetesmedikamenten/Diagnostika/Hilfsmitteln
- Messung von Blutglukose im Nüchternzustand
- Messung von Blutglukose im Nicht-Nüchternzustand
- Messung von HbA1c

Die genannten Methoden führen zu unterschiedlichen Prävalenzabschätzungen und ergänzen sich in ihren Aussagen.

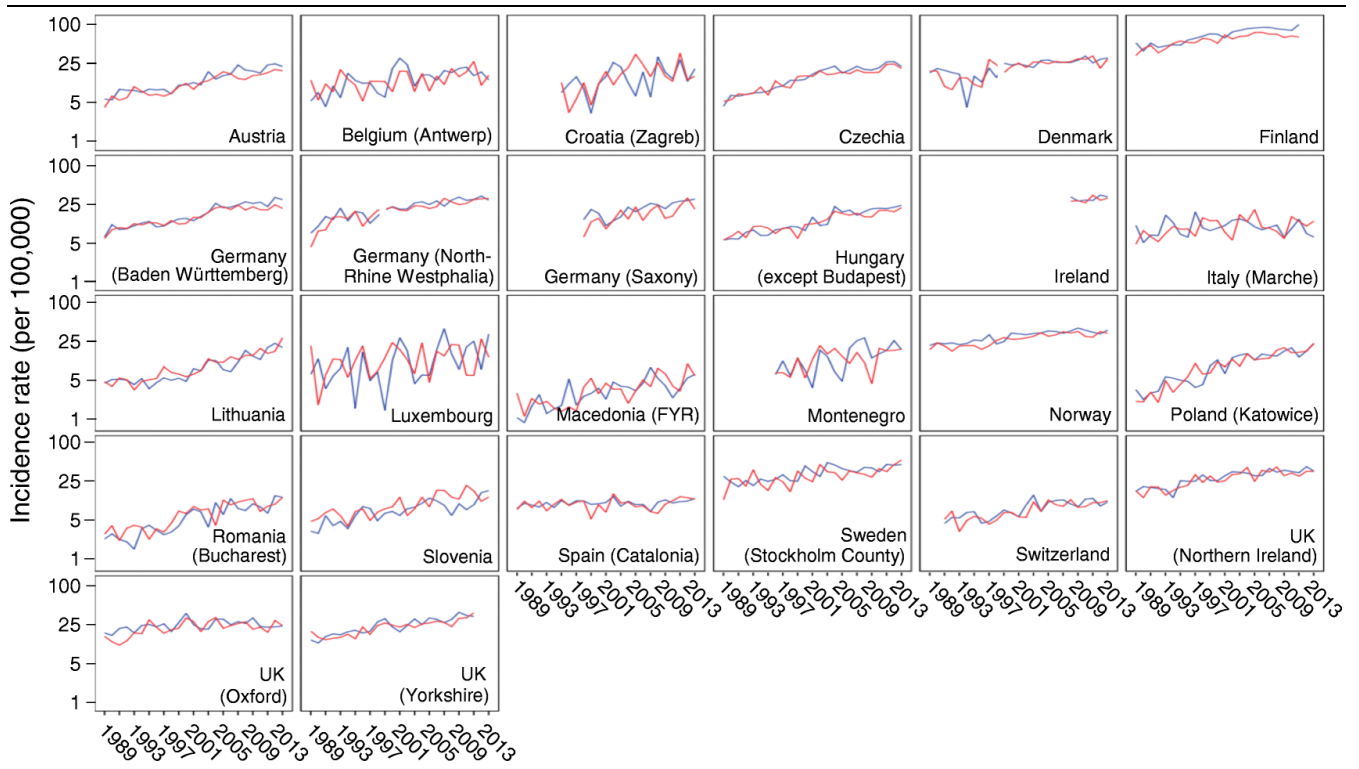
Als GOLD-Standard für eine Prävalenzerhebung dürfte die Messung von HbA1c im venösen Blut kombiniert mit Information zu einer verifizierten medizinischen Diagnose eines Diabetes einer bevölkerungs-repräsentativen Stichprobe dienen. Aus der Differenz der Prävalenz zwischen HbA1c im diabetischen Bereich bei nicht-diagnostizierten Personen und der Prävalenz von verifizierten medizinischen Diabetes-Diagnosen in solchen Stichproben lässt sich der Prozentsatz unterdiagnostizierter Patienten ableiten.

8.2.1 Typ- 1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren

Da zur Inzidenz von Diabetes mellitus bei Kindern in der Schweiz insgesamt sehr wenige Datengrundlagen bestehen (Helsana Daten⁶⁸⁰), wurden die Daten zur Inzidenz von Typ-1-Diabetes integriert mit europäischen Registerdaten analysiert. Für Europa insgesamt wurde für den Zeitraum 1989-2003 eine Zunahme der Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 1 von 3.9% (95% VI 3.6%, 4.2%)

berichtet. Auf globaler Ebene wurde für den Zeitraum von 1990-1999 eine Inzidenzzunahme von 2.8% (2.4%, 3.2%) berichtet.⁶⁸¹ Patterson et al. (2019) analysierten die Daten des EURODIAB Registers mit über 84'000 registrierten Kindern aus 26 Ländern inklusive Schweiz (Abbildung 8.2). Der Registrierungszeitraum erstreckt sich von 1989 bis 2013. Im Zeitraum von 1991-2013 wurden in der Schweiz 3020 neue Fälle von Typ-1-Diabetes bei Kindern unter 15 Jahren registriert. In den Inzidenzberechnungen eingeschlossen ist nur der primäre Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren. Die Vollständigkeit der registrierten Diagnosen wurde für alle Länder, so auch für die Schweiz, auf über 90% geschätzt. Die jährliche Inzidenzrate für die Schweiz wurde für die Periode 2009-2013 auf 13.4/100'000 angegeben. Die jährliche Zunahme der Inzidenz wurde für die Schweiz im Zeitraum von 1989-2013 auf 3.2% (2.6%, 3.7%) geschätzt. Diese jüngere Publikation bestätigt den bereits früher von Schoenle et al.⁶⁸² für die Schweiz publizierten Bericht zu einer Zunahme der Typ-1-Diabetesinzidenz. Schoenle et al. basierten ihre Analysen auf Diagnosen bei Kindern unter 15 Jahren, die zwischen 1991 und 1999 für die Krankheit in einem der pädiatrischen Spitäler der Schweiz behandelt wurden. Die jährliche Inzidenzrate für Kinder unter 15 Jahren wurde für das Jahr 1999 mit 10.6/100'000 beziffert. Es sind keine öffentlich zugänglichen Daten zur Prävalenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern verfügbar.

G 8.2 Zeitlicher Verlauf der alters-standardisierten Inzidenzraten für Typ-1-Diabetes, nach Land, Geschlecht und Registrierungszeitraum



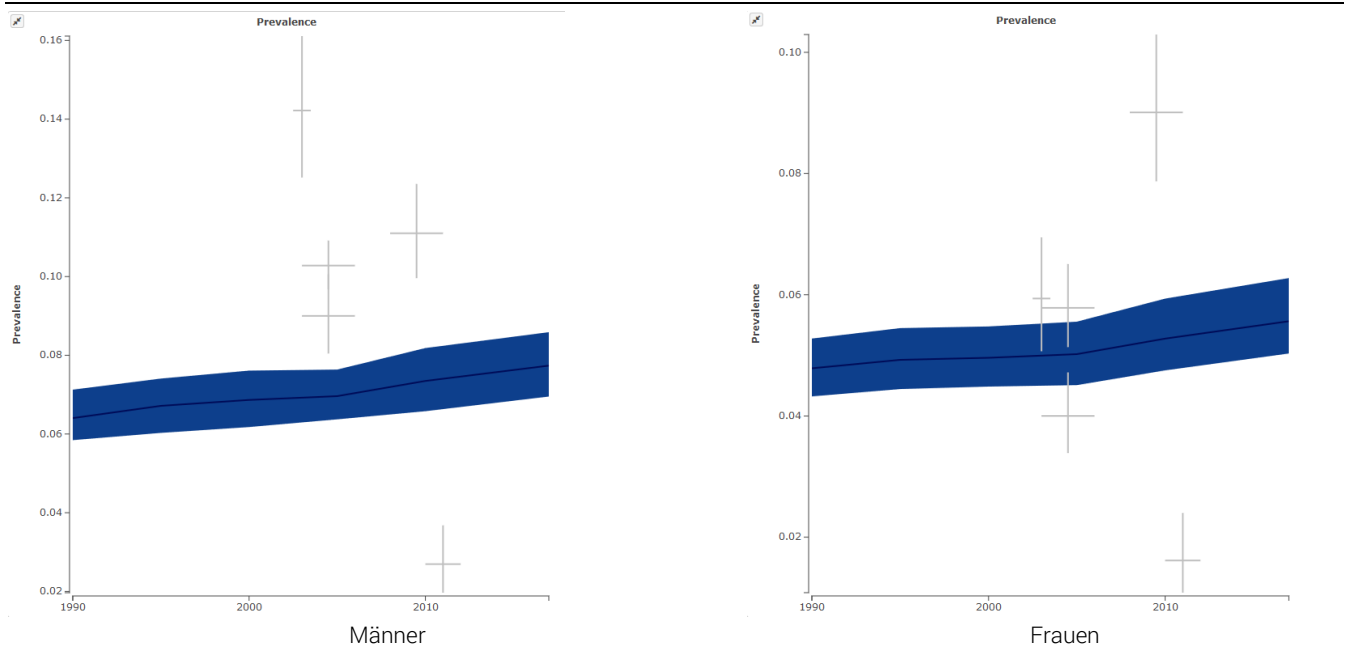
blau: Knaben; rot: Mädchen (Patterson et al. 2019)

Quelle: EURODIAB-Register 1989-2013

8.2.2 Diabetes mellitus: relevante Parameter (Inzidenz; Prävalenz; Früherkennung; Behandlung; Risikofaktoren)

Gemäss GBD Schätzungen für 2017 liegt die altersstandardisierte Prävalenz für Diabetes mellitus in der Schweiz um etwas über 7.3% bei Männern und etwas über 5.6% bei Frauen. Bei beiden Geschlechtern wurde Diabetes mellitus seit 1990 häufiger (Abbildung 8.3).

G 8.3 Zeitlicher Verlauf der geschlechts-spezifischen und alters-standardisierten Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz gemäss Global Burden of Disease-Studie 1990-2017, <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>



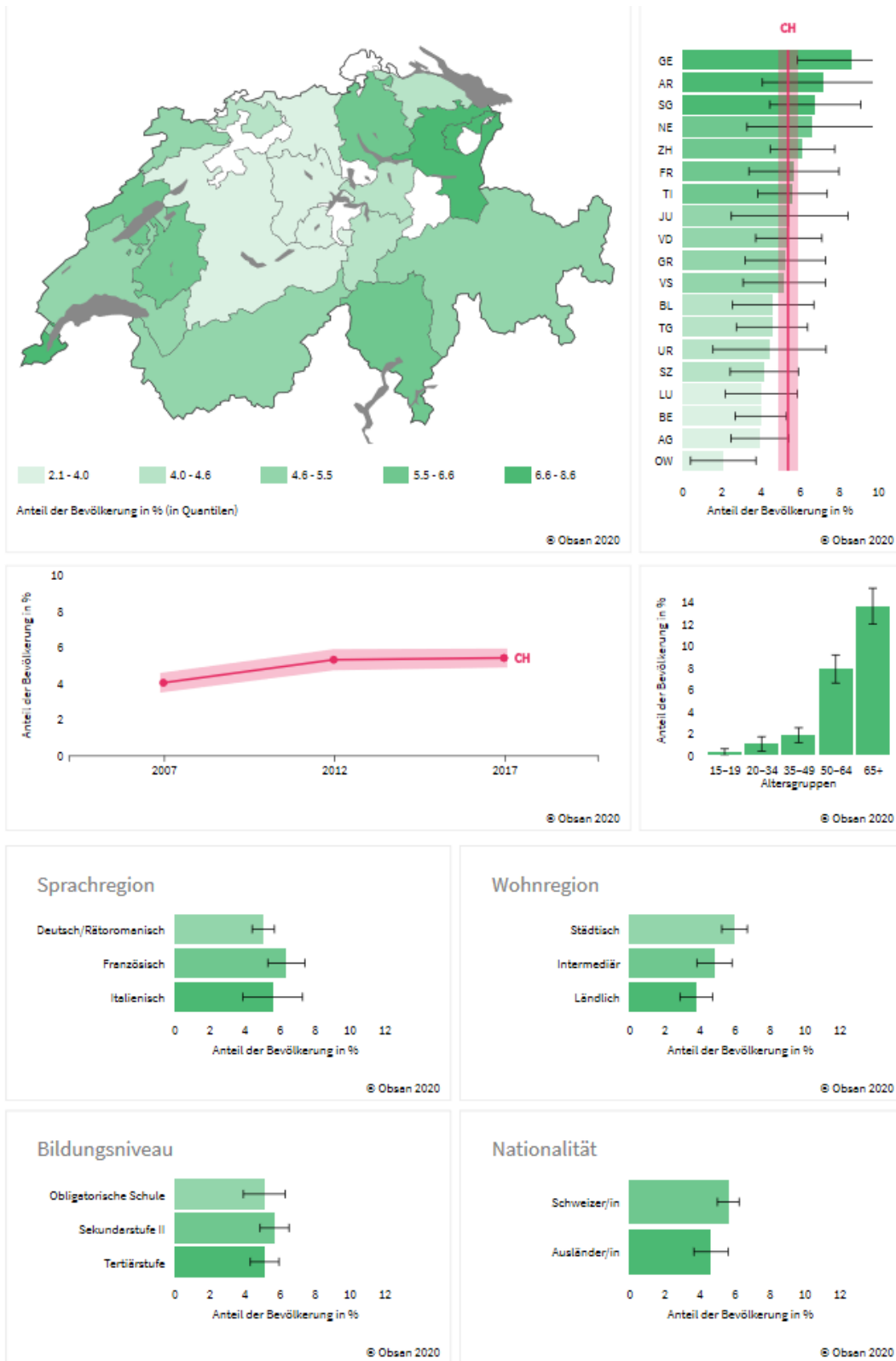
Quelle: Schätzung der Global Burden of Disease Study 1990-2017

Gemäss neuesten Daten des Bundesamtes für Statistik, basierend auf der Analyse der Daten der Schweizerischen Gesundheitsbefragung (SGB) 2017 betrug die Prävalenz für diagnostizierten oder behandelten Diabetes mellitus bei Männern 5.4% und bei Frauen 3.5% (<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statisti->

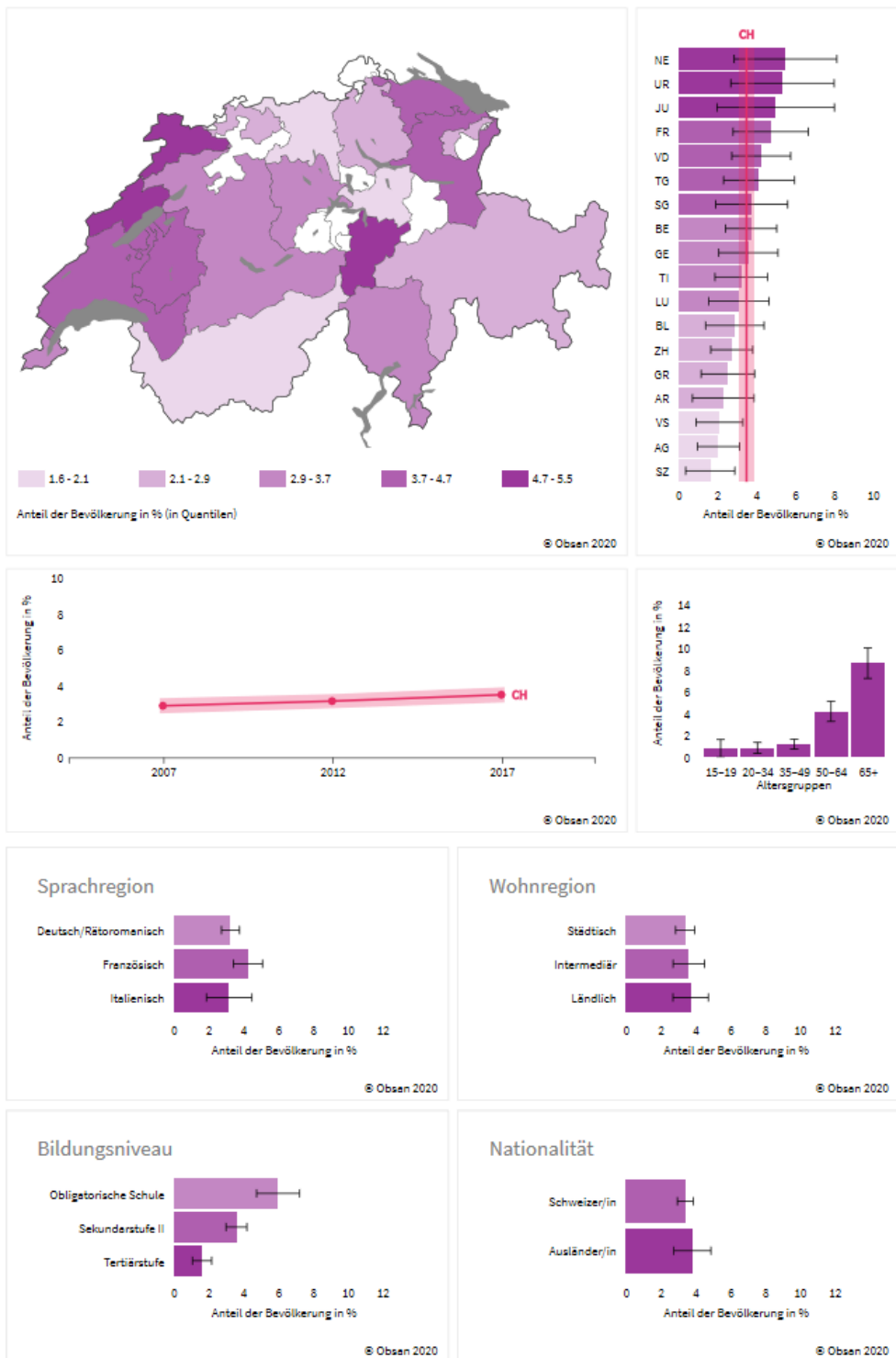
[ken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/diabetes.html](https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/diabetes.html)). Auch das Schweizerische Gesundheitsobservatorium OBSAN zeigt die jüngsten Daten der Gesundheitsbefragung 2017 zu Diabetes mellitus in einem Indikator:

G 8.4 Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz, nach Kanton, Alter, Zeitpunkt, Sprach- und Wohnregion, Bildungsniveau und Nationalität (Obsan 2020, basierend auf Daten der Schweizerischen Gesundheitsbefragung; <https://www.obsan.admin.ch/de/indikatoren/diabetes-mellitus>; letzter Zugriff: 15.5.2020)

a) Männer



b) Frauen



Quelle: Schweizerisches Gesundheitsobservatorium Obsan www.obsan.ch; Daten aus BFS – Schweizerische Gesundheitsbefragung (SGB)
 Die Daten sind mit dem 95% Vertrauensintervall dargestellt. Die dargestellten Fehlerbereiche enthalten mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% den tatsächlichen Wert in der Bevölkerung.

n = Stichprobengrösse

Für die Kantonsgrafik (Karte) werden nur die Daten der Kantone mit einer erweiterten Stichprobe gezeigt. Im Total der Schweiz sind die Daten aller Kantone enthalten.

Die Quantile teilen die sortierten Werte (nach Rang) in fünf gleichgrosse Gruppen ein. Z. B im 1. Quantil (hellste Farbe) befinden sich die 20% der Kantone mit den tiefsten Werten.

Die SGB-Daten bildeten die Grundlage für weitere Analysen. Marques-Vidal et al.⁶⁸³ analysierten die Daten der SGB 2007 und gaben die Prävalenz von Selbst-Berichten zu Screening für Diabetes, zu diagnostiziertem Diabetes und zu behandeltem Diabetes (Selbstbericht Medikamente bei Personen mit Selbstbericht einer Diabetes-Diagnose) an. Weniger als die Hälfte der Teilnehmenden hatten in den 12 Monaten vor der Befragung einen Blutglukosetest durchgeführt, wobei die höchsten Raten im Tessin und die tiefsten Raten in der Zentral- und Ostschweiz vorkamen. Rund 5% aller Teilnehmenden gaben eine Diabetesdiagnose an, mit der höchsten beobachteten Prävalenz in der Region Zürich und der tiefsten Rate in der Ostschweiz. Bei den Personen mit einem bekannten Diabetes waren rund 60% medikamentös behandelt mit der höchsten Behandlungsrate in der Genferseeregion und der tiefsten in Zürich.

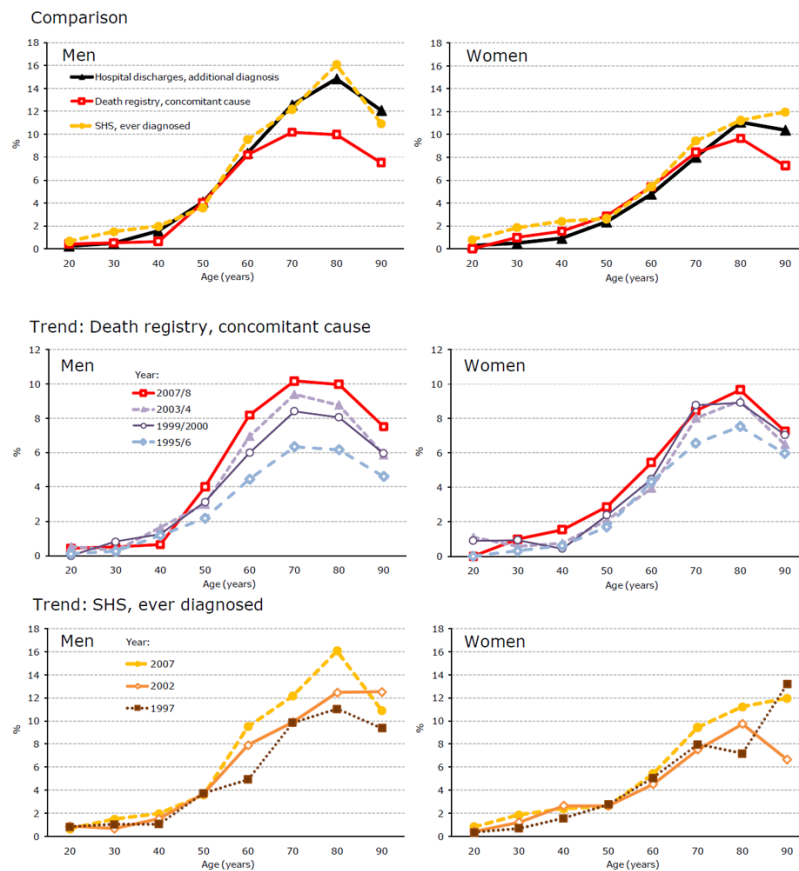
Estoppey et al.⁶⁸⁴ untersuchten ebenfalls SGB-Daten zu selbstberichteten Diabetesdiagnosen und Behandlung sowie zusätzlich zur Blutzuckerkontrolle für die Jahre 1997, 2002 und 2007. Sie zeigten für 2007 ebenfalls, dass rund die Hälfte aller Di-

abetikerangaben, in Behandlung zu sein, und dass 60% aussagten, dass der Blutzucker normal oder zu tief und damit die Hyperglykämie kontrolliert sei.

Weitere Daten zur Prävalenz des medikamentös behandelten Diabetes lassen sich aus dem Swiss Survey on Salt Intake ableiten. Forni Ogna et al.⁶⁸⁵ berichteten alters-spezifische Prävalenzen für die Jahre 2010-2012 basierend auf einem bevölkerungs-bezogenen Sampling und zeigten Prävalenzen für den medikamentös behandelten Diabetes von 11.0% bei Männern und 4.7% bei Frauen von 60 Jahren und darüber.

Bopp und Kollegen⁶⁸⁶ zeigten, dass sich anhand von Routinedaten (Daten der SGB ergänzt mit Daten der Todesursachenstatistik und der Schweizerischen Krankenhausstatistik) die Prävalenz des behandelten Diabetes mellitus (allerdings ohne Unterscheidung zwischen Diabetes Typ 1 und 2) relativ präzise abschätzen lässt. In den Altersklassen ab 20 bis 84 Jahren errechneten sie Prävalenzen von 4.4% (Männer) und 2.8% (Frauen) (Spitalstatistik), 3.8% und 3.1% (Todesursachenstatistik) und 4.9 und 3.7% (SGB). Die aus den drei verschiedenen Datenbanken errechneten Alters- und Geschlechtsverteilungen der Prävalenzen waren vergleichbar (Abbildung 8.5).

G 8.5 Prävalenz von Diabetes mellitus in der Schweiz, nach Geschlecht und Alterskategorien. Vergleich nach Datenquelle 2007/8 und zeitlicher Trends, gemäss Bopp M, Zellweger U, Faeh D. Routine Data Sources Challenge International Diabetes Federation Extrapolations of National Diabetes Prevalence in Switzerland. Diabetes Care 2011; 34(11): 2387-9⁶⁸⁶

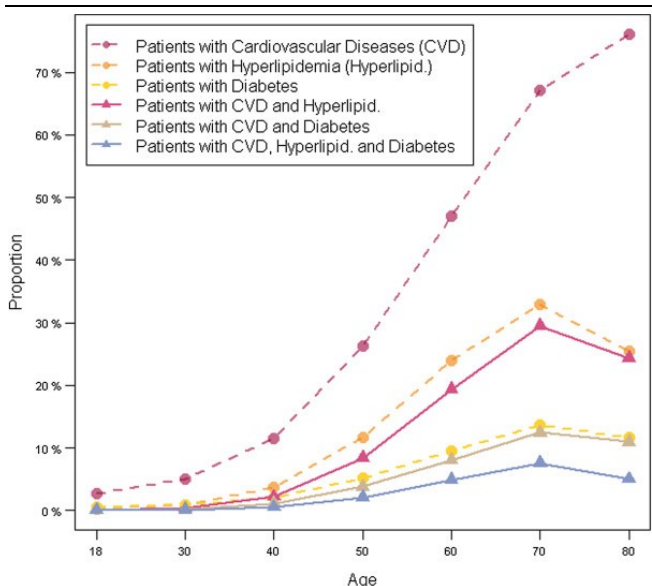


Swiss Health Survey (SHS): 2007: N=18,665 (66% participation), 2002: N=18,655 (64%), 1997: N=12,707 (60%)
 Death registry: 2007/08: N=118,659, 2003/04: N=117,770, 1999/2000: N=121,013, 1995/96: N=122,986.

Quelle: gemäss Bopp et al., 2011

Huber und Kollegen^{680,687} analysierten die Versicherungsdaten der Helsana, um daraus Prävalenz und Inzidenz von medikamentös behandeltem Diabetes zu berechnen und um die Mortalität bei Personen mit Diabetes zu analysieren. Sie basierten ihre Berechnungen auf Daten der Jahre 2006 und 2011 und extrapolierten die beobachteten Raten für die gesamte Bevölkerung der Schweiz. In Abbildung 8.6 ist die beobachtete altersspezifische Prävalenz von Diabetes und anderen chronischen Krankheiten sowie der Komorbiditäten dargestellt. Im Jahr 2011 wurde eine für die Schweiz extrapolierte Prävalenz von 5% berechnet, eine extrapolierte jährliche Inzidenz von 0.58% und eine extrapolierte jährliche Mortalität von 2.6%. Während die Prävalenz von 2006 bis 2011 von 3.9% auf 4.9% zunahm, ging die Inzidenz in diesem Zeitraum von 0.8% auf 0.7% zurück und die Mortalität nahm von 2.0% auf 2.6% leicht zu. Aufgrund der Kosten für ambulante und stationäre Behandlungen sowie für verschriebene Medikamente wurden jährliche direkte Gesundheitskosten für die Versorgung der Personen mit Diabetes berechnet. Im ambulanten Bereich wurden auch die Kosten für paramedizinische Leistungen, ambulante Pflege, Labor und medizinische Geräte berücksichtigt. Im stationären Bereich wurden auch Kosten für Rehabilitationsaufenthalte, Pflegeheime und für Notfalltransporte eingeschlossen. Im Jahr 2011 betrug die extrapolierte Gesundheitsversorgung-Kosten für Personen mit Diabetes in der Schweiz gemäss den Berechnungen 8,239 Euro/Jahr und Patient, bei leicht höheren Kosten für Frauen und den höchsten Kosten bei den Patientinnen und Patienten über 59 Jahre.

G 8.6 Prozentsatz von Patienten mit Diabetes, anderen chronischen Krankheiten und ihrer Komorbidität, Krankenversicherungsdaten Helsana 2011, gemäss⁶⁸⁷



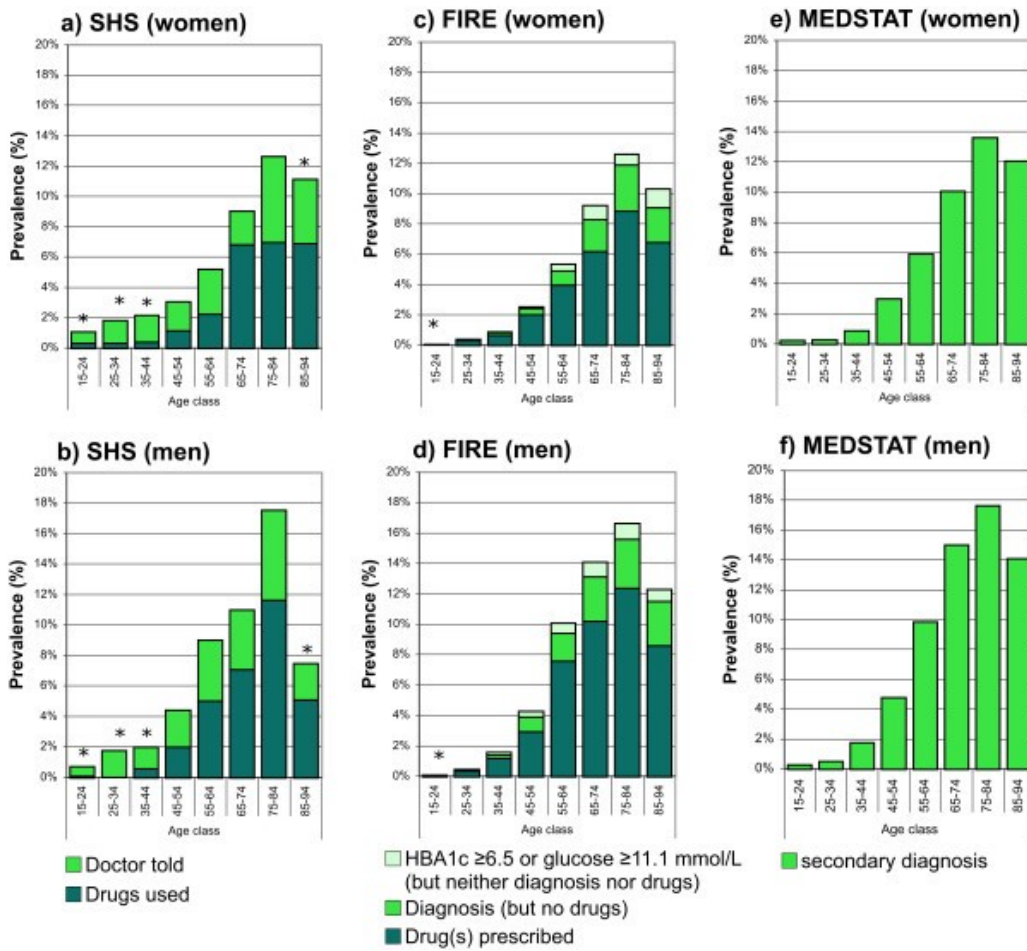
Quelle: gemäss Huber et al., 2013

Die oben diskutierten Daten basieren zum Teil auf Selbstberichten zu einer Diabetesdiagnose, was mit dem Problem einhergeht, dass sie nicht mit medizinischen Daten verifiziert sind, und ebenfalls mit dem Problem, dass die Unterdiagnose an Diabetes nicht berücksichtigt ist. Zum Teil basieren die Daten auch auf Hospitalisationen, was wiederum den unterdiagnostizierten Diabetes sowie leichtere Fälle, welche keiner Hospitalisation bedürfen, ausschliesst. Die Todesursachenstatistik wiederum ist ebenfalls beschränkt auf diagnostizierten Diabetes und birgt die zusätzliche Problematik, dass im Fall von leichteren Verläufen Diabetes als begleitende Todesursache möglicherweise nicht auf dem Todeszertifikat erwähnt wird. Insgesamt ist also zu vermuten, dass die oben genannten Prävalenzschätzungen eher eine Unterschätzung sind.

Dies trifft vermutlich auch auf die anhand der FIRE-Datenbank (Family Medicine ICPC Research using Electronic Medical Record) durchgeführten Untersuchungen zu, welche wiederum auf der Untersuchung von ärztlichen Diagnosen von Diabetes mellitus basiert.⁶⁸⁸ Die FIRE Datenbank umfasst Behandlungen und Patienten aus teilnehmenden Grundversorgerpraxen in der Deutschschweiz. Für die Untersuchung der Prävalenz von Diabetes mellitus wurden die Praxisbesuche von Patientinnen und Patienten zwischen 2009 und 2011 analysiert. Für die Untersuchung der Prävalenz einzelner chronischer Krankheiten und deren Multimorbidität wurden die Diagnosen aufgrund der International Classification in Primary Care (ICPC-2) identifiziert, welche Diagnosen und Symptome berücksichtigt. Die Prävalenz von Typ-2-Diabetes («non-insulin-dependent diabetes» T90) bei den 66'212 Patientinnen und Patienten ab 20 Jahren oder älter wurde auf 3.29% geschätzt (Männer: 4.04%; Frauen 2.63%).

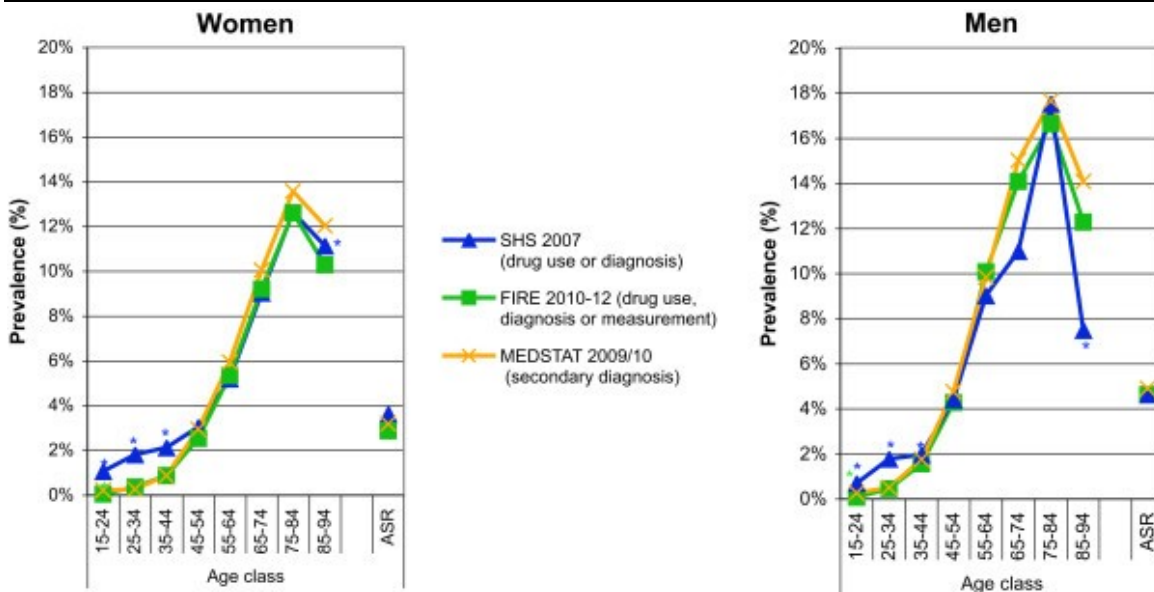
Zellweger et al.⁶⁸⁹ ergänzten ihre publizierten Daten zu Diabetes, welche sie anhand von Informationen der SGB, der Todesursachenstatistik und der Schweizerischen Krankenhausstatistik erhoben hatten.⁶⁸⁶ Ihre weiteren Berechnungen basierten sie auf den Daten der Krankenhausstatistik (2009-2010) und der SGB (2007), ergänzt mit Daten der FIRE Datenbank (2010-2012) von Deutschschweizer Grundversorgerpraxen. Für die Berechnung der Prävalenz von Diabetes mellitus wurden von der SGB Selbstberichte zu Diagnose und Diabetesmedikamenten, von der Krankenhausstatistik Haupt- und Zweit-Diagnosen, und von der FIRE-Datenbank Diabetesdiagnose, Diabetesmedikamente und Glykämie-messungen berücksichtigt. Abbildung 8.7 zeigt den Vergleich der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzabschätzungen für Personen zwischen 15 und 95 Jahren in der Deutschschweiz. Abbildung 8.8 vergleicht die altersspezifischen Prävalenzen auf Grund von komplementären Quellen und zeigt, dass die beste Übereinstimmung zwischen den Diabetes-Prävalenzen mit den umfassendsten Definitionen erreicht werden kann (d.h. von FIRE-Daten nicht nur Diagnosen oder Medikamente, sondern beide kombiniert mit Glykämietest).

G 8.7 Alters- und geschlechts-spezifische Prävalenz des Diabetes mellitus, basierend auf unterschiedlichen Datenquellen, gemäss 689



Quelle: Zellweger et al., 2014

G 8.8 Vergleich der alters- und geschlechts-spezifischen Prävalenzen für Diabetes mellitus basierend auf komplementären Datenquellen, gemäss 689



Quelle: Zellweger et al., 2014

Es gibt zusätzlich zu den oben genannten Datenquellen weitere Daten in der Schweiz, welche es erlauben, die Prävalenz unter Berücksichtigung der Unterdiagnose abzuschätzen, oder auch andere Versorgungsparameter oder Risikoparameter abzuschätzen. Allerdings sind diese weiteren, nachfolgend diskutierten Daten bisher meist keine schweizweit öffentlich zugänglichen und nachhaltigen Grundlagen.

Die einzige schweizweite bevölkerungsbasierte Kohorte SAPALDIA wurde 1991 in 8 verschiedenen Gemeinden in geographisch unterschiedlichen Regionen der Schweiz (alle Sprachregionen; urbane und rurale Gemeinden) implementiert. Rekrutiert wurden Personen zwischen 18 und 62 Jahren, die seit mindestens drei Jahren in den jeweiligen Gemeinden wohnhaft waren. Ab der ersten Folgeuntersuchung wurden die Teilnehmenden nach Diabetesdiagnosen gefragt und HbA1c und nicht-nüchterne Blutglukose-Messungen in venösem Blut wurden durchgeführt. Die Daten von SAPALDIA erlauben keine Unterscheidung zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus. Die gesamte Prävalenz für Diabetes mellitus – definiert als entweder bekannter Diabetes oder Hyperglykämie auf Grund von HbA1c oder Blutglukose – betrug im Jahr 2001 (28- bis 71-Jährige) 5.5% (2.8-7.2). Die Prävalenz aufgrund einer selbstberichteten Diagnose betrug im Jahr 2001 (1. Follow-up, 28- bis 71-Jährige) 2.2% und im Jahr 2011 (2. Follow-up; 38- bis 81-Jährige) 7.0%.^{690,691} Die Prävalenz eines ungesunden Lebensstils, definiert als ein Score, der gebildet wurden auf Grund des Nicht-Erfüllens der folgenden Kriterien: Nicht-Raucher/in; Alkoholkonsum ≤ 1 Glas/Tag für Frauen respektive ≤ 2 Gläser/Tag für Männer; BMI < 25; regelmässige körperliche Aktivität ≥ 150 Minuten pro Woche, war höher bei Personen mit als bei solchen ohne Diabetes. Insbesondere wurde bei 78.9% der 28- bis 71-jährigen Diabetikerinnen und Diabetiker im Jahr 2001 ein BMI ≥ 25 kg/m² berichtet und bei 82.5% der 38- bis 81-jährigen im Jahr 2011; damit war der Anteil von Übergewicht und Adipositas wesentlich grösser als entsprechende Prävalenzen bei Teilnehmerinnen und Teilnehmern ohne bekannten Diabetes (2001: 50.4%; 2011: 55.9%). Bei Personen mit neu diagnostiziertem Diabetes zwischen 2001 und 2011 zeigte sich lediglich bei Frauen eine Verbesserung hin zu einer gesünderen Diät über die 10 Follow-up-Jahre.

Die bevölkerungsbasierte CoLaus-Kohorte rekrutierte zwischen 2003 und 2006 6'181 Teilnehmer im Alter von 35 bis 75 Jahren in der Stadt Lausanne mit einer Beteiligungsrate von 41%. Es handelt sich um eine primär urbane Studienpopulation in einem Kanton, der mittlerweile als einziger Kanton ein kantonales Diabetesprogramm implementiert hat. Die Prävalenz eines Selbstberichts zu Typ-1-Diabetes betrug 0.2%. Nach Ausschluss von Personen, die auf Grund eines Selbst-Berichtes an Typ 1 Diabetes litten, betrug die geschätzte Prävalenz für unbekanntes und bekanntes Typ-2-Diabetes zusammen – definiert als Nüchternblutglukose (Fasting plasma glucose FPG ≥ 7 mmol/l und/oder orale Antidiabetika und/oder Insulin – 6.3% (5.7-7.0) insgesamt (Männer: 9.1% (8.1-10.2%); Frauen: 3.8% (3.2-4.5%)). Bei den Personen mit Diabetes wussten 65.3% (60.4-70.0%) (Männer: 64.6% (58.5-70.3%); Frauen: 66.9% (57.9-75.1%)) um ihren Diabetes und in der

Gruppe des bekannten Diabetes waren 86.3% (81.5-90.3%) medikamentös behandelt, davon Männer zu 91.3% (86.1-95.1%) und Frauen zu 75.9% (65.3-84.6%).^{692,693} Die Prävalenz von Prädiabetes, definiert als FPG zwischen 6.1 und 6.9 mmol/l, betrug 10.6%. Bei der ersten Folgeuntersuchung nach rund 6 Jahren in den Jahren 2009-2013 betrug die selbst-berichtete Diabetesprävalenz 7.9% im Vergleich zu 4.1% bei der Basisuntersuchung. Nur 47% der Personen mit bekanntem Diabetes gaben an, dass sie zurzeit eine anti-diabetische Diät einhielten.⁶⁹⁴ In der CoLaus-Kohorte wurde zusätzlich zur Prävalenz von Diabetes mellitus und Prädiabetes auch die Verteilung des Swiss FINDRISC und anderer Risikoscores für Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.⁶⁹⁵ Die Prävalenz der Personen mit hohem Risiko gemäss Swiss FINDRISC Score und Cutoff betrug beim Männern in der Basiserhebung 22.9% (23.4-26.6) und bei Frauen 15.7% (14.5-17.1). Des Weiteren wurde die Prävalenz der Dyslipidämie bei Teilnehmenden mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht und betrug 87.3%.⁶⁹⁶

Ebenfalls in der Stadt Lausanne wurde 2004 die bevölkerungsbezogene Lausanner Kohorte Lc65+ implementiert.⁶⁹⁷ Sie umfasste bei der Basisuntersuchung über 1500 Personen im Alter von 65 bis 70 Jahren. In dieser Kohorte gaben 15.2% der Männer und 7.2% der Frauen an, eine bekannte Diabetes-mellitus-Diagnose zu haben.

Escobar und Kollegen⁶⁹⁸ rekrutierten in den Jahren 2009-2011 für die Querschnittstudie SENIORLAB subjektiv gesunde Senioren ab 60 Jahren über Zeitungsinserate und Vereine in der ganzen Schweiz. Personen mit bekanntem Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen. Die Senioren wurden getestet auf Nüchternblutglukose sowie HbA1c in venösem Blut. In der Studienpopulation, die vermutlich gesünder als die gleichaltrige Durchschnittsbevölkerung lebte, bestand bei 74 von 1467 Personen ein bekannter Diabetes (Prävalenz von rund 5%). Die Verteilung von Diabetes und Prädiabetes auf Grund internationaler Grenzwerte für HbA1c und für Nüchternblutglukose ist in Tabelle 8.1 dargestellt. Aufgrund eines positiven Testresultats für HbA1c und/oder FPG ergaben sich Prävalenzen von nicht bekanntem DM von 8.4% (95% VI 7.0-9.9) und von Prädiabetes von 64.5%.

T 8.1 Prävalenz von nicht-bekanntem Prädiabetes und Diabetes gemäss Nüchternblutglukose und HbA1c Testung von venösem Blut, SENIORLAB Kohorte 65+ 2009-2011, gemäss ⁶⁹⁸

Nüchterblutglukose (Frauen/Männer)					
HbA1c (Frauen/Männer)	Normal	PräDM	DM	Total	Prävalenz gemäss HbA1c
Normal	370	78	2	450	
PräDM	549	251	6	806	59%
DM	23	51	32	106	8%
Total	942	380	40	1362	
Prävalenz gemäss Nüchterblutglukose		28%	3%		

Quelle: Escobar et al., 2015

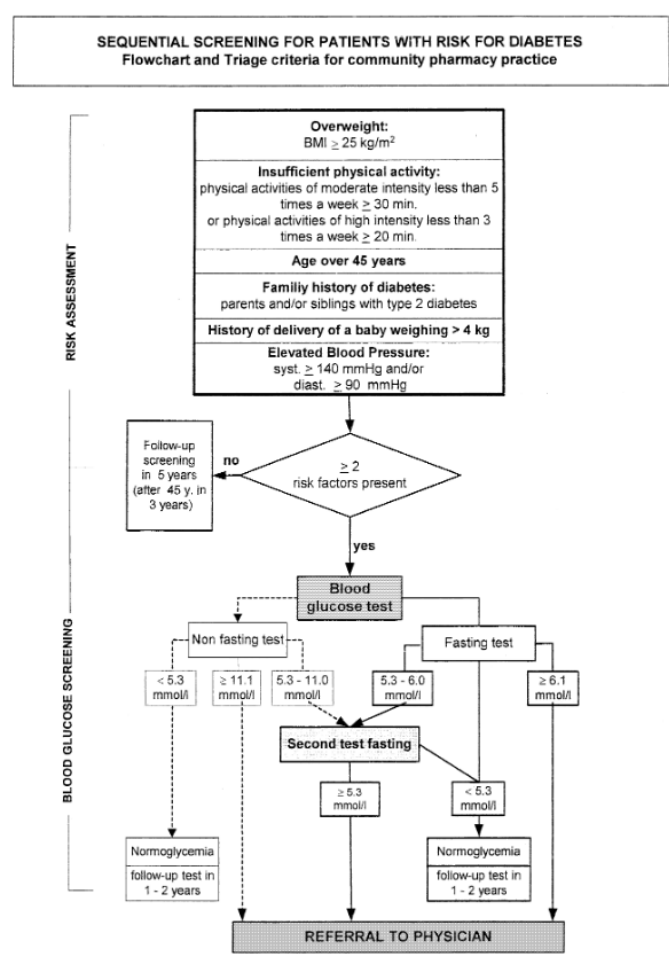
Eine vergleichbare Untersuchung wurde innerhalb einer bevölkerungsbezogenen Kohorte GAPP bei allen gesunden 25- bis 41-jährigen Personen in Liechtenstein durchgeführt, welche auch für die Beurteilung der Situation in der gleichen Altersgruppe in der Schweiz von Relevanz sein dürfte und die deshalb hier mit aufgeführt wird.⁶⁹⁹ Personen mit bekanntem Diabetes, mit einem BMI ≥ 35 kg/m² und mit kardiovaskulären Krankheiten wurden *a priori* ausgeschlossen. Bei Personen ohne diagnostizierten Diabetes, ohne BMI ≥ 35 kg/m² und ohne Herz-Kreislaufkrankheit betrug die Prävalenz von Prädiabetes auf Grund eines positiven Testresultats für HbA1c und/oder Nüchternblutglukose (FPG) 30.9% (36.8% für Männer; 25.8% für Frauen) (HbA1c cutoff: 5.7-6.4%; FPG cutoff 5.6–6.9 mmol/l). Interessanterweise wies diese Studie für Prädiabetes einen gegensätzlichen Geschlechtsunterschied (Männer>Frauen) auf als in der älteren SENIORLAB Kohorte⁷⁰⁰ (Männer<Frauen). Die wesentlich höhere Prävalenz für Prädiabetes als in der CoLaus-Kohorte (30.9% vs. 10.6%) erklärt sich dadurch, dass in der GAPP Kohorte die Prävalenz mittels HbA1c und FPG ermittelt wurde, in der CoLaus Kohorte nur mittels FPG. In der GAPP Kohorte betrug die Prävalenz auf Grund von FPG-Resultaten allein 9.3%, was vergleichbar ist mit den Resultaten von CoLaus.

Im Jahr 2002 startete der Schweizer Apothekerverband eine nationale Kampagne «Stop Diabetes – Jetzt Testen» um Diabetesscreening und Lebensstilberatung zu fördern. Während 5 Wochen im Frühjahr 2002 testeten 530 Apotheken in der Deutschschweiz 93'258 Personen auf das Diabetesrisiko und bei ≥ 2 selbst-berichteten Risikofaktoren für Hyperglykämie mittels kapillärer Untersuchung von Blutzucker, wobei unterschiedliche Cut-Offs für nüchterne und nicht-nüchterne Teilnehmende angewendet wurden (Abbildung 8.10).⁷⁰¹ Bei 96'692 Untersuchungen bestand bei 1.6% ein bekannter Diabetes. Diese Personen wurden in der Studie nicht berücksichtigt und erwartungsgemäss ist diese Prävalenz eine grobe Unterschätzung, denn Personen mit einer Diabetesdiagnose lassen sich mit geringerer Wahrscheinlichkeit in der Apotheke testen. Die Prävalenz von Personen mit ≥ 2 Risikofaktoren betrug 77.7% (81.5% bei Männern; 75.9% bei Frauen). Für die Studie wurden kapilläre Blutglukosetests bei allen Teilnehmenden durchgeführt, unabhängig vom Risikoscore. Die geschätzte Prävalenz einer Hyperglykämie betrug 6.7% (Männer: 11.1%; Frauen: 5.9%), während insgesamt 74.3% der Untersuchten normoglykämisch waren. Eine wichtige Erkenntnis der Studie war, dass Blutzuckeruntersuchungen – zumindest was die kapilläre Untersuchung betrifft – wiederholt werden sollten, wenn immer möglich im nüchternen Zustand, dass der Cutoff von 7.8 mmol/l für einen Nicht-Nüchtern-Blutglukosetest zu hoch ist und dass lediglich Testresultate unter 5.3 mmol/l als Normoglykämie klassifiziert werden sollten.

Eine analoge, aber nationale Erhebung in 102 AMAVITA-Apotheken in 18 Kantonen prüfte 3135 Personen auf Blutglukose (nüchtern und nicht-nüchtern berücksichtigt mit unterschiedlichen Cutoffs) und andere kardiometabolische Parameter.⁷⁰² Die Teilnahme basierte auf einer freiwilligen Teilnahme von Kunden in diesen Apotheken. In diesem Sample, das zu lediglich 27% aus Männern bestand, wurde von 4.2% (3.5-4.9%) der Teilnehmenden

ein Selbstbericht von Diabetes erhalten. Von den Personen mit einer Diabetesdiagnose waren 67.2% mit ausschliesslich oralen Antidiabetika behandelt; 6.1% gaben an, mit Insulin (allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika) behandelt zu sein; und 24.4% gaben an, ausschliesslich ein Ernährungs- und/oder körperliches Aktivitätscoaching zu erhalten. Bei den Teilnehmenden ohne bekannten Diabetes wurden mittels kapillärer Blutglukoseuntersuchung bei 11.5% ein Prädiabetes und bei 2.0% ein möglicher Diabetes identifiziert.

G 8.9 Screening Konzept der Kampagnen Stop Diabetes in Apotheken, gemäss⁷⁰¹



Quelle: Hersberger et al., 2006

Eine andere Präventionskampagne «Meeting Point Herz und Hirn», organisiert durch die Schweizer Herzstiftung und die Schweizer Arbeitsgruppe Zerebrovaskuläre Krankheiten, rekrutierte in 8 Shoppingzentren der Schweiz 4458 Teilnehmende im Alter von 4 bis 95 Jahre für eine Risikoevaluation⁷⁰³. Sie beinhaltete eine kapilläre Blutglukosemessung (nüchtern oder nicht-nüchtern unter Anwendung unterschiedlicher Cutoffs) und die Frage nach einer bekannten Diabetesdiagnose. Die berichtete

Prävalenz auf Grund eines bestehenden Diabetes oder eines Blutzuckerwertes ≥ 11 mmol/l betrug 1.6%, basierte allerdings auf einem sehr kleinen Datensatz.

Morabia et al.⁷⁰⁴ analysierten die Daten des Risikofaktor-Surveillance-Systems (Bus Santé) des Kantons Genf. Auf Grund der bevölkerungsbezogenen Rekrutierung von 35- bis 74-Jährigen über einen Zeitraum von 1993 bis 2003 und bei Beteiligungsrate von rund 60% konnten Daten zur Prävalenz des behandelten Diabetes erhoben werden. Sie berichteten im Zeitraum von 1993 bis 2003 eine Prävalenzzunahme des behandelten Diabetes bei Männern von 2 auf 5%, während diese Prävalenz bei Frauen bei 1% konstant blieb.

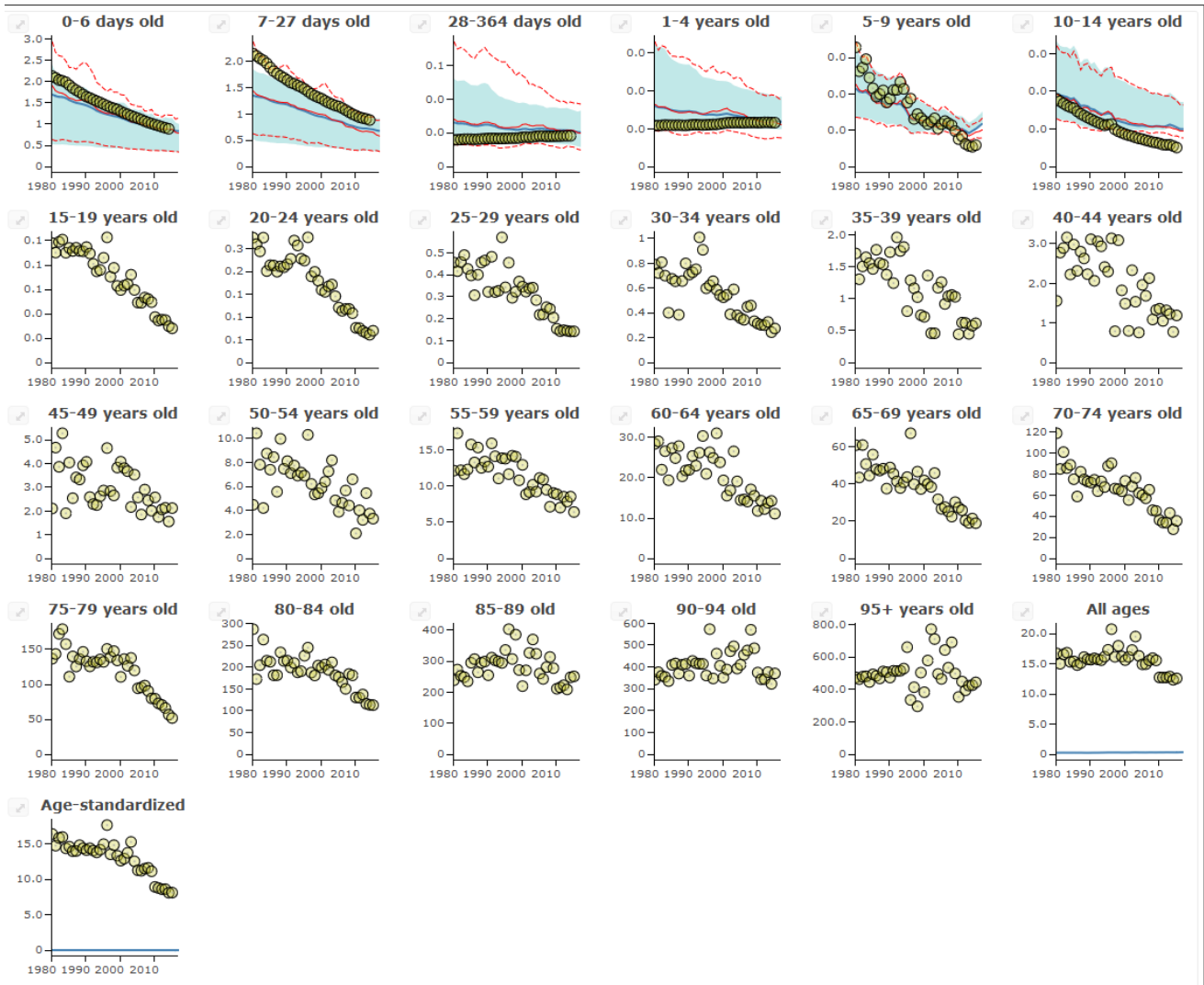
8.2.3 Mortalität mit Diabetes als Todesursache und Excess Mortalität bei Personen mit Diabetes

Gemäss GBD ist die Mortalität an Diabetes mellitus ist seit 1990 bei beiden Geschlechtern in der Schweiz rückläufig (Abbildung 8.10). (<https://vizhub.healthdata.org/cod/>)

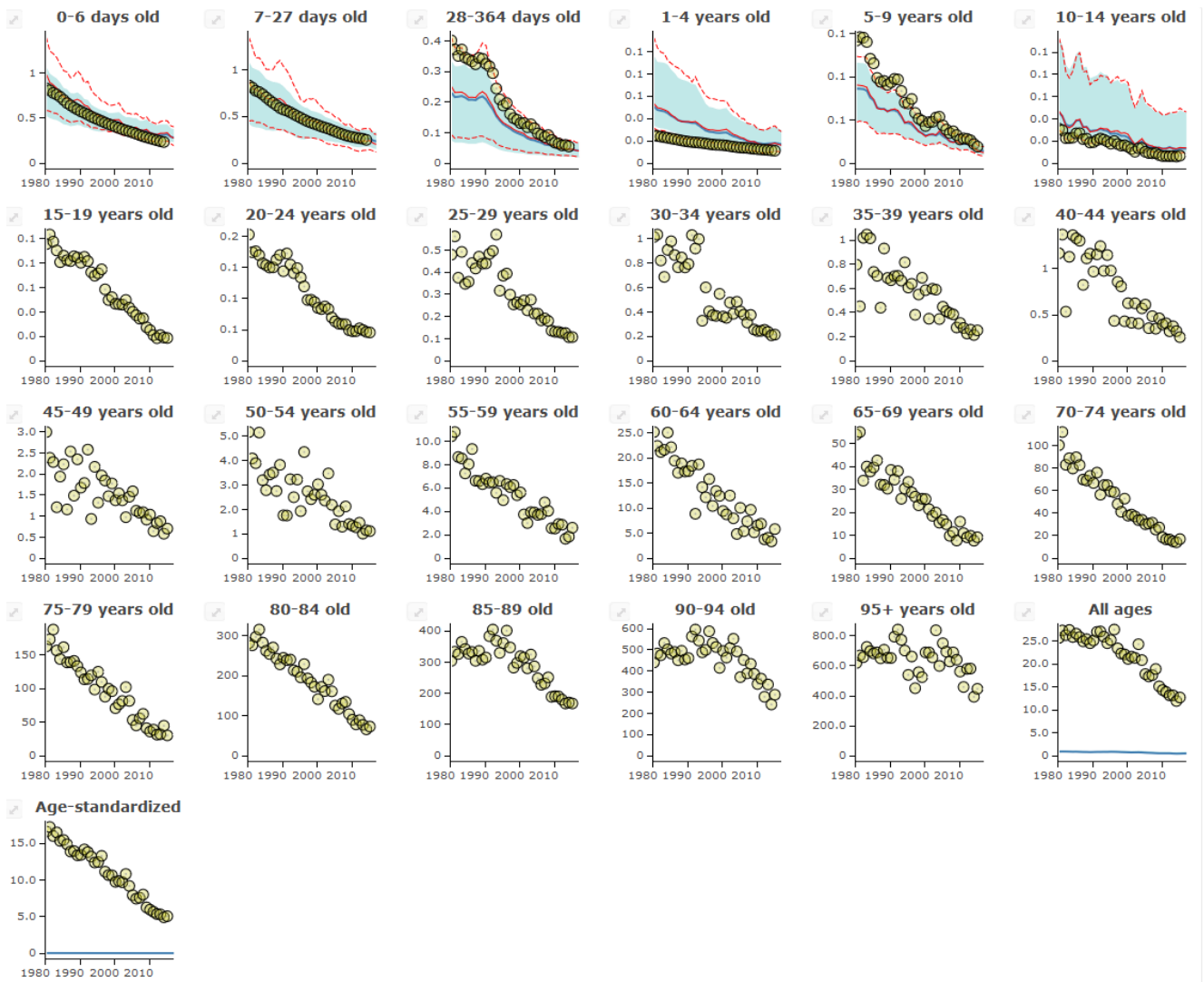
G 8.10 Geschlechtsspezifischer zeitlicher Verlauf der Mortalitätsrate (pro 100'000 Bevölkerung; spezifische Alterskategorien; alle Altersgruppen; alters-standardisiert), Diabetes Mellitus (Typ 1 & 2 kombiniert) in der Schweiz 1990-2015, Global Burden of Disease Studie (<https://vizhub.healthdata.org/cod/>).

X-Achse: Jahr 1980-2015; Y-Achse: Mortalitätsrate/100'000 Bevölkerung; hellblau: Range der Schätzungen; dunkelblau: mittlere geschätzte Mortalitätsrate; rot: Cause of Death korrigierte Schätzung; gelb: Todesfallregistrierung

a) Männer



b) Frauen



Quelle: Global Burden of Disease Study

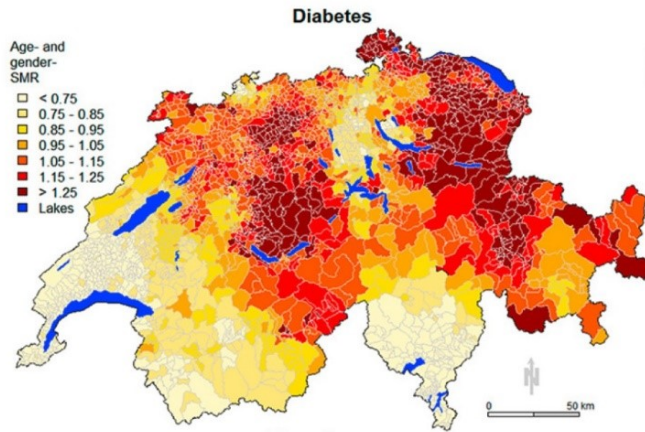
T 8.2 Geschlechts- und altersspezifische Mortalitätsrate (Anzahl Todesfälle/100'000 Bevölkerung) durch Diabetes Mellitus (Typ 1 & Typ 2) in der Schweiz 2017, Global Burden of Disease Studie (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>)

Alter	Männer	Frauen
Alle Altersgruppen, nicht alters-adjustiert	12,63	13,51
<5	0,022	0,024
5-14	0,0098	0,013
15-49	0,56	0,25
50-69	9,01	3,95
70+	88,8	83,53

Quelle: Global Burden of Disease Study

In ihrer Publikation zum jüngsten Mortalitätsatlas der Schweiz haben Chammartin et al.⁷⁰⁵ die geographische Verteilung der Mortalität in der Schweiz untersucht. Die Daten basieren ausschliesslich auf der Todesursachenstatistik für die Jahre 2008-2012, mit einer jährlichen Anzahl von Todesfällen mit Diabetes mellitus als Hauptursache von n=610 für Männer und n=721 für Frauen. Die regionenspezifische alters- und geschlechtsadjustierte Sterblichkeit für Diabetes mellitus untersucht als Standardized Mortality Ratio (beobachtete Anzahl Diabetestodesfälle/erwartete Anzahl Diabetestodesfälle basierend auf der Diabetessterberate in der Gesamtbevölkerung) war in der Deutschschweiz im Durchschnitt höher als in der französisch- und italienischsprachigen Schweiz.

G 8.11 Geographische Verteilung des alters- und geschlechts-adjustierten Sterberisikos (ausgedrückt als Standardized Mortality Ratio) durch Diabetes in der Schweiz, 2008-2012, gemäss⁷⁰⁵



Quelle: Chammartin et al., 2016

Da Diabetes sehr oft nicht unmittelbar zum Tod führt, sondern vielmehr indirekt über Komplikationen wie zum Beispiel Herz-Kreislaufkrankheiten, ist die Frage nach der übermässigen Mortalität (Excess Mortality) von zentraler Bedeutung, d.h. die Frage, ob Personen mit Diabetes ein grösseres Risiko haben zu sterben, als Personen gleichen Alters und Geschlechts, aber ohne Diabetes. Die übermässige Mortalität ist unter anderem ein Indikator für die Versorgungsqualität. Die GBD Daten stellen zwei Masszahlen für diese Beurteilung zur Verfügung:

- Standardized mortality ratio (expressed as a rate ratio; SMR): Die Mortalitätsrate bei Erkrankten, also Diabetiker/innen im Vergleich zur Mortalitätsrate in der gesamten Bevölkerung
- Excess mortality rate (expressed as a rate): Die Anzahl zusätzlicher/übermässiger Todesfälle pro Personen-Jahr bei den prävalenten Diabetesfällen

Gemäss GBD wurde für 2017 das übermässige Sterberisiko an Diabetes ausgedrückt als alters-standardisierte SMR für Frauen in der Schweiz auf 1.87 (1.71-2.06) und für Männer auf 1.83 (1.67-2.00) geschätzt. Daten einer Diabeteskohorte in der Schweiz, deren Basisrekrutierung von Patienten mit eingeschränktem Altersrange von 35 bis 55 Jahren zwischen 1974 bis 1977 stattfand, zeigten nach 30 Jahren Mortalitäts-Follow-up wesentlich grössere SMRs bei Personen mit Diabetes (Männer: 3.2; Frauen 5.0). Sie bestätigten eine höhere Sterblichkeit bei Frauen und zeigten eine leicht höhere Sterblichkeit bei beiden Geschlechtern im Fall von Typ-1-Diabetes.⁷⁰⁶

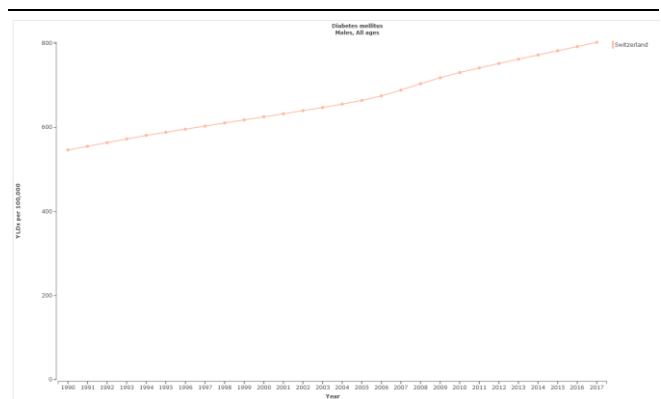
In der SENIORLAB-Kohorte von nicht-bevölkerungsbezogen rekrutierten Personen 60+ wurden Personen mit bekanntem Diabetes ausgeschlossen. Über eine mittlere Follow-up Zeit von 3.68

Jahren wurde die Mortalität untersucht.⁷⁰⁰ Von 1467 Personen waren in diesem Zeitraum 66 Personen verstorben. Bei Personen, die in der Basisuntersuchung neu für Diabetes diagnostiziert worden waren, war das Risiko zu sterben grösser als bei Personen ohne Diabetes (HR 2.79 (1.38-5.66)).

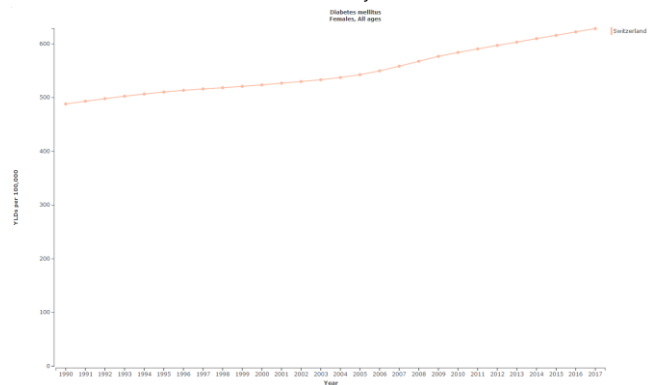
Mit Behinderung gelebte Lebensjahre bei Personen mit Diabetes mellitus

Nicht-übertragbare Krankheiten werden zwar häufig immer erfolgreicher behandelt, so dass Patientinnen und Patienten später oder gar nicht daran sterben. Gleichzeitig schränken viele dieser Krankheiten mit ihrer Chronizität die Lebensqualität nachhaltig ein. Gemäss GBD nimmt die Bedeutung des Beitrages von Diabetes mellitus in Bezug auf die mit Behinderung gelebten Lebensjahre in der Schweiz zu (Abbildung 8.12 und 8.13; Tabelle 8.3) und stand im Jahr 2017 an dritter Stelle, nach Rückenschmerzen und Kopfschmerzen.

G 8.12 Geschlechtsspezifischer zeitlicher Verlauf der mit Behinderung gelebten Jahre (pro 100'000 Bevölkerung; alle Altersgruppen), Diabetes Mellitus (Typ1 & 2 kombiniert), Schweiz, 1990-2017



Quelle: Global Burden of Disease Study

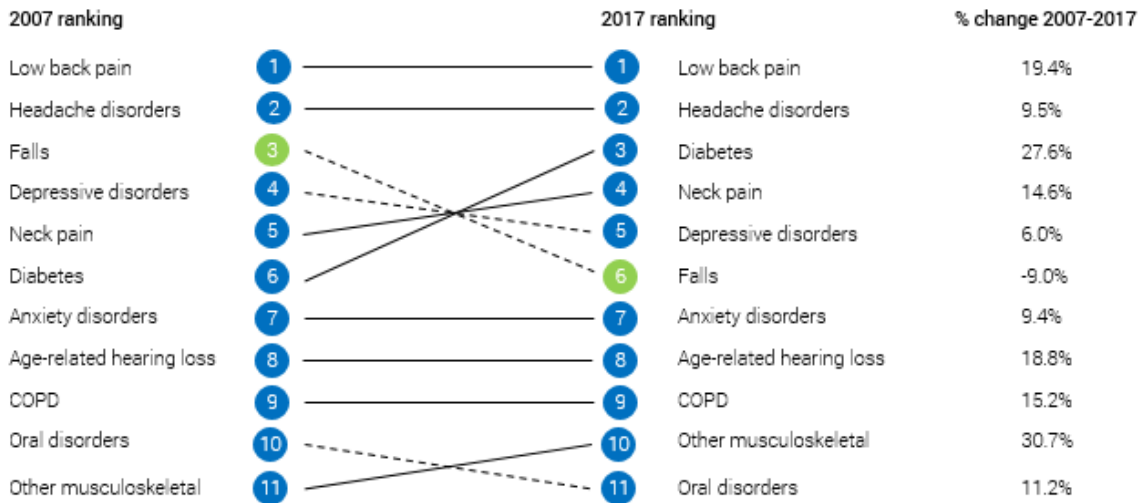


Quelle:Global Burden of Disease Study

G 8.13 Beitrag des Diabetes mellitus in der Schweiz zu den mit Behinderung gelebten Jahren

What health problems cause the most disability?

- Communicable, maternal, neonatal, and nutritional diseases
- Non-communicable diseases
- Injuries



Top 10 causes of years lived with disability (YLDs) in 2017 and percentage change, 2007-2017, all ages, numbers

Quelle: Global Burden of Disease Study

T 8.3 Geschlechts- und alters-spezifische Raten von mit Behinderung gelebten Jahren (Years Lived with Disability; Anzahl YLD/100'000 Bevölkerung) durch Diabetes mellitus (Typ 1 & Typ 2) in der Schweiz gemäss Global Burden of Disease-Studie 2017

Alter	Männer	Frauen
Alle	802.56	628.58
<5	0.39	0.37
5-14	8.91	8.07
15-49	411.33	298.86
50-69	1321.89	880.31
70+	2344.86	1806.82

Quelle: Global Burden of Disease Study

T 8.4 Zusammenfassung verfügbarer epidemiologische Kennzahlen für Diabetes mellitus in der Schweiz

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz Früherkennung Schweiz (%)		46% (SGB 2007)					

Prävalenz Früherkennung

Marques-Vidal 2012 ⁶⁸³	SGB 2007 18+ Blutglukosetest letzte 12 Monate Bevölkerungs-bezogen	45.6% Leman: Mittelland: Nordwest: Zürich: Ost: Zentral: Tessin:	46.4% 45.5% 46.3% 44.6% 43.1% 42.9% 52.2%				
Inzidenz Schweiz (/Jahr/100'000)		580/100'000 19+ (Helsana 2011)				13/100'000 geschätzte jährliche Zunahme 3.2% 0-15 (EURODIAB 2009-2013)	

Inzidenz

Huber 2014 ⁶⁸⁰	Krankenversicherungsdaten Helsana 2011 19+ ≥1 Diabetesmedikament (oral/Insulin) Nicht bevölkerungs-bezogen	Für die Schweiz extrapolierte jährliche Inzidenz: Alle: Alle: 19-39: 40-59: >59: Männer: Alle: 19-39: 40-59: >59: Frauen: Alle: 19-39: 40-59: >59:	0.58% (0.56-0.60) 0.17% (0.14-0.20) 0.56% (0.52-0.60) 1.10% (1.05-1.15) 0.65% (0.61-0.69) 0.09% (0.06-0.12) 0.67% (0.60-0.73) 1.39% (1.30-1.47) 0.51% (0.48-0.55) 0.25% (0.20-0.30) 0.45% (0.44-0.50) 0.87% (0.82-0.93)				
---------------------------	---	--	--	--	--	--	--

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Patterson 2019 ⁶⁸¹	EURO-DIAB Register 1989-2013 >90% Nationale Vollständigkeit N=3010 Fälle Schweiz 1989-2013 Bevölkerungs-bezogen					Alters- und geschlechts-standardisierte jährliche Inzidenzrate (SE)/100'000 Personenjahre, Durchschnitt für 5 Jahresperioden:	
						1989-1993:	7.9 (0.5)
						1994-1998:	8.3 (0.4)
						1999-2003:	11.0 (0.4)
						2004-2008:	13.1 (0.5)
						2009-2013:	13.4 (0.5)
						Alters- und geschlechtsspezifische jährliche Inzidenzraten (/100'000, Durchschnitt für 5-Jahresperioden	
						Männer 0-4	
						1989-93:	4.4
						1994-98:	6.6
						1999-03:	10.7
						2004-08:	10.6
						2009-13:	9.8
						Männer 5-9	
						1989-93:	7.7
						1994-98:	8.7
						1999-03:	11.1
						2004-08:	13.1
						2009-13:	15.8
						Männer 10-14:	
						1989-93:	11.7
						1994-98:	10.8
						1999-03:	13.5
						2004-08:	16.0
						2009-13:	15.6
						Frauen 0-4	
						1989-93:	2.9
						1994-98:	5.3
						1999-03:	7.8
						2004-08:	10.9
						2009-13:	9.2
						Frauen 5-9	
						1989-93:	8.1
						1994-98:	8.0
						1999-03:	10.8
						2004-08:	13.8
						2009-13:	14.1

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
						Frauen 10-14:	
						1989-93:	12.6
						1994-98:	10.2
						1999-03:	11.9
						2004-08:	14.0
						2009-13:	15.8
Schoenle 2001 ⁶⁸²	Alle Typ 1 DM Diagnosen Kinderspitäler Schweiz 1991-1991 <15 Jahre Bevölkerungs-bezogen					0-15 Jahre:	
						1991:	7.8/100'000
						1999:	10.6/100'000
						0-4 Jahre	
						1991:	2.4/100'000
						1999:	10.5/100'000
Prävalenz Diabetes mellitus Schweiz %		Selbstberichtete Arzt diagnose 15+ 4.8% (SGB 2017)		Selbstberichtete Arzt diagnose 15+ 4.4% (SGB 2017)	Selbstbericht Arzt diagnose 35-75: 5.9% vs. Selbstbericht Arzt diagnose oder FPG 35-75: 9.1% (CoLaus 2009-2012)	Selbstbericht Arzt diagnose 35-75: 2.6% vs. Selbstbericht Arzt diagnose oder FPG 35-75: 3.8% (CoLaus 2009-2012)	Selbstbericht 35-75: 0.2% (CoLaus 2003)

Prävalenz (diagnostizierter) DM

GBD Studie	GBD	7.3%	5.6%	-	-	-	-
Institute of Health Metrics Visualization Tool	2017 alters-standardisiert	(6.6-8.2)	(5.0-6.3)				
Obsan	SGB	4.8%	4.4%	-	-	-	-
https://www.obsan.admin.ch/de/indikatoren/diabetes-mellitus	2017 15+ Selbst-Bericht Arzt-Diagnose Absolute Lebenszeitprävalenz Bevölkerungs-bezogen	(4.4-5.3) N=579	(4.0-4.8) N=525				
Estropey 2011 für Jahre 1997,2002,2007 ⁶⁸⁴							
Marques-Vidal 2012 ⁶⁸³	SGB 2007 18+ Selbst-Bericht Arzt-Diagnose Bevölkerungs-bezogen	Gesamte Schweiz: 5.4% Nach Region: Leman: Mittelland: Nordwest: Zürich:	5.8% 5.9% 6.1% 5.7%				

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
		Ost:	4.6%				
		Zentral:	4.0%				
		Tessin:	5.3%				
Bopp 2011 ⁶⁸⁶	SGB 2007 Todesursachenregister 2007/2008 Medstat 2008 20-84 Gesamte Schweiz Bevölkerungs-bezogen	Kombination 3 Quellen 3.8-4.9% Medstat 4.4% Todesursachen 3.8% SGB Selbstbericht Arzt-Diagnose: 4.9%	Kombination 3 Quellen: 2.8-3.7% Medstat: 2.8% Todesursachen 3.1% SGB Selbstbericht Arzt-Diagnose: 3.7%				
Zellweger 2014 ⁶⁸⁹	SGB 2007 FIRE 2010-12 Medstat 2009-2010 Alter 15-94 Deutsch Schweiz Teilweise bevölkerungs-bezogen	Alters-standardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 2.3% (2.0-2.7) Selbst-Bericht Medikamente oder Arzt-Diagnose: 4.6% (4.1-51.) FIRE: Medikamente 3.4% (3.2-3.5) Medikamente oder Diagnose 4.3%(4.1-4.5) Medikamente oder Arzt-Diagnose oder Hyperglykämie 4.6%(4.4-4.8) MEDSTAT: 4.9% (4.8-4.9)	Alters-standardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 1.7% (1.4-1.9) Selbst-Bericht Medikamente oder Arzt-Diagnose: 3.6% (3.2-4.0) FIRE: Medikamente 2.1% (1.9-2.2) Medikamente oder Diagnose 2.7%(2.5-2.8) Medikamente oder Arzt-Diagnose oder Hyperglykämie 2.9%(2.7-3.0) MEDSTAT: 3.2(3.2-3.2)				
Rizza 2012 ⁶⁸⁸	FIRE 2009-2011 ≥20 Jahre Diagnose Code T90 ICDC-2 Deutsch Schweiz	T89 oder T90=Insulin-abhängiger Oder nicht-Insulin-abhängiger DM 3.96% (3.22-4.39) T89 oder T90 Oder		T90=nicht Insulin-abhängiger DM Alle: 3.29% (2.75-3.82) Männer: 4.04% Frauen: 2.63%			

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Nicht bevölkerungsbezogen	FPG>11.1 mmol/l Oder HbA1c>6.5% Oder Diabetes Medikamente: 5.02% (4.26-5.88)					
Escobar 2015 ⁶⁹⁸	Seniorlab-Kohorte 60+ Selbst-Bericht Diagnose Bevölkerungs-bezogen für Stadt Lausanne	5.0%					
Kaiser 2012 ⁶⁹² Grange 2015 ⁶⁹⁴ Stringhini 2012 ⁷⁰⁷	CoLaus-Kohorte 2003;Baseline;35-75 2009-2012; 1. Follow-up;40-80 Selbst-Bericht & FPG Bevölkerungs-bezogen für Stadt Lausanne	Selbst-Bericht Baseline 35-75: Alle: 4.1% Männer: 5.9% Frauen: 2.6% FPG≥7 mmol/l Und/oder Orale Antidiabetika und/oder Insulin Baseline 35-75: Alle: 6.3% (5.7-7.0) Männer: 9.1% (8.1-10.2) Frauen: 3.8% (3.2-4.5)		Selbst-Bericht Baseline 35-75: Alle: 0.2%		Selbstbericht Arzt-Diagnose 1. Followup 40-80: Alle: 7.9% FPG or taking DM treatment, nach Bildungsgrad; Baseline: Männer, Alter 35-54: - Hoch: 1.5% - Mittel: 3.1% - Tief: 4.7% Männer, Alter 55-75 - Hoch: 11.1% - Mittel: 14.1% - Tief: 17.1% Frauen, 35-54 - Hoch: 0.4% - Mittel: 1.1% - Tief: 1.7% Frauen, 55-75: - Hoch: 4.1% - Mittel: 5.4%	

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
- Tief: 6.7%							
Eze 2014 ⁶⁹¹ Walther 2017 ⁶⁹⁰	SAPALDIA-Kohorte 2001 1.Follow-up; 28-71 2011 2.Follow-up; 38-81 Selbst-Bericht Diagnose & Plasmaglukose oder HbA1c Bevölkerungs-bezogen 8 Ge- meinden schweizweit	Selbst-Bericht; 2001; 28-71 2.2%		Selbst-Bericht oder FPG/Hba1c; 2001; 28-71 5.5% (2.8, 7.2)		Selbst-Bericht; 2011; 38-81 7.7%	
Nedeltchev 2005 ⁷⁰³	Kampagne "Meeting Point Heart and Brain" 2001 4-95 N=4458 8 Einkaufszentren Schweiz- weit Selbst-Bericht & kapilläre Blutglukose (nüch- tern und nicht nüchtern) nicht bevölkerungs-bezogen	Alle: <30: 31-40: 41-50: 61-70: 71-80: >80:	1.6% 0.6% 1.0% 0.9% 1.1% 0.9% 3.4%				
Santos-Eggimann 2005 & 2007 ⁶⁹⁷	Lausanner Kohorte Lc65+ 2004-05 Alter 65-70 Selbst-Bericht Diagnose DM bevölkerungs-bezogen für Lausanne	15.2%	7.2%				
Rey 2012 ⁷⁰²	AMAVITA Apotheken-Screen- ing 2010 Alter 561.±SD16-6 18 Kantone 109 Apotheken N=3135 Teilnehmende Selbst-Bericht Diagnose & Behandlung Nicht bevölkerungs-bezogen	Alle: Selbst-Bericht DM: 4.2% FPG DM: 1.9% PräDM (FPG 5.6-<11.1 mmol/): 11.5%		Deutschschweiz: Selbst-Bericht DM: 3.6% FPG DM: 1.9%			
		Franz/Ital-Schweiz: Selbst-Bericht DM: 4.9% FPG DM: 1.9%		Waadt: Selbst-Bericht: 8.3% FPG DM: 0%			

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz behandelter Diabetes Schweiz %		Selbstbericht: Prävalenz medikamentös therapierter Diabetes 3% Prozentsatz medikamentös therapierter Diabetes 53-57% 15+ (SGB 2007)		Prävalenz medikamentös therapierter DM: 5.4% Prozentsatz medikamentös therapierter DM: 91.3% 35-75 CoLaus	Prävalenz medikamentös therapierter DM: 2.0% Prozentsatz medikamentös therapierter DM: 75.9% 35-75 CoLaus		
		Krankenversicherungsdaten Helsana: Prävalenz medikamentös therapierter Diabetes 4.9% 19+ (Helsana 2011)					

Prävalenz behandelter DM bei Personen mit bekanntem DM

Estoppey 2011 ⁶⁸⁴	SGB 2007 18+ «Are you treated for DM?»	Prävalenz medikamentös therapierter DM: 2.6% der SGB Probanden Prozentsatz medikamentös therapierter DM: 53.3%	
Marques-Vidal 2012 ⁷⁰⁸	SGB 2007 18+ "Daily OR several times per week OR about once per week for question "During the last seven days, at what frequency did you take medicines for diabetes?"	Prävalenz medikamentös therapierter DM: 3.1% Prozentsatz medikamentös therapierter DM: Alle: 57.1% (leicht höher als Estoppey 2011, da leicht andere Definition) Leman: 64.8% Mittelland: 60.8% Nordwest: 50.4% Zürich: 49.2% Ost: 50.6% Zentral: 57.6% Tessin: 58.4%	
Zellweger 2014 ⁶⁸⁹	SGB 2007 FIRE 2010-12 Medstat 2009-2010 Alter 15-94 Deutsche Schweiz Teilweise bevölkerungs-bezogen	Altersstandardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 3.6% (3.2-4.0) Selbst-Bericht Medikamente oder Diagnose: 4.6% (4.1-51.) FIRE: Medikamente	Altersstandardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 1.7% (1.4-1.9) Selbst-Bericht Medikamente oder Diagnose: 2.3% (2.0-2.7) FIRE: Medikamente

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
		3.4% (3.2-3.5) Medikamente oder Diagnose	2.1% (1.9-2.2) Medikamente oder Diagnose				
		4.3%(4.1-4.5) Medikamente oder Diagnose oder Hyperglykämie	2.7%(2.5-2.8) Medikamente oder Diagnose oder Hyperglykämie				
		4.6%(4.4-4.8) MEDSTAT:	2.9%(2.7-3.0) MEDSTAT:				
		4.9% (4.8-4.9)	3.2(3.2-3.2)				
Huber 2014 ⁶⁸⁰	Krankenversicherungsdaten Helsana 2011 19+ ≥1 Diabetesmedikament (oral/Insulin) Nicht bevölkerungs-bezogen	Für Schweiz extrapolierte Prävalenz medikamentös therapierter DM:					
		Alle:					
		Alle:	4.90% (4.86-4.94)				
		19-39:	0.69% (0.65-0.73)				
		40-59:	3.62% (3.54-3.70)				
		>59:	11.68% (11.56-11.80)				
		Männer:					
		Alle: 5.68%	(5.62-5.74)				
		19-39:	0.58% (0.54-0.62)				
		40-59:	4.44% (4.32-4.56)				
		>59:	14.49% (14.29-14.69)				
		Frauen:					
		Alle:	4.15% (4.09-4.21)				
		19-39:	0.79%(0.73-0.85)				
		40-59:	2.79% (2.71-2.87)				
		>59:	9.41%(9.27-9.55)				
Forni Oгна 2016 ⁶⁸⁵	Swiss Survey on Salt 2010-2012 Bevölkerungsbezogen auf Haushaltseben; geschlechts- und altersstratifiziertes Sampling von Personen Selbstbericht DM Medikamente	Prävalenz medikamentös therapiert DM:		Prävalenz medikamentös therapiert DM:			
		15-29:	0%	15-29:	0		
		30-44:	1.6%	30-44:	0.6%		
		45-59:	2.3%	45-59:	2.2%		
		≥60:	11.0%	≥60:	4.7%		
Kaiser 2012 ⁶⁹²	CoLaus-Kohorte 2003; Baseline; 35-75 Selbst-Bericht Orale Antidiabetika/Insulin Bevölkerungs-bezogen für Lausanne			Prävalenz medikamentös therapierter DM:	Prävalenz medikamentös therapierter DM:		
				5.4%	2.0%		
				Prozentsatz medikamentös therapierter DM:	Prozentsatz medikamentös therapierter DM:		
				91.3%	75.9%		

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Morabia 2005 ⁷⁰⁴	Bus Santé 1993-2003 35-74 Selbst-Bericht Diabetesmedikamente Bevölkerungs-bezogen für Kanton Genf	Prävalenz medikamentös therapierter DM: 1993: 3% 2003: 5%	Prävalenz medikamentös therapierter DM: 1993: 1% 2003: 1%				
Rey 2012 ⁷⁰²	AMAVITA Apotheken-Screening 2010 Alter 561.±SD16-6 18 Kantone 109 Apotheken N=3135 Teilnehmende Selbst-Bericht Diagnose & Behandlung Nicht bevölkerungs-bezogen	Prävalenz medikamentös therapierter DM: Nur orale Antidiabetika: 2.8% Insulin und orale Antidiabetika: 0.1% Nur Insulin: 0.25% Nicht medikamentös behandelt: 1.0% Prozentsatz medikamentös behandelter DM: DM mit nur oralen Antidiabetika: 67.2% Insulin und oralen Antidiabetika: 2.3% Nur Insulin: 6.1% DM unbehandelt: 24.4%					
Santos-Eggimann 2005 & 2007 ^{697 709}	Lausanner-Kohorte Lc65+ 2004-05 Alter 65-70 Selbst-Bericht Diagnose DM bevölkerungs-bezogen für Lausanne	Prävalenz medikamentös therapierter DM: Orale Antidiabetika: 10.4% Insulin: 3.2% Prozentsatz medikamentös behandelter DM: oralen Antidiabetika behandelt: 68.9% Insulin: 21.1%	Prävalenz medikamentös therapierter DM: Oralen Antidiabetika: 4.8% Insulin: 2.3% Prozentsatz medikamentös behandelter DM: Orale Antidiabetika 68.9% Insulin 21.1%				
Prävalenz kontrollierter DM bei Personen mit bekanntem DM		65% 15+ (SGB 2007)					
Prävalenz kontrollierter DM bei Personen mit bekanntem DM							
Estoppey 2011 ⁶⁸⁴	SGB 2007 Bevölkerungs-bezogen «Currentl, how is your glycemia »?	65.5%					
Prävalenz gesunde Ernährung/Anti-diabetische Diät bei Personen mit bekanntem DM		Gesunder Lebensstil: 17.5% 38-81 (SAPALDIA 2011)	Anti-diabetische Diät: 47% 40-70+ (CoLaus 2009-12)				

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen

Prävalenz gesunder Ernährung/Anti-Diabetischer Diät bei Personen mit bekannten DM

Grange 2015 ⁶⁹⁴	CoLaus-Kohorte 2009-2012; 1. Followup: 40-70+ Selbst-Bericht Diagnose Selbst-Bericht Diät betreffend Wenig Zucker/ Anti-Diabetes	Anti-diabetische Diät: Alle: 47% Männer: 47.5% Frauen: 45.1%					
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Walther 2017 ⁶⁹⁰	SAPALDIA-Kohorte 2001 1. Follow-up; 28-71 2011 2. Follow-up; 38-81 Selbst-Bericht Diagnose und Gesunde Diät: Nicht-Raucher & Alkohol ≤1 resp ≤2 Glas/Tag & BMI < 25 & körperliche Aktivität ≥150 min/Woche	Gesunde Diät: 2001, 28-71: 21.1% 2011; 38-81: 17.5%					
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Prävalenz Komplikationen bei Personem mit DM (bekannt oder FPG)	Prävalenz kardiovaskuläre Krankheit: 26.4% 65-70 (Lc65+)	Prävalenz kardiovaskuläre Krankheit: 26.2% 65-70 (Lc65+)	Prävalenz Dyslipidämie: 87.3% 35-75 (CoLaus)
--	--	--	--

Prävalenz Komplikationen bei Personen DM (bekannt und/oder FPG)

Vollenweider 2011 ⁶⁹⁶	CoLaus-Kohorte 2003; Baseline; 35-75 Selbst-Bericht Dyslipidämie Bevölkerungs-bezogen für Lausanne	Prävalenz Dyslipidämie: 87.3% Behandlung Dyslipidämie: 42.4% Kontrollierte Dyslipidämie: LDL ≤ 2.6 mmol/l
----------------------------------	---	---

Santos-Eggimann 2005 ⁷⁰⁹	Kohorte Lc65+ 2004-05 65-70 Selbst-Bericht Diagnose DM und kardiovaskuläre Krankheit Bevölkerungsbezogen für Lausanne	Prävalenz kardiovaskuläre Krankheit: 26.4% (vs. 21.0% bei Männern ohne DM)	Prävalenz kardiovaskuläre Krankheit: 26.2% (vs. 14.3% bei Frauen ohne DM)
-------------------------------------	--	---	--

Prävalenz nicht-diagnostizierter PräDM und DM bei Personen ohne bekannten DM	PräDM Alle: 30.9% Männer: 36.8% Frauen: 25.8%	DM nicht diagnostiziert: Alle: 2.2% Männer: 3.2% Frauen: 1.3%
---	---	---

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
		21-45 (GAPP Kohorte Lichtenstein)		PräDM (FPG): Alle: 10.6% 35-75 (CoLaus 2003)			

Prävalenz nicht-diagnostizierter PräDM und DM bei Personen ohne bekannten DM

Zellweger 2014 ⁶⁸⁹	SGB 2007 FIRE 2010-12 Medstat 2009-2010 Alter 15-94 Deutsche Schweiz Teilweise bevölkerungs-bezogen	Alters-standardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 3.6% (3.2-4.0) Selbst-Bericht Medikamente oder Diagnose: 4.6% (4.1-51.) FIRE: Medikamente 3.4% (3.2-3.5) Medikamente oder Diagnose 4.3%(4.1-4.5) Medikamente oder Diagnose oder Hyperglykämie 4.6%(4.4-4.8) MEDSTAT: 4.9% (4.8-4.9)	Alters-standardisierte Prävalenz SBG: Selbst-Bericht Medikamente: 1.7% (1.4-1.9) Selbst-Bericht Medikamente oder Diagnose: 2.3% (2.0-2.7) FIRE: Medikamente 2.1% (1.9-2.2) Medikamente oder Diagnose 2.7%(2.5-2.8) Medikamente oder Diagnose oder Hyperglykämie 2.9%(2.7-3.0) MEDSTAT: 3.2(3.2-3.2)		
Eze 2014 ⁶⁹¹	SAPALDIA-Kohorte 2001; 1.Follow-up; 28-71 Diabetes basierend auf HbA1c oder Blutglukose (nach Abzug Prävalenz selbst-berichteter Diabetes)	DM insgesamt: 5% (2.8, 7.2) DM nicht diagnostiziert (Nach Abzug Selbst-Bericht): 2.8%			
Kaiser 2012 ⁶⁹²	CoLaus-Kohorte 2003; Baseline; 35-75 Bevölkerungs-bezogen für Lausanne			DM Ingesamt: Alle: 6.3% Männer: 9.1% Frauen: 3.8%	

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
				DM nicht diagnostiziert: Alle: 2.2% Männer: 3.2% Frauen: 1.3% PräDM (FPG) Alle: 10.6%			
Escobar 2015 ⁶⁹⁸	Seniorlab-Kohorte 60+ 2009-2012 60+ Personen ohne diagnostizierter DM FPG und oder HbA1c Nicht bevölkerungsbezogen	DM nicht diagnostiziert (HbA1c und/oder FPG)					
		Alle:	8.4% (7.0-9.9)				
		Männer:	11.4% (9.1-14.2)				
		Frauen:	5.7% (4.4-7.8)				
		PräDM					
		Alle:	64.5% (61.8-66.9)				
		Männer:	38.3% (34.6-42.2)				
		Frauen:	52.3% (48.8-55.9)				
Blum 2014 ⁷¹⁰	GAPP-Kohorte Lichtenstein 21-45 2010 Bevölkerungs-bezogen: alle 25-41 jährigen Einwohner von Lichtenstein HbA1c bei Personen ohne Diabetes	PräDM					
		Alle:	30.9%				
		Männer:	36.8%				
		Frauen:	25.8%				
Hersberger 2006 ⁷⁰¹	Deutschschweizer Apotheken N= 91,082 breiter Altersrange Rekrutierung in 530 Deutschschweizer Apotheken Kapilläre Blutglukose bei Personen ohne bekannten Diabetes Nicht bevölkerungsbezogen, aber 2.4% der erwachsenen Bevölkerung	Alle:	6.7%				
		Männer:					
		Alle:	11.1%				
		≤30:	3.8%				
		31-45:	4.0%				
		46-60:	8.2%				
		61-75:	13.7%				
		>75:	16.0%				
		Frauen:					
		Alle:	5.9%				
		≤30:	1.3%				
		31-45:	1.7%				
		46-60:	3.5%				
		61-75:	7.6%				
		>75:	10.2%				
Rey 2012 ⁷⁰²	AMAVITA Apotheken-Screening 2010	Gesamte Schweiz:					
		Selbst-Bericht DM:		4.2%			
		FPG DM (≥11.1 mmol/l):		1.9%			

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Alter 561.±SD16-6	PräDM (FPG 5.6-<11.1 mmol/);		11.5%			
	18 Kantone	Deutschschweiz:					
	109 Apotheken	Selbst-Bericht DM:		3.6%			
	N=3135 Teilnehmende	FPG DM (≥11.1 mmol/l):		1.9%			
	Selbst-Bericht Diagnose	Franz/Ital-Schweiz:					
	&	Selbst-Bericht DM:		4.9%			
	Behandlung	FPG DM (≥11.1 mmol/l):		1.9%			
	Nicht bevölkerungs-bezogen	Waadt:					
		Selbst-Bericht:		8.3%			
		FPG DM (≥11.1 mmol/l):		0%			

Prävalenz hohes DM Risiko gemäss FINDRISC und anderen Scores bei Personen ohne DM		Anzahl Personen at Risk Schweiz FINDRISC:		Anzahl Personen at Risk Schweiz FINDRISC:	
		35-44:	29,116	35-44:	21,309
		45-54:	86,506	45-54:	55,443
		55-64:	146,256	55-64:	104,865
		65-75:	94,240	65-75:	99,106
		35-75 (CoLaus)		35-75 (CoLaus)	

Prävalenz hohes DM Risiko gemäss FINDRISC Score und anderer Scores bei Personen ohne DM

Schmid 2011 ⁶⁹⁵	CoLaus-Kohorte 2003; Baseline; 35-75 Bevölkerungsbezogen für Lausanne	Swiss Diabetes Association:	13.5% (12.2-14.9)	Swiss Diabetes Association:	11.1 (10.0-12.3)
		FINDRISC:	22.9% (21.3-24.5)	FINDRISC:	15.7% (14.5-17.1)
		Anzahl Personen at Risk Schweiz FINDRISC:	35-44: 29,116 45-54: 86,506 55-64: 146,256 65-75: 94,240	Anzahl Personen at Risk Schweiz FINDRISC:	35-44: 21,309 45-54: 55,443 55-64: 104,865 65-75: 99,106
Hersberger 2006 ⁷⁰¹	Deutschschweizer Apotheken N= 91,082 breiter Altersrange Rekrutierung in 530 Deutschschweizer Apotheken	Alle: 77.7%	Männer: Alle: 81.5% ≤30: 31.2% 31-45: 50.2% 46-60: 85.5%		

Kenngrösse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	Kapilläre Blutglukose bei Personen ohne bekannten Diabetes	61-75: 88.2%	88.2%				
		>75: 88.5%	88.5%				
	Nicht bevölkerungsbezogen, aber 2.4% der erwachsenen Bevölkerung	Frauen:					
		Alle: 75.9%	75.9%				
		≤30: 21.5%	21.5%				
		31-45: 37.4%	37.4%				
		46-60: 78.1%	78.1%				
		61-75: 82.1%	82.1%				
		>75: 88.3%	88.3%				
Mortalität durch Diabetes		12.63/100'000	13.51/100'000	11.36/100'000	12.07/100'000	1.27/100'000	1.45/100'000
		2017	2017	2017	2017	2017	2017
		(GBD)	(GBD)	(GBD)	(GBD)	(GBD)	(GBD)

Mortalität durch Diabetes

GBD Studie	GBD	12.63	13.51	11.36	12.07	1.27	1.45
	2017	(11.43-13.97)/100'000	(12.11-15.06)/100'000	(10.2012.78)/100'000	(10.67-13.90)/100'000	(0.81-1.51)/100'000	(0.72-1.82)/100'000
	nicht altersstandardisiert						
Mortalität bei Personen mit Diabetes		2.57%	2.53%				
		2011	2011				
		(Helsana)	(Helsana)				

Mortalität bei Personen mit Diabetes

Huber 2014 ⁶⁸⁰	Krankenversicherungsdaten Helsana	Jährliche Mortalität:					
	2011	Alle:	Alle: 2.56% (2.42-2.70)				
	≥1 Medikament Oral/Insulin	19-39: 0.14% (-0.02-0.30)	19-39: 0.14% (-0.02-0.30)				
	Nicht bevölkerungs-bezogen	40-59: 0.68% (0.52-0.84)	40-59: 0.68% (0.52-0.84)				
		>59: 3.46% (3.28-3.64)	>59: 3.46% (3.28-3.64)				
		Männer:					
		Alle: 2.57% (2.39-2.75)	Alle: 2.57% (2.39-2.75)				
		19-39: 0.12% (-0.10-0.34)	19-39: 0.12% (-0.10-0.34)				
		40-59: 0.80% (0.58-1.02)	40-59: 0.80% (0.58-1.02)				
		>59: 3.48% (3.24-3.72)	>59: 3.48% (3.24-3.72)				
		Frauen:					
		Alle: 2.53% (2.33-2.73)	Alle: 2.53% (2.33-2.73)				
		19-39: 0.16% (-0.06-0.38)	19-39: 0.16% (-0.06-0.38)				
		40-59: 0.49% (0.27-0.71)	40-59: 0.49% (0.27-0.71)				
		>59: 3.44% (3.30-3.58)	>59: 3.44% (3.30-3.58)				
Übermässige Sterblichkeit bei Diabetikern		HR=3.2 (2.8-3.7)	HR=5.0 (4.3-5.8)	HR=3.0 (2.5-3.5)	HR=4.7 (3.9-5.8)	HR=3.8 (3.0-4.8)	HR=5.4 (4.3-6.8)

Kenngrosse Krankheitslast Referenz	Datenquelle Charakteristika	Diabetes mellitus Typ 1 & 2		Diabetes mellitus Typ 2		Diabetes mellitus Typ 1	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
		1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)	1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)	1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)	1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)	1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)	1974-2006 (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes)

Übermässige Sterblichkeit bei Diabetikern

GBD Studie	GBD 2017 SMR alters- standardisiert bevölkerungs-bezogen	1.83 (1.67-2.00)	1.87 (1.71-2.04)				
Allemann 2009 ⁷⁰⁶	WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Baseline: 1974-77, 35-55 J Follow-up: -2006 Nicht bevölkerungs-bezogen	3.2 (2.8-3.7)	5.0 (4.3-5.8)	3.0 (2.5-3.5)	4.7 (3.9-5.8)	3.8 (3.0-4.8)	5.4 (4.3-6.8)
Gutzwiller 2018 ⁷⁰⁰	Seniorlab-Kohorte 60+ Rekrutierung: 2009-2012 Follow-up durchschnittlich 3.68 Jahre Nicht bevölkerungs-bezogen	<u>Mortalität Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker:</u> HR 2.79 (1.38-5.66)					
Mit Behinderung gelebte Lebensjahre		802.56 (537.8-1121.73)/100'000 2017 (GBD)	628.58 (421.6-876.72)/100'000 2017 (GBD)	767.53 (513.16-1073.19)/100'000 2017 (GBD)	601.35 (403.05-837.21)/100'000 2017 (GBD)	35.03 (23.42-49.49)/100'000 2017 (GBD)	27.23 (18.41-39.26)/100'000 2017 (GBD)

Mit Behinderung gelebte Lebensjahre

GBD Studie	GBD 2017	802.56 (537.8-1121.73)/100'000	628.58 (421.6-876.72)/100'000	767.53 (513.16-1073.19)/100'000	601.35 (403.05-837.21)/100'000	35.03 (23.42-49.49)/100'000	27.23 (18.41-39.26)/100'000
------------	--------------------	-----------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Quelle: eigene Darstellung

9 Relevante Guidelines und Indikatoren für die Diabetes-Surveillance in der Schweiz

9.1 Allgemeine Aspekte von Qualitäts-Indikatoren

Für die Überwachung der Behandlungsqualität sind zwei Aspekte zentral. Erstens braucht es anerkannte Richtlinien, an denen sich die Behandlungsqualität orientieren kann. Zweitens braucht es epidemiologische und klinische Indikatoren, welche die Einhaltung und Verbesserung der mit den Richtlinien verbundenen Qualitätsstandards messen können. Klinische Qualitäts-Indikatoren können Strukturen (z.B. Teamzusammensetzung in der Diabetesversorgung), Prozesse (z.B. Prozentsatz von Diabetespatienten mit regelmässiger HbA1c-Bestimmung, Fussversorgung, Retinauntersuchung, Nephropathie-Abklärung), oder Endpunkte (z.B. HbA1c, Blutdruck, Blutlipide, Nierenfunktion und Nephropathie, Retina-Status, aber auch Lebensqualität, Nutzung von Gesundheitsdienstleistungen oder Mortalität von Personen mit Diabetes) messen. Bei der Interpretation von Qualitäts-Indikatoren ist wichtig in Erinnerung zu rufen, dass das Endresultat einer Krankheit nicht nur von der Gesundheitsversorgung abhängt. Charakteristika des Patienten und seines Umfeldes und damit verbunden persönliches Verhalten und Entscheide sowie Art und Ausprägung der Krankheit beeinflussen und interagieren mit den Wirkungen der Gesundheitsversorgung. Um den alleinigen Einfluss des Gesundheitswesens zu analysieren, ist es deshalb bedeutsam, zusätzlich Indikatoren zu Patientin oder Patient (soziodemographische Faktoren; Lebensstil; Compliance) und zur Krankheit (Schweregrad; Subtyp; Komorbiditäten) in einem Surveillance-System⁷¹¹ mitzuerfassen.

Indikatoren eines Surveillance-Systems haben zum Ziel⁷¹¹:

1. die Qualität der Versorgung zu messen;
2. Vergleiche zu ermöglichen (Benchmarking: über die Zeit, zwischen Versorgern, Institutionen und Regionen);
3. Überprüfbarkeit, Regulierung, und Akkreditierung zu unterstützen;
4. die Qualitätsverbesserung zu unterstützen;
5. die Prioritätensetzung zu unterstützen;
6. Patientinnen und Patienten bei der Selektion von Versorgern und Institutionen zu unterstützen.

Die SAMW hat in ihren Empfehlungen eine Checkliste veröffentlicht, um Qualitätsberichte und darin verwendete Indikatoren angemessen zu interpretieren⁷¹². Indikatoren sollen sensitiv und

spezifisch; valide und zuverlässig; evidenz-basiert; im Detail beschrieben und operationalisiert und für ihre spezifische Zielsetzung effektiv sein⁷¹¹.

In der Schweiz existiert zurzeit kein nachhaltiges Monitoring-System, das es erlaubt, anhand ausgewählter Indikatoren zu untersuchen, wie die internationalen und an sie angelehnten nationalen Behandlungsrichtlinien im Bereich der Diabetes-Versorgung eingehalten werden. Dies, obwohl bereits im Jahr 2005 ein Bericht zur Versorgungskette Diabetes einen Vorschlag für eine ganzheitliche Prozesssicht machte⁵. Des Weiteren wurde im Rahmen der Nationalen Strategie Prävention nicht-übertragbare Krankheiten (NCD) 2017 bis 2024 ein Indikatoren-Set für das Monitoring-System NCD identifiziert⁷¹³. Die Datenquellen für das NCD-Monitoring-System wurden in einem separaten Bericht beschrieben⁷¹⁴. Das NCD-Indikatoren-Set beinhaltet mehrere für eine Diabetes-Surveillance wesentliche Indikatoren, zugleich verweist der Bericht auf verschiedene Datenlücken, insbesondere wenn es darum geht, eine nachhaltige Diabetes-Surveillance aufzubauen. Ganz besonders im Bereich Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen gibt es derzeit grosse Informationsdefizite.

9.2 Versorgungs-Richtlinien von Relevanz für die Diabetes-Surveillance in der Schweiz

Relevante Richtlinien im Bereich Diabetes wurden in der Schweiz von der Vereinigung Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH), der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED), und dem Diabetesprogramm Kanton Waadt (Programme cantonal Diabète) erlassen. Die Tabelle in Appendix 4 gibt eine Übersicht über die bestehenden Richtlinien.

Die SGED-Richtlinien können als relativ umfassende nationale Richtlinie für die Kontrolle von Diabetes in der Schweiz und damit als wichtige Basis für die Entwicklung einer Diabetes-Surveillance betrachtet werden¹⁷ (SGED Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie. Recommendations for professionals. <http://sgedssed.ch/informationen-fuer-fachpersonen/> [Die Empfehlungen wurden inzwischen umbenannt und verschoben, siehe neu unter «[Empfehlungen für Risiko-Test und Screening Typ-2-Diabetes in der Grundversorgerpraxis](#)». Anmerkung der Redaktion, Stand 2.9.2020]).

Nachstehend sind relevante Empfehlungen der SGED dargestellt:

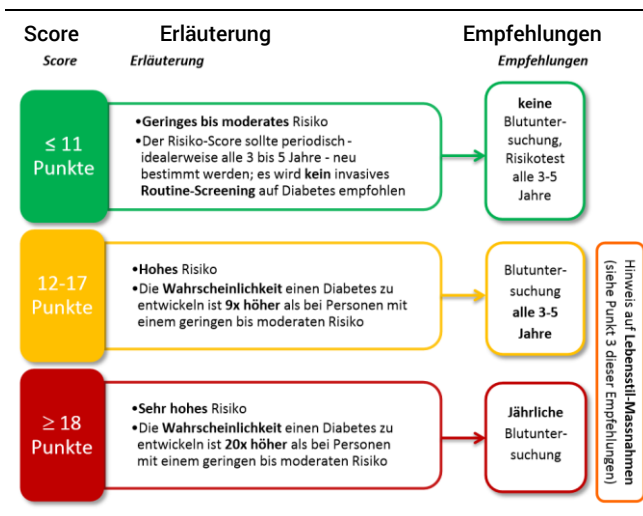
1) SGED Empfehlungen für Risikotest und Screening Typ-2-Diabetes in der Grundversorger-Praxis und in Apotheken

Key Messages:

- Für die Beurteilung des Diabetes-Risikos wird der adaptierte [FINDRISC-Fragebogen](#) empfohlen (last access: 2.9.2020).
- In Abhängigkeit von der Risiko-Bestimmung werden unterschiedliche Screening-Frequenzen empfohlen.
- Das Screening erfolgt mittels HbA1c-Test (NGSP oder IFCC-zertifiziert).
- Lebensstil verändernde Massnahmen sind bei Personen mit Prädiabetes oder hohem/sehr hohem Diabetes-Risiko empfohlen.

Quelle: SGED: [Empfehlungen für Risiko-Test und Screening Typ-2-Diabetes in der Grundversorgerpraxis](#)

G 9.1 Screening-Empfehlungen in Abhängigkeit des Risiko-Scores



Quelle: SGED: [Empfehlungen für Risiko-Test und Screening Typ-2-Diabetes in der Grundversorgerpraxis](#)

G 9.2 Klassifikation von Diabetes und Prädiabetes

	Nüchtern Plasmaglukose (venös)	Orale Glukose-toleranztest 2h-Wert (75g po)	HbA1c* (standardisierte validierte Methode)
Normal	< 5.6 mmol/l	< 7.8 mmol/l	< 5.7% < 39 mol/mol
Prädiabetes	Gestörte Nüchterglukose ≥ 5.6 und < 7.0 mmol/l	–	–
	Verminderte Glukosetoleranz –	≥ 7.8 und > 11.1 mmol/l	–
Diabetes Mellitus	≥ 7.0 mmol/l	≥ 11.1 mmol/l	≥ 6.5 % ≥ 48 mmol/mol

Die HbA1c-Bestimmung ist für Screening und Diagnose nur geeignet, sofern beim Patienten keiner der folgenden Faktoren vorliegt:

- Hämoglobinopathien (HbS, HbC, HbF, HbE)
- Erhöhter Erythrozyten-Turnover (hämolytischen Anämie, Bluttransfusionen, subklinische Hämolyse bei HIV)
- Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Gestationsdiabetes, Typ-1-Diabetes oder mit Zystischer Fibrose assoziierter Diabetes
- Interferenz mit Eisenmangel (ergibt falsch hohes HbA1c): Einnahme von hohen Dosen Vitamin C und E, Alter (über 70 Jahre: HbA1c +0.4%)

Quelle: SGED: [Empfehlungen für Risiko-Test und Screening Typ 2 Diabetes in der Grundversorgerpraxis](#)

2) Empfehlung Screening für Gestations-Diabetes der SGED und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe:

Weist eine Frau einen oder mehrere Risikofaktoren für einen Diabetes Typ 2 auf, wird das Screening auf einen vorbestehenden Diabetes bei der ersten Schwangerschafts-Kontrolle in der Frühschwangerschaft empfohlen.

Risikofaktoren sind folgende:

- Adipositas (BMI >30)
- Herkunft: nicht kaukasisch und/oder Migrantin
- Positive Familienanamnese für Diabetes Typ 2 (Verwandtschaft ersten Grades)

- Positive persönliche Anamnese eines Gestationsdiabetes
- Syndrom der polycystischen Ovarien

Allgemein wird empfohlen, bei allen Schwangeren zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche ein Screening auf Gestationsdiabetes mittels oralem Glucosetoleranztest durchzuführen.

Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein stark erhöhtes Risiko für einen Diabetes mellitus im späteren Leben. Dazu kommt, dass eine gewisse Anzahl von Diagnosen "Gestationsdiabetes" in Wirklichkeit ein positives Screeningresultat anderer Diabetesformen bedeuten, die während der Schwangerschaft festgestellt wurden (Diabetes mellitus Typ 2, MODY). Deshalb wird empfohlen

bei Frauen, die an einem Gestationsdiabetes litten, nach der Geburt ein Diabetesscreening durchzuführen. Die allgemein gültige Empfehlung lautet dahingehend, den Test am Ende der Stillperiode oder bei wiedereinsetzendem Zyklus durchzuführen. Aber aus praktischen Gründen wird empfohlen, diese Untersuchung

anlässlich der routinemässigen Schwangerschafts-Nachkontrolle 4 bis 8 Wochen nach der Geburt durchzuführen. Je nach Risikofaktoren soll dieses Screening alle 1 bis 3 Jahre durchgeführt werden.

3) SGED Kriterien für ein «gutes» Disease Management bei Diabetes in der Grundversorgung

T 9.1 SGED Kriterien für ein «gutes» Disease Management bei Diabetes in der Grundversorgung

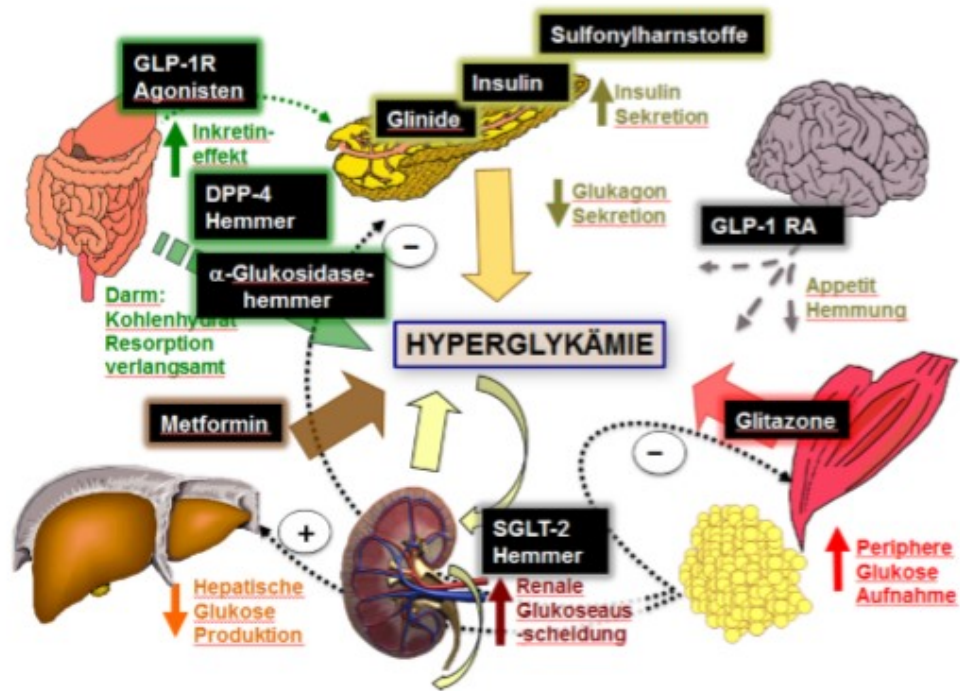
Kriterien (Maximal erzielbare Punktzahl)	Häufigkeit (p.a.)	Messgrösse	Zielwerte (bez. auf Patientenpopulation)	Punkte
Regelmässige Kontrollen (10 Punkte)	min. 3	Diabetes-Kontrolle (Episode)	bei $\geq 80\%$ der Patienten	10
Lifestyle-Massnahmen (10 Punkte)	min. 1	a) BMI < 25 v Beratung bzgl. Gewicht und Bewegung Gewicht, Grösse	BMI<25 v Beratung bei $\geq 80\%$	5
		b) Nichtraucher v Therapie/Beratung bzgl. Rauchstopp Raucherstatus (Packs)	Nichtraucher v Therapie/ Beratung bei $\geq 80\%$	5
HbA1c (25 Punkte)	min. 2	HbA1c (DCCT-traceable)	Jahresdurchschnitt: < 9,0% bei $\geq 85\%$	12
			< 8,0% bei $\geq 60\%$	+8
			< 7,0% bei $\geq 40\%$	+5
Blutdruck (15 Punkte)	min. 2	Blutdruck, sitzend nach 5 Minuten Ruhe	Jahresdurchschnitt: < 140/90 mmHg bei $\geq 65\%$	15
LDL-Cholesterin bei Patienten unter 75 Jahren (10 Punkte)	min. 1	LDL-Cholesterin bei Patienten unter 75 Jahren (bei mehr als einer Jahresmessung: Jahresdurchschnitt)	< 2,60 mmol/l bei $\geq 63\%$	10
Nephropathiesuche (10 Punkte)	min. 1	Bestimmung Serumkreatinin + Mikroalbuminurie	bei $\geq 80\%$ der Patienten	10
Augenuntersuchung (10 Punkte)	min. alle 2 Jahre	letzte Augenuntersuchung beim Augenarzt vor weniger als 2 Jahren	bei $\geq 80\%$ der Patienten	10
Fussuntersuchung (10 Punkte)	min. 1	Puls +Monofilament v Puls + Vibrationssinn	bei $\geq 80\%$ der Patienten	10

Quelle: SGED: [Kriterien für ein „gutes“ Disease Management Diabetes in der Grundversorgung](#) (last access: 2.9.2020)

4) SGED Empfehlungen für Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Arten von Diabetesmedikamenten und ihr Wirkmechanismus

G 9.3 Schematische Darstellung der Wirkmechanismen der Antidiabetika basierend auf den pathophysiologischen Abnormitäten



Quelle: adaptiert nach Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011

Eigenschaften der Diabetesmedikamente

T 9.2 Eigenschaften der Wirkstoffklassen

Wirkstoffklasse	Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen	Relative HbA _{1c} -Senkung (Effektivität)	Einsatz Niereninsuffizienz (e-GFR <45 / <30 ml/min)	Hypoglykämierisiko	Effekt auf Körpergewicht	Applikation	Tageskosten
Metformin	↓(Langzeit)	↓	+/-	↔	↓	Oral	\$
SGLT2 Hemmer	↓↓	↓ - ↓↓	+/-	↔	↓↓↓	Oral	\$\$
GLP-1R Agonisten	↓↓	↓↓(↓)	+/-	↔	↓↓↓	Injektion	\$\$\$
DPP-4 Hemmer	↔	↓	+/+	↔	↔	Oral	\$\$
Insulin (i.d.R. basal)	↔	↓↓↓	+/+	↑↑	↑↑	Injektion	\$\$-\$\$\$ (Art/Dosis)
Sulfonylharnstoffe	↔	↓	-/-	↑	↑	oral	\$

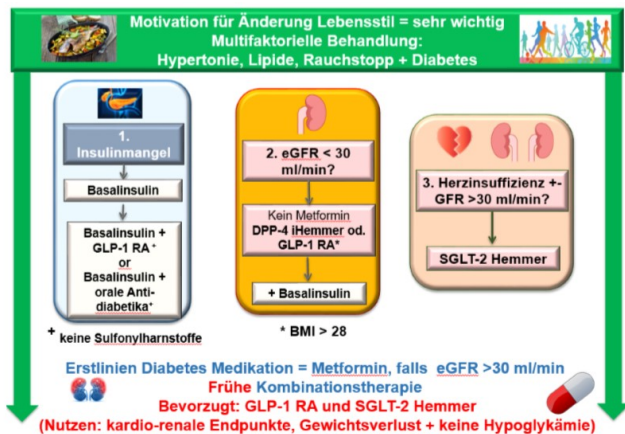
Empfohlene Therapiekaskaden

[Anmerkung der Redaktion: Neue [Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie \(SGED/SSED\) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2](#) sind in der Zwischenzeit publiziert worden; Stand 2.9.2020. Die

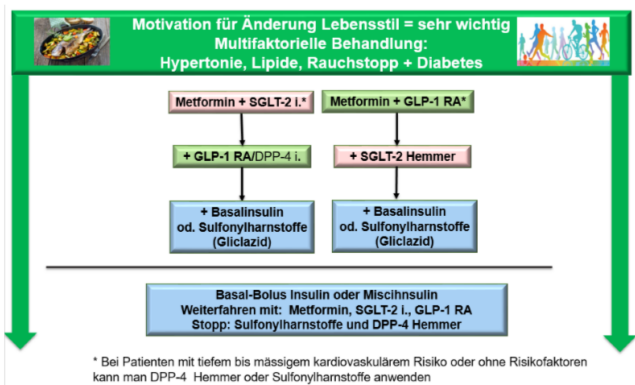
Empfehlungen in diesem Abschnitt wurden entsprechend angepasst.]

Die nachfolgend dargestellten Kaskaden stellen Empfehlungen dar. Der endgültige Therapie-Entscheid muss immer individuell an die Umstände des Patienten angepasst werden.

G 9.4 Flow Chart aktualisierte Empfehlungen 2019 auf einen Blick



G 9.5 Wesentliche Empfehlungen für Allgemeinmediziner auf einen Blick



Quelle: SGED: [Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie \(SGED/SSED\) für die Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2](#) (2.9.2020)

SGED Richtlinien für die Insulintherapie bei unselbstständigen Patienten - SGED

Die SGED hat auch [Richtlinien](#) (last access 2.2.2020) erlassen für die Insulintherapie bei unselbstständigen, insbesondere älteren Patienten. Die Empfehlungen richten sich an Angehörige und Pflegepersonal, an Hausärzte, und an Diabetologen.

5) SGED/AGLA Richtlinien für die Therapie von Fettstoffwechselstörungen bei Diabetikerinnen und Diabetikern – AGLA/SGED

Entgegen internationalen Empfehlungen, vor allem aus den USA, welche für alle Diabetiker eine Statintherapie empfehlen, haben AGLA und SGED gemeinsam beschlossen, an den bisherigen Indikationen für die Initiierung einer Statintherapie festzuhalten, um eine Überversorgung und eine zu hohe Nebenwirkungsrate zu verhindern.

Mit Blick auf die Kontroversen um diese neuen amerikanischen Empfehlungen und deren Anwendbarkeit auf die Schweiz spricht sich die SGED dafür aus, den Empfehlungen der AGLA zu folgen, und zwar auch in Bezug auf Diabetes-Patienten. Praktisch bedeutet dies, weiterhin die Empfehlungen der ADA aus der Zeit vor 2015 umzusetzen, also als Primärprävention einen LDL-Cholesterinwert von < 2,6 mmol/l bei Diabetes-Patienten und als Sekundärprävention einen LDL-Cholesterinwert von < 1,8 mmol/l anzu zielen. Obwohl diese auf Grenzwerten für LDL-Cholesterin beruhenden Empfehlungen (insbesondere in Bezug auf Diabetes-Patienten) auf unvollkommenen wissenschaftlichen Nachweisen beruhen, schätzt die SGED sie als realistisch, präzise und ausreichend fundiert ein.

6) SGED Richtlinien betreffend Neue Hilfsmittel für Diabetiker

Die SGED hat Richtlinien veröffentlicht zu Unterstützung von medizinischem Fachpersonal und Diabetikerinnen und Diabetikern im sinnvollen und effizienten Umgang mit neuen Hilfsmitteln wie:

- Kontinuierliches Glucosemonitoring (CGM) in der Diagnostik; empfohlen in allen Fällen mit Verdacht auf Hypoglykämien, empfohlen als Schulungsinstrument für Diabetikerinnen und Diabetiker zur Therapieeinstellung;
- Flash Glucosemonitoring (FGM) für zeitnahe Korrektur von Hypo- und Hyperglykämien; empfohlen in allen Fällen mit Verdacht auf Hypoglykämien (Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt), empfohlen als Schulungsinstrument für Diabetikerinnen und Diabetiker zur Therapieeinstellung;
- Therapeutisches kontinuierliches Glucosemonitoring in der Optimierung des Blutzuckerspiegels; Es besteht noch keine ausreichend belegte Evidenz für eine verbesserte Glucosekontrolle bei Typ-2-Diabetikerinnen und -Diabetikern – aber die Evidenz zeigt in eine günstige Richtung;
- Sensoraugmentierte und sensorintegrierte Insulinpumpen, welche dank Koppelung mit kontinuierlichem Glucosemonitoring die Optimierung des Blutzuckerspiegels anstreben
- Bolus Calculator oder Go Carb System zu Berechnung der Insulin-Menge für bestimmte Nahrungsmittel oder Glykämiesituationen;
- Semi-Closed Loop: automatische Steuerung zur Korrektur von Hypo- und Hyperglykämien.

Die kontinuierliche Glukosemessung erlaubt es den behandelnden Ärzten, das Blutglukoseprofil über 14 Tage zu eruieren sowie dessen Einflussfaktoren zu ermitteln.

Die SGED/SSED empfiehlt die Nutzung von digitalen Hilfsmitteln bei allen Formen von Diabetes mellitus bei folgenden Zuständen:

Indikation zum kontinuierlichen Glucose-Monitoring (CGM) bei Hypoglykämien

- Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung
- Nächtliche Hypoglykämien
- Schwere Hypoglykämie und/oder Hospitalisationen
- Verdacht auf Hypoglykämie bei niedrigem HbA1c-Wert
- Angst vor Hypoglykämien und demzufolge hohem HbA1c
- Patient/-innen mit einem HbA1c < 7.0%, welche das Gerät fast jeden Tag gebrauchen (≥70%), um Hypoglykämien zu vermeiden.
- Schwangere Patientinnen mit Typ-1-Diabetes zum Erreichen der prä- und postprandialen Zielwerte (<5.3 mmol/l, respektive <8.0 mmol/l 1 Stunde postprandial) und zur postpartalen Umstellung, bis eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht wird, wobei hier die postprandiale Verzögerung (Lag-time) von Plasmaglukose und interstitieller Glukose berücksichtigt werden muss.

Indikation zu CGM oder FGM (Flash Glucose Monitoring) bei Patientinnen und Patienten, die keinen Alarm benötigen

- Zu hoher HbA1c-Wert (ausserhalb des individuell festgelegten Zielbereichs), Schwangerschaftswunsch bei HbA1c >7.0% (erhöhte Missbildungsrate)
- Hohe glykämische Variabilität („brittle“ Diabetes; gemessen mit Variabilitätskoeffizient oder Standardabweichung des mittleren Blutzuckerwertes, hoher Low-Blood-Glucose-Index oder hoher High-Blood-Glucose-Index)
- Patient/-innen unter intensivierter Insulintherapie, welche keine oder sehr wenige Blutzuckermessungen durchführen und deshalb eine ungenügende Blutzuckereinstellung haben

Andere Indikation für CGM oder FGM

- Patient/-innen, die mehr als 10 Blutzuckermessungen pro Tag benötigen, falls mit dem Hilfsmittel eine wesentliche Einsparung von Blutzuckermessungen erreicht werden kann (>50%)
- Patientinnen mit Gestationsdiabetes und schwangere Patientinnen nach einem bariatrischen Eingriff

7) SGED/SDG, SGRM Richtlinien betreffend Fahrtüchtigkeit – Hypoglykämie oder Hyperglykämie

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus muss eine stabile Blutzuckereinstellung ohne verkehrsrelevante Unter- oder Überzuckerungen vorhanden sein. Es dürfen keine anderen Stoffwechselerkrankungen mit bedeutsamen Auswirkungen auf die Fähigkeit zum sicheren Führen eines Motorfahrzeugs vorliegen. Insbesondere dürfen keine verkehrsrelevanten Folgekomplikationen vorliegen (z.B. Anforderungen an das Sehvermögen). Zudem darf keine wesentliche Hyperglykämie vorhanden sein, insbesondere keine mit Allgemeinsymptomen einhergehende Blutzuckererhöhung mit Auswirkungen auf die Fahrfähigkeit.

Allgemeine Anforderungen für Erstzulassung oder Weiterzulassung für alle Motorfahrzeuglenker:

- Keine verkehrsrelevanten Spätfolgen vorhanden:
 - Sehschärfe: besseres Auge mindestens 0.5 und schlechteres Auge 0.2, keine Doppelbilder und Einschränkung Dämmerungssehens und keine wesentlich erhöhte Blendempfindlichkeit. Bei einäugigem Sehen: Visus mindestens 0.6. Zu beachten sind die Zusatzbestimmungen von Artikel 9 Abs. 4VZV: «Liegt die Sehschärfe bei der ersten medizinischen Gruppe nach Anhan 1 beim besseren Auge unter 0.7, beim schlechteren Auge unter 0.2 oder beim einäugigen Sehen unter 0.8, so ist der kantonalen Behörden ein Zeugnis eines Augenarztes einzureichen»
 - Gesichtsfeld: beidäugiges Sehen horizontal mindestens 120 Grad und zentrales Gesichtsfeld bis 20 Grad normal. Einäugiges Sehen: normales Gesichtsfeld bei normaler Augenbeweglichkeit.
 - Keine Nervenschädigung (Neuropathie) mit Beeinträchtigung der sicheren Fahrzeugbedienung.
 - Keine verkehrsrelevanten Einschränkungen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems, Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit verkehrsrelevanter Einschränkung des Allgemeinbefindens.
- Keine wesentliche Hyperglykämie, insbesondere keine mit Allgemeinsymptomen einhergehende Blutzuckererhöhung mit Auswirkung auf die Fahrfähigkeit.

Zusätzlich müssen alle Motorfahrzeuglenker mit Diabetes in Bezug auf ihr Hypoglykämie-Risiko beurteilt werden. Dafür hat die SGED eine Risikoeinstufung entwickelt.

T 9.3 Übersicht Risikostufen Motorfahrzeuglenker mit Diabetes mellitus

Kein Risiko
Keine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen, oder Gliniden, d.h. Therapie mit Metformin, SGLT-2 Hemmern, GLP-1 RA, DPP-4 Hemmern (oder Kombinationen dieser Medikamente (sowie Pioglitazon).
Tiefes Risiko
Behandlung mit analogem Basalinsulin allein 1x täglich oder mit Gliclazid oder mit Gliniden. Dabei darf keine Kombination dieser Behandlungsmöglichkeiten bestehen, z.B. Insulin und Gliclazid oder Glinid.
Erhöhtes Risiko
Behandlung mit Insulin (kein analoges Basalinsulin oder analoges Basalinsulin 1x täglich in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) oder Verwendung von langwirksamen Sulfonylharnstoffen (z.B. Glibenclamid, Glimepirid).
Hohes Risiko
Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III in den letzten 2 Jahren und/oder eine fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung (Clarke Score 4 oder mehr Punkte) ² – insbesondere bei Alter über 70 Jahren und eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 45 ml/min) und/oder einer Diabetesdauer über 20 Jahren und eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR unter 45 ml/min).

Quelle: SGED: [Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes Mellitus](#) (Access: 2.9.2020)

T 9.4 Hypoglykämierisiko und Massnahmen bei Lenkern der 1. Medizinischen Gruppe

Kein Risiko	Keine Behandlung mit Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Gliniden	<ul style="list-style-type: none"> Keine Blutzuckermessungen vor oder während der Fahrt notwendig
Tiefes Risiko	Behandlung mit analogem Basalinsulin allein 1x täglich oder Behandlung mit Gliclazid oder Gliniden (keine Kombination dieser Therapien)	<ul style="list-style-type: none"> Keine Blutzuckermessungen vor jeder Fahrt notwendig Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen
Erhöhtes Risiko	Behandlung mit Insulin (kein analoges Basalinsulin allein, oder analoges Basalinsulin 1x täglich in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) und/oder Behandlung mit langwirksamen Sulfonylharnstoffen (wie Glibenclamid, Glimepirid oder Glibornurid).	<ul style="list-style-type: none"> Messen des Blutzuckerspiegels vor der Fahrt und während längerer Fahrten Kein Fahren, falls Blutzuckerspiegel unter 5 mmol/l Hypoglykämie-Prophylaxe (Kohlenhydrate) und Blutzuckermessgerät im Fahrzeug mitführen
Hohes Risiko	Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III in den letzten 2 Jahren und/oder fehlende Hypoglykämie-Wahrnehmung (Clarke Score 4 oder mehr Punkte).	<ul style="list-style-type: none"> Spezielle Beurteilung durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Endokrinologie/Diabetologie (oder einen anderen Facharzt/Fachärztin mit Dignität Diabetologie) Nach Vorkommen einer schweren Hypoglykämie Grad II oder III ist die Fahreignung nur unter der Bedingung einer kontinuierlichen Blutzuckermessung (CGMS) oder von 6-8 Blutzuckermessungen täglich zumindest während der nächsten zwei Jahre gegeben.

Quelle: SGED: [Richtlinien bezüglich Fahreignung und Fahrfähigkeit bei Diabetes Mellitus](#) (Access: 2.9.2020)

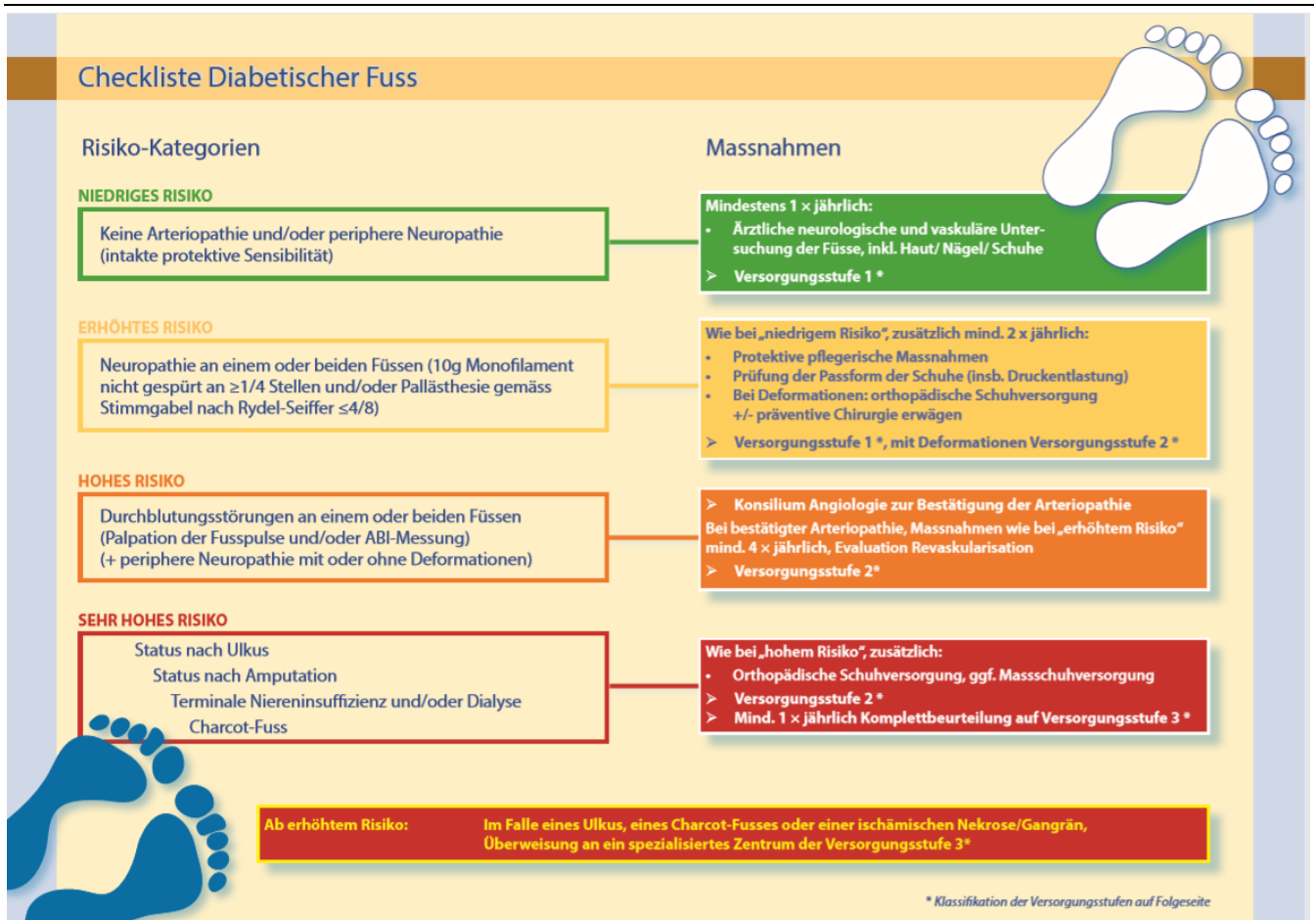
8) SGED Richtlinie Fussverordnungen (SGED)

Zur Verhinderung von Komplikationen durch mangelhafte Fussversorgung bei Personen mit Diabetes hat die SGED ein Risikoprofil entwickelt und darauf aufbauend risikogruppenspezifische Versorgungsempfehlungen ausgearbeitet.

Empfohlene Versorgungsstufen:

- Versorgungsstufe 1:
Hausarzt/Hausärztin, PodologIn, DiabetesfachberaterIn
- Versorgungsstufe 2:
wie 1) mit Konsilium Facharzt/Fachärztin Diabetologie, Angiologie, Gefässchirurgie- oder orthopädische Chirurgie und OrthopädienschuhmachermeisterIn (OSM)
- Versorgungsstufe 3:
Auf den diabetischen Fuss spezialisierte interdisziplinäre Sprechstunde

G 9.6 SGED Richtlinie Fussverordnungen (SGED)



Quelle: SGED : [Informationsbroschüre « Zeigt her eure Füsse »](#) (last access: 2.9.2020)

9.3 Berichte und Publikationen zu möglichen Datenquellen und Qualitäts-Indikatoren im Bereich Diabetes in der Schweiz

Verschiedene Studien haben in den letzten rund 20 Jahren untersucht, welche Monitoring-Indikatoren für Diabetes sich aus Primär- oder Sekundärdaten ableiten lassen und was diese über die

Qualität der Diabetes-Versorgung in der Schweiz auszusagen vermögen.

Als Datenquellen kamen dabei grundsätzlich die in Tabelle 9.1 aufgelisteten Gruppen in Frage, mit Vor- und Nachteilen je nach Qualitäts-Indikator

T 9.5 Arten von möglichen Datenquellen für eine Diabetes mellitus (DM)-Surveillance in der Schweiz

Datenquelle	Vorteil	Nachteil	Ableitbare Indikatoren
Statistik der Todesursachen BFS	Gesamtheit aller Todesursachen Schweizweit Vorbestehend Nachhaltig Zeitlicher Verlauf	DM selten direkte Todesursache; als begleitende Krankheit oft nicht bekannt Keine detaillierte Information zu Versorgung, persönlichen Charakteristika, Krankheitscharakteristika	Mortalität -insgesamt -gruppen-spezifisch
Medizinische Statistik der Krankenhäuser BFS	Gesamtheit aller Hospitalisierungen und den dazugehörenden Diagnosen und Behandlungen Schweizweit Vorbestehend Nachhaltig Zeitlicher Verlauf	Keine Pflegedaten Keine Information zu ambulanter Versorgung Nur Personen in medizinischer Behandlung Keine detaillierte Information zu persönlichen Charakteristika	Prävalenz (in Ergänzung zu SGB) Versorgungskosten Hospitalisierungen Schwere Hypoglykämien Komplikationen
Krankenversicherung-Datenbanken z.B. Helsana	Vorbestehend Nachhaltig Zum Teil grosse Teilnehmerzahl (Bsp. Helsana) Angaben zu Versorgungsmodell Angaben zu Versorgern Möglichkeit für longitudinale Evaluation einzelner Personen Gute Information zu Medikationen und Labortests	Keine Diagnosen Nicht öffentlich zugänglich Loss-To-Follow-up bei Krankenkassenwechsel Nur Personen in medizinischer Behandlung Keine Daten zu Lebensstilberatung Keine detaillierte Information zu persönlichen Charakteristika	Prävalenz (medikamentös) behandelter DM Häufigkeit Laboruntersuchungen und Arztbesuche Zum Teil Komplikationen Versorgungskosten Hospitalisierungsraten
Grundversorgerdaten z.B. FIRE Datenbank Deutschschweiz	Vorbestehend Möglichkeit für longitudinale Evaluation einzelner Personen Grundversorgung von zentraler Bedeutung im Management von DM Gute Information zu Medikationen, Labortests, Gesundheitsuntersuchungen	Nicht öffentlich zugänglich Loss-to-Follow-up bei Arztwechsel Nur Deutschschweiz (FIRE) Nur Personen in medizinischer Behandlung bei Grundversorgern Zusätzlicher Standardisierungsbedarf für DM-Indikatoren	Einhaltung von Behandlungsrichtlinien im Bereich Diabetesschulung, Lebensstilcoaching, Blutzuckerkontrolle, Medikation, Diabetesmanagement
Bevölkerungsbezogene Surveys z.B. Schweizerische Gesundheitsbefragung	Vorbestehend Schweizweit Nachhaltig Patientenbezogene Informationen zu persönlichen Faktoren, Krankheitscharakteristika, persönlichen Präferenzen, Lebensqualität	Fehler durch Selbstbericht Fehlende Labortests und Gesundheitsuntersuchungen Keine longitudinale Evaluation einzelner Personen	Prävalenz von Risikoprofilen in der allgemeinen Bevölkerung Prävalenz von Früherkennung Prävalenz von bekanntem und behandeltem DM Lebensqualität bei Patient/innen mit DM Bezug von Gesundheitsleistungen, inkl. Berücksichtigung von Guidelines Komplikationen bei Personen mit DM, obwohl eher schwierig
Schweizerisches Diabetes-Register/ Diabetes Patienten-Kohorte	Wenn ein Krankheitsregister bevölkerungsbezogenen Patienten rekrutiert, erlaubt dies die Analyse einer	Bestehendes Register auf Patient/innen im tertiären Versorgungsbereich beschränkt	Inzidenz & Prävalenz (nur wenn umfassende Registrierung in der Grundbevölkerung)

Datenquelle	Vorteil	Nachteil	Ableitbare Indikatoren
<p><i>Das Schweizerische Diabetes-Register ist kein bevölkerungsbezogenes Register sondern vielmehr eine Kohorte von Diabetespatient/innen, die aus Tertiärzentren der Diabetesversorgung rekrutiert werden; sie kann nicht als bevölkerungsbezogen betrachtet werden.</i></p> <p><i>Möglichkeiten für den Aufbau bevölkerungsbezogener und schweizweiter Diabetespatienten-Kohorten wäre die Rekrutierung über:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Versicherer - elektronische Krankengeschichte - Grundversorger - Apotheken - eine grosse nationale Bevölkerungskohorte - Schweizerische Gesundheitsbefragung 	<p>breiten Palette von Indikatoren – wenn es alle Patienten in der Schweiz umfasst – auch die Analyse der Inzidenz</p> <p>Die Patientenkohorten werden stetig durch neu diagnostizierte Patienten ergänzt und erlauben deshalb auch die Untersuchung von zeitlichen Trends</p> <p>Dank direktem Kontakt mit Patient/innen ist Information auf Versorgungsebene, persönlicher Ebene und Krankheitsebene eruierbar</p>	<p>Nicht öffentlich zugänglich</p> <p>Nicht schweizweit</p> <p>Nicht bevölkerungsbezogen</p> <p>Eine Ausweitung auf eine bevölkerungs-repräsentative schweizweite DM Kohorte ist teuer</p>	<p>Verteilung von DM-Risikofaktoren bei Patient/innen mit DM</p> <p>Lebensqualität bei Patient/innen mit DM</p> <p>Selbstmanagement von Patient/innen mit DM</p> <p>Bezug von Gesundheitsleistungen, inkl. Berücksichtigung von Guidelines</p> <p>Komplikationen bei Personen mit DM</p> <p>Komplikationen bei Personen mit DM</p>
<p>Bevölkerungsbezogene Kohorten</p> <p>z.B. SAPALDIA (einzige schweizweite Bevölkerungskohorte), CoLaus, Bus Santé</p> <p>z.B. geplante Gesundheitsstudie Schweiz mit integrierter Geburtskohorte</p>	<p>Einzigste Möglichkeit für die Untersuchung von Inzidenz und Ätiologieforschung</p> <p>Wesentlich für die Evaluation im Bereich der primären Prävention</p> <p>Bevölkerungsbezogene Rekrutierung von inzidenten und prävalenten DM Patientenkohorten</p> <p>Longitudinale Evaluation von Personen</p> <p>Direkter Probandenkontakt</p>	<p>«Loss to Follow-up» beeinträchtigt längerfristig die Repräsentativität</p> <p>Nachhaltigkeit bestehender Kohorten nicht gesichert</p> <p>teuer</p>	<p>Evaluation Verhaltens- und Verhältnis-Prävention</p> <p>Entwicklung und Evaluation neuer Risikoscores</p> <p>Verteilung Risiken in der Bevölkerung</p> <p>Unterdiagnose von DM</p> <p>Inzidenz DM</p> <p>Lebensqualität bei Personen mit DM</p> <p>Selbstmanagement von Patienten mit DM</p> <p>Rekrutierung von Patientenkohorte</p>

Quelle: eigene Darstellung

Eine Reihe älterer Arbeiten untersuchte anhand verschiedener Datenquellen spezifisch die Qualität der Diabetesversorgung und zeigte auf, dass sich die Diabetesversorgung in der Schweiz verbessern lässt^{715 716 717 718}.

In einer kürzlich publizierten Arbeit wurden aus 15 Richtlinien für die klinische Praxis der SGED, die sich auf klar definierte Patientengruppen und spezifische Versorgungs-Interventionen beziehen, 93 Indikatoren zur Messung der Einhaltung der Richtlinien abgeleitet¹⁷. Ziel der Arbeit war die Untersuchung, welche der Indikatoren mittels der anonymisierten Daten der obligatorischen Krankenversicherung analysierbar sind. Neun (10%) der 93 Indikatoren liessen sich zuverlässig analysieren. Hingegen konnte für 63 der 93 Indikatoren die Zielbevölkerung von Patientinnen und Patienten nicht definiert werden und für 67 der 93 Indikatoren konnte die Intervention nicht definiert werden. Die 9 analysierbaren Indikatoren sind in der Tabelle 9.2 aufgelistet. Die Arbeit von Ulyte et al¹⁷ zeigt auch Limitationen der Krankenversicherungsdaten für das Diabetes-Monitoring auf.

T 9.6 Mittels Krankenversicherungsdaten analysierbare Indikatoren zu Clinical Practice Guidelines der SGED, gemäss¹⁷

Klinische Praxis Richtlinie	Zielbevölkerung	Datenquelle für Identifikation DM	Intervention	Datenquelle für Identifikation Intervention
Kriterien für ein „gutes“ Disease Management Diabetes in der Grundversorgung	Patient/innen mit Diabetes	ATC	HbA1c-Test 2x/Jahr	Ana
	Patient/innen mit Diabetes unter 75 Jahren	ATC	Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin-Test 1x/Jahr	Ana
	Patient/innen mit Diabetes	ATC	Serumkreatinin- und Mikroalbuminurie-Test 1x/Jahr	Ana
	Patient/innen mit Diabetes	ATC	Ophthalmologische Untersuchung 1x/Jahr	TM
Screening für Gestationsdiabetes	Schwangere in der 24.-28. Gestationswoche / im dritten Trimester, falls nicht vorher getestet	DRG, ATC	Orales Glukose-Toleranz-Test (OGTT) oder Nüchternglukose-test	Ana
	Frauen nach Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes	ICD, DRG	Diabetes-Screening 4-8 Wochen nach der Geburt	Ana
Empfehlungen bezüglich der Insulintherapie bei unselbständigen Patienten	Pflegebedürftige Patient/innen mit Diabetes und Insulintherapie	ATC, TM	HbA1c 4x/Jahr Kreatinin, Serum Analysen 1-2x/Jahr	Ana
Selbst-Monitoring der Blutzucker	Patient/innen mit Diabetes und intensiver Insulintherapie	ATC		MiGeL

Abkürzungen: ICD-Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision; DRG – Diagnosis Related Group; ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; Ana-Analysenliste; TM-Tarmer Tarif; MiGeL-Mittel- und Gegenständeliste
Quelle: nach Ulyte et al., 2019

Weil in der Schweiz Daten zur Qualitätsüberwachung im Bereich der ambulanten Versorgung weitgehend fehlen, diese aber für die Versorgung im Bereich von Diabetes zentral sind, ist eine kürzlich publizierte Arbeit von Blozik und Mitautoren von hoher Relevanz⁷¹⁹. Die Autoren untersuchten, inwieweit sich aus Krankenversicherungsdaten – am Beispiel der Helsana-Datenbank – Qualitätsindikatoren für die ambulante Versorgung ableiten lassen. Die Qualitätsindikatoren basierten sie dabei auf entsprechenden Richtlinien, welche in Deutschland für die Grundversorgung und die Versorgung in Familienpraxen erstellt wurden (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, DEGAM; Nationale VersorgungsLeitlinien; Quality Indicators for Primary Care by the AQUA Institute). Vergleichbare Richtlinien fehlen in der Schweiz zum Teil. Es wurden 49 Qualitäts-Indikatoren von Public-Health-Relevanz getestet. Fünf Indikatoren für die Diabetesversorgung im ambulanten Bereich lassen sich wie in der Tabelle 9.6 dargestellt aus Krankenkassendaten extrahieren. Die ambulante Versorgung von diabetischen Personen ohne Medikation kann nicht eruiert werden anhand der Krankenversicherungsdaten. Allerdings wurde die Arbeit wegen Mängel bei der Schlussfolgerung, z.B. bei LDL-Messungen, von klinischer Seite kritisiert (mündliche Kommunikation Dr. med. C. Quinto).

T 9.7 Qualitätsindikatoren aus Krankenversicherungsdaten für die Versorgung von versicherten Patienten mit medikamentös behandeltem Diabetes im ambulanten Bereich, gemäss⁷¹⁹

Jährliche Anzahl HbA1c Untersuchungen
Jährliche Anzahl ophthalmologische Untersuchungen
Jährliche Anzahl von Blutlipiduntersuchung
Jährliche Anzahl Nierenfunktionstests
Hospitalisierungsrate bei versicherten Personen mit DM Medikation

Quelle: Blozik et al., 2018

Huber et al.⁷²⁰ untersuchten anhand von Helsana-Versicherungsdaten und vier daraus abgeleiteten Prozessindikatoren den Einfluss der Einhaltung klinischer Versorgungsrichtlinien auf die kurzfristige Hospitalisierungsrate bei Diabetespatientinnen und -patienten. Helsana als grösste Krankenkasse versichert rund 1.2 Millionen Einwohnerinnen und Einwohner in der Schweiz. Die Studie bezog sich ausschliesslich auf medikamentös behandelte Erkrankte, die auf Grund der ATC-Codes für orale blutzuckersenkende Medikamente und Insulin identifiziert und im Jahr 2011 behandelt wurden. Die vier Prozessindikatoren bezogen sich auf a) $\geq 2x$ jährliche HbA1c-Testung, b) jährliche Blutfettuntersuchung inkl. LDL, c) $\geq 1x$ jährlicher Nephropathiestatus (Serumkreatinin, Albuminurie), und d) jährliche ophthalmologische Abklärung. Die

Arbeit zeigte einerseits eine relativ schlechte Einhaltung der Behandlungsrichtlinien, die sich mit fortschreitendem Schweregrad der Krankheit verbesserte, und andererseits einen positiven Zusammenhang zwischen Nicht-Einhalten der Richtlinien und Spitalerweisung. Nur rund 70% der 40'285 Patientinnen und Patienten erhielten mindestens zweimal jährlich einen HbA1c-Test, bei 19.8% wurde mindestens jährlich eine LDL-Untersuchung durchgeführt, und bei lediglich 4.8% waren die Kriterien für alle 4 Indikatoren erfüllt. Die Studie zeigt bereits anhand von einfach zugänglichen Krankenversicherungsdaten die Notwendigkeit einer Diabetes-Surveillance auf. In der Arbeit wird aber auch explizit auf die Limitationen dieser Datenquelle hingewiesen: eine mögliche Verzerrung der Studienpopulation unter anderem, weil verstorbene Patienten nicht Teil der Studienpopulation waren; oder beschränkte Informationen zu persönlichen Patienten- oder Krankheits-Indikatoren. Letztere verunmöglichen es zum Beispiel, zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes zu unterscheiden, oder zu überprüfen, ob der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin keine regelmässigen Tests verschrieben hat oder ob die Patientin oder der Patient sich nicht an Verordnungen hielt. Interventionen im Bereich Lebensstil zu einem frühen Diagnosezeitpunkt sind aus der Helsana-Datenbank nicht zugänglich und Richtlinien in diesem Bereich können ebenfalls nicht evaluiert werden.

Verschiedene Studien untersuchten Daten der Grundversorgung, die eine zentrale Rolle im Diabetes-Management spielen. Bovier et al.⁷¹⁷ untersuchten mittels eines nicht-repräsentativen Samples von Grundversorginnen und Grundversorgern in der französisch-sprechenden Schweiz und ihren Patientinnen und Patienten im Jahr 2004 die Einhaltung von Versorgungs-Empfehlungen für Diabetes. Bei Personen ohne Diabetes wurde untersucht, inwieweit Diabetes oder kardiovaskuläre Risikofaktoren in der persönlichen oder Familienanamnese zu einer Screening-Untersuchung führten. Ein Screening für Diabetes bei einer persönlichen oder familiären Geschichte von Diabetes und/oder der Präsenz von kardiovaskulären Risikofaktoren wurde bei 71% aller Patientinnen und Patienten durchgeführt. 52% der Prädiabetes- und 75% der Diabetes-Erkrankten gaben an, eine Beratung für körperliche Aktivität und Ernährung erhalten zu haben, bei in etwa gleicher Verteilung der Risikofaktoren. Regelmässige HbA1c-, Fussuntersuchungen, Retinauntersuchungen und Mikroalbuminurieuntersuchungen wurden von weniger als 2/3 der Patientinnen und Patienten berichtet. Bei 1/5 waren die Befunde einer Fuss-, Augen-, oder Mikroalbuminurie-Untersuchung ausserhalb des Normbereichs. Blutdruck und Lipidkontrollen fanden bei den meisten Personen empfehlungskonform statt. 75% der Patientinnen und Patienten hatten Bluthochdruck und 41% Dyslipidämie. Grippeimpfungen wurden bei 83% der Patientinnen und Patienten durchgeführt, eine Pneumokokken-Impfung bei 28%.

Djalali et al.⁷²¹ evaluierten anhand der FIRE-Datenbank Qualitätsindikatoren, wie sie vom UK National Health Service im Jahr 2010/2011 für die Diabetesbehandlung in der Grundversorgung verwendet wurden. Die FIRE-Datenbank basiert auf Daten, die strukturiert mittels einer spezifischen Software aus den elektronischen Krankengeschichten extrahiert werden. Die Teilnahme der Grundversorgerinnen und Grundversorger am FIRE-Projekt ist

freiwillig und auf die Deutschschweiz beschränkt. In der Analyse berücksichtigt wurden Typ-1- und Typ-2-Diabetespatientinnen und -patienten zwischen Januar 2009 und Juni 2012 in den teilnehmenden Praxen. Sie mussten im Studienzeitraum mindestens zweimal innerhalb von 15 Monaten die Praxis besucht haben. Daten von 4'832 Personen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes aus 46 Praxen wurden identifiziert, und von 1'781 Personen standen über einen Zeitraum von 15 Monaten klinische Daten zur Verfügung. Bei 11 von 17 im UK-System genutzten Indikatoren standen Daten in der FIRE-Datenbank für eine Analyse zur Verfügung.

UK NHS Indikatoren, die in der FIRE Datenbank NICHT zur Verfügung standen, und insbesondere Indikatoren zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen umfassen:

- a) Prozentsatz an Patient/innen mit Diabetes mit einem Eintrag zur peripheren Pulsmessung in den letzten 15 Monaten
- b) Prozentsatz an Patient/innen mit Diabetes mit einem Eintrag zu einer neuropathischen Testung in den letzten 15 Monaten
- c) Prozentsatz an Patient/innen mit Diabetes mit einem Eintrag zu Mikroalbuminurietestung in den letzten 15 Monaten
- d) Prozentsatz an Patient/innen mit Diabetes mit Mikroalbuminurie oder Proteinurie, die mit ACE-Inhibitoren oder A2-Agonisten behandelt werden
- e) Prozentsatz von Patient/innen mit Diabetes mit einem Eintrag zu Retinascreening in den letzten 15 Monaten

UK NHS Indikatoren, die in der FIRE-Datenbank zur Verfügung standen (allerdings nur in 11 von 46 teilnehmenden Praxen umfassend), sind in der nachstehenden Tabelle 9.8 zusammengefasst. Gleichzeitig ist in der Tabelle die Performance der am FIRE-Projekt teilnehmenden Grundversorgerpraxen und damit deren Patientinnen und Patienten aufgeführt. Wesentlich weniger Grundversorgerpraxen in der Deutschschweiz erfüllten die Zielvorgaben des Indikatorensatzes als die Praxen im UK. Am schlechtesten schnitt in der Deutschschweiz der Indikator zur saisonalen Grippeimpfung ab. Am besten schnitt der Parameter Blutdruckkontrolle ab, der im Durchschnitt bei 82% der Patientinnen und Patienten in der Schweiz vorhanden war. Allerdings wurde ein Blutdruckwert $\leq 145/85$ mm Hg im Durchschnitt bei 81.4% aller Praxen im UK, in der Deutschschweiz nur gerade bei 46.7% der Praxen (und 48.8% der Patient/innen) erreicht. Auch die HbA1c-Zielwerte wurden in der Deutschschweiz schlecht eingehalten. In der Deutschschweiz war die Variabilität in Bezug auf individuelle Indikatoren und Praxen wesentlich grösser als im UK. Zudem trug der hohe Prozentsatz an fehlenden Einträgen in der FIRE-Datenbank wesentlich zum Nicht-Erreichen der Zielvorgaben der Qualitätsindikatoren bei. Deshalb war die zentrale Schlussfolgerung der Autoren, dass die Qualität der Dateneinträge in der FIRE-Datenbank (noch) nicht ausreichend sind für die Bewertung der Qualität der ambulanten Diabetesbehandlung durch Grundversorger in der Schweiz. Aber trotzdem zeigt die Analyse der Daten des FIRE-Forschungsnetzwerkes auf, wie bedeutsam künftig der Einsatz von elektronischen Krankengeschichten für das Monitoring der Qualität in der Versorgung von Diabetes und anderen chronischen Krankheiten sein wird⁷²².

T 9.8 Swiss Quality and Outcomes Framework verglichen mit UK NHS Quality and Outcomes Framework, Diabetesversorgung, gemäss⁷²¹

Indicator No.	SQOF diabetes indicators	Corresponding NHS QOF diabetes indicators	Percentage of patients with diabetes from FIRE database in whom the indicator was fulfilled (n=1,781)	Percentage of practices from FIRE database fulfilling indicator (n=46)
Ind_01	Percentage of patients with diabetes whose notes record BMI in the previous 15 months since last consultation	Percentage of patients with diabetes whose notes record BMI in the previous 15 months	41,9	89,1
Ind_02	Percentage of patients with diabetes who have a record of HbA1c in the previous 15 months since last consultation	Percentage of patients with diabetes who have a record of HbA1c or equivalent in the previous 15 months	75,6	95,7
Ind_03	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 7% or less in the previous 15 months	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 7% or less (or equivalent test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months	41,4	89,1
Ind_04	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 8% or less in the previous 15 months	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 8% or less (or equivalent test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months	62,1	95,7
Ind_05	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 9% or less in the previous 15 months	Percentage of patients with diabetes in whom the last HbA1c is 9% or less (or equivalent test/reference range depending on local laboratory) in the previous 15 months	70,3	95,7
Ind_06	Percentage of patients with diabetes who have a record of the blood pressure in the previous 15 months since last consultation	Percentage of patients with diabetes who have a record of the blood pressure in the previous 15 months	82,0	97,8
Ind_07	Percentage of patients with diabetes in whom the last blood pressure is 145/85 mmHg or less, measured within the the previous 15 months	Percentage of patients with diabetes in whom the last blood pressure is 145/85 mmHg or less, measured within the the previous 15 months	48,8	95,7
Ind_08	Percentage of patients with diabetes who have a record of total cholesterol in the previous 15 months since last consultation	Percentage of patients with diabetes who have a record of total cholesterol in the previous 15 months	37,2	71,7
Ind_09	Percentage of patients with diabetes whose last measured total cholesterol within the previous 15 months is 5 mmol/l or less	Percentage of patients with diabetes whose last measured total cholesterol within the previous 15 months is 5 mmol/l or less	22,0	67,4
Ind_10	Percentage of patients with diabetes who have had influenza immunization (ATC J07BB) in the preceding 1 September to 31 March	Percentage of patients with diabetes who have had influenza immunization in the preceding 1 September to 31 March	15,6	45,7
Ind_11	Percentage of patients with diabetes who have a record of serum creatinine testing in the previous 15 months since last consultation	Percentage of patients with diabetes who have a record of estimated glomerular filtration rate or serum creatinine testing in the previous 15 months	49,3	71,7

Quelle: Djalali et al. 2014

In 12 urbanen hausärztlichen Praxen bietet ein Programm der SANACARE (Hausarzt-Gruppenpraxen) unter anderem ein teambasiertes Chronic Care Management (CCM) für Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus, das an das Chronic Care Modell von Wagner angelehnt ist⁷²². Als Indikatoren für die Evaluation des Programms dient das in Tabelle 9.9 dargestellte, von der SGED entwickelte Score-System für Disease Management von Typ-2-Diabetes. Die retrospektive Analyse in den teilnehmenden Praxen von 235 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Diabetes ergab über 2 Jahre positive Veränderungen in den Risikoparametern und eine bessere Patientenzufriedenheit als bei den Patientinnen und Patienten, die ausserhalb des CCM behandelt wurden.

T 9.9 Score in SANACARE Programmen mit teambasiertem Chronic Care Management, gemäss der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie für gutes «Disease Management» von Patienten mit Typ-2-Diabetes, gemäss⁷²²

Messgrösse, Häufigkeit pro Jahr, Zielwert bezogen auf Patientenpopulation	Von der Sanacare erreichte Punktezahl/ Maximale Punkte
Regelmässige Kontrollen (≥ 3 /Jahr bei $>80\%$ der Patienten)	10/10
Lifestyle-Massnahmen (≥ 1 /Jahr bei $>80\%$ der Patienten)	
- Beratung bezüglich Gewicht und Bewegung (wenn BMI ≥ 25)	5/10
- Therapie oder Beratung bezüglich Rauchstopp (bei Raucher/innen)	5/10
HbA _{1c} -Messung (≥ 2 /Jahr)	
- HbA _{1c} $<9\%$ bei $\geq 85\%$ der Patient/innen	12/12
- HbA _{1c} $<8\%$ bei $\geq 60\%$ der Patient/innen	Plus 8/8
- HbA _{1c} $<7\%$ bei $\geq 40\%$ der Patient/innen	Plus 5/5
Blutdruckmessung ≥ 2 /Jahr)	
- $<140/90$ mm Hg bei $<65\%$ der Patient/innen	0/15
Messung des LDL-Cholesterins (≥ 1 /Jahr <75 Jahre)	1
<3.37 mmol/l bei $\geq 63\%$ der Patient/innen	0/10
<2.6 mmol/l bei $\geq 36\%$ der Patient/innen	10/10
Nephropathie-Screening (≥ 1 /Jahr $>80\%$ der Patient/innen)	5/5
Augenuntersuchung (≥ 1 /Jahr $>80\%$ der Patient/innen)	10/10
Fussuntersuchen (≥ 1 /Jahr $>80\%$ der Patient/innen)	5/5

Quelle: nach Sahli et al., 2019

Gemäss publizierten Daten einer cluster-randomisierten Interventionsstudie, die mit kleinen Grundversorgerpraxen in der Deutschschweiz durchgeführt wurde, zeigte ein Chronic-Care-Management-Ansatz mit Integration von medizinischen Praxisassistentinnen insbesondere in Bezug auf das kardiovaskuläre Risikoprofil positive Effekte, wohingegen das glykämische Profil sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe analog verbessert werden konnte⁷²³.

Der Kanton Waadt hat 2010 ein einzigartiges Diabetesversorgungsprogramm implementiert, das sich am Chronic Care Model^{724,725} orientiert und darauf abzielt, das Risiko für Diabetes zu senken sowie die Behandlung und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Diabetes zu verbessern. Zur Begleitung des Programms wurde eine bevölkerungsbezogene Kohorte von

Personen mit Diabetes aufgebaut, die es erlaubt, Qualitäts-Indikatoren abzuleiten. Zuercher et al.⁷²⁶ führten in den Jahren 2011 und 2012 die bevölkerungsbasierte Basis-Umfrage im Kanton Waadt durch, bei der sie erwachsene Personen über Apotheken rekrutierten. Gestationsdiabetes wurde nicht berücksichtigt und Personen mit ungenügenden Französischkenntnissen wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Gegensatz zur einer Surveillance anhand von Sekundärdaten erlaubt eine direkte Patientenbefragung die vertiefte Erfassung von persönlichen Indikatoren, und nur im direkten Austausch mit den Patientinnen und Patienten können auch wichtige Indikatoren wie Selbst-Management und Lebensqualität erfasst und analysiert werden. Die oben beschriebene Umfrage lieferte die Basis-Daten für diese Zielsetzung. Personen wurden fortlaufend in Apotheken des Kantons Waadt rekrutiert, wenn sie eine diabetesbezogene Verschreibung hatten (orales Antidiabetikum, Insulin, Blutzucker-Streifen oder Gerät zur Bestimmung von Blutzucker). Die folgenden Indikatoren, die wegweisend für eine Diabetes-Surveillance in der Schweiz sein können, wurden von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern erhoben:

- **Prozessindikatoren:** HbA_{1c}-Check, Blutdruckmessung, Gewichtsmessung, Lipidprofil, jährliche Fussuntersuchung, jährliche Mikroalbuminurieuntersuchung, jährliche Augenuntersuchung durch Ophthalmologen, saisonale Grippeimpfung, Empfehlungen für körperliche Aktivität und Ernährung
- **Endpunktindikatoren:** HbA_{1c}, generische (SF-12) und diabetes-spezifische (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life 19 – ADDQoL) HRQoL, Kongruenz der Versorgung zum Chronic Care Model (PACIC)
- **Self-Management-Indikatoren:** Diabetikerschulung, Massnahmen zur Förderung des Selbst-Management und der Self-Efficacy wie Glucose-Selbsttest, Wissen zu HbA_{1c}, Teilnahme an Diabetes-Schulung, Mitgliedschaft in einer lokalen Diabetiker-Vereinigung/Liga, Kennen des Diabetes-Passes, Schwierigkeiten beim Self-Management von Diabetes generell und in Bezug auf körperliche Aktivität, Medikation und Ernährung, Informationsstand in Bezug auf Diabetes und Informationsquellen, Unterstützung durch und Zufriedenheit mit Diabetesversorgung und mit persönlichem sozialem Netzwerk
- **Persönliche Daten:** soziodemographische Daten (Zivilstand, Lebenssituation, Haushaltseinkommen, Ausbildung, Beschäftigungsgrad, Wohnumstände, Nationalität); Diabetescharakteristika (Typ, Dauer, Behandlung, Komplikationen); Lebensstil (Rauchen; Alkoholkonsum, körperliche Aktivität), Komorbiditäten.

Bei einer Beteiligungsrate von rund 50% und anhand der selbstberichteten Daten von 519 Patientinnen und Patienten ergab sich das folgende in nachstehender Tabelle 9.10 zusammengefasste Bild:

T 9.10 Selbstberichtete Prozess- und Endpunkt-Indikatoren bei erwachsenen Diabetes-Patientinnen und -Patienten, Kanton Waadt, 2011-2012, gemäss⁷²⁶

Processes-of-care indicators within the prior 12 months:		Percentage	95% CI
HbA _{1c} check among HbA _{1c} aware patients	(n = 282)		
- 1x		14.7%	10.8%–19.8%
- ≥2x		83.6%	78.2%–87.9%
- None		1.1%	0.4%–3.1%
- Do not know		0.8%	0.2%–2.7%
Blood pressure measurement	(n = 509)		
- 1x		12.6%	9.8%–16.1%
- 2–3x		41.7%	37.2%–46.3%
- ≥4x		43.4%	39.0%–47.9%
- None		1.8%	1.1%–3.1%
- Do not know		0.9%	0.4%–2.1%
Weight measurement	(n = 507)		
- Yes		93.4%	90.5%–95.4%
- No		6.2%	4.3%–9.0%
- Do not know		0.4%	0.1%–1.5%
Lipid profile	(n = 513)		
- Yes		94.1%	91.8%–95.7%
- No		3.2%	2.1%–5.1%
- Do not know		2.4%	1.3%–4.3%
Diabetic foot examination by a physician	(n = 510)		
- Yes		67.2%	62.1%–71.9%
- No		31.8%	27.0%–37.0%
- Do not know		0.8%	0.3%–2.5%
Urine test (for microalbuminuria)	(n = 512)		
- Yes		64.5%	59.1%–69.6%
- No		21.6%	18.0%–25.6%
- Do not know		14.6%	11.3%–18.6%
Influenza vaccination	(n = 514)		
- Yes		63.5%	59.8%–66.9%
- No		36.4%	33.0%–40.0%
- Do not know		0.2%	0.0%–1.4%
Eye assessment by ophthalmologist	(n = 511)		
- <1 year		58.2%	53.8%–62.5%
- 1–2 years		17.9%	15.1%–21.1%
- >2 years		12.5%	9.6%–16.1%
- Never		9.5%	7.3%–12.3%
- Do not know		1.5%	0.7%–3.3%
Physical activity recommendations, written or verbal*	(n = 509)		
- Yes		67.9%	65.5%–70.2%
- No		32.7%	31.2%–34.3%
- Do not know		0.4%	0.1%–1.5%
Diet recommendations, written or verbal*	(n = 510)		
- Yes		49.0%	44.2%–53.9%
- No		50.6%	45.8%–55.4%
- Do not know		0.4%	0.1%–1.5%
Outcomes of care:		Mean	95% CI
HbA _{1c} value among HbA _{1c} -aware patients (%)	(n = 177)	7.3	7.1–7.5
Health-related quality of life			
- SF-12 PCS	(n = 498)	43.4	42.3–44.4
- SF-12 MCS	(n = 496)	47.0	46.0–48.0
- ADDQoL global score	(n = 512)	-1.6	-1.7 – -1.4
PACIC global score	(n = 503)	2.8	2.7–2.9

ADDQoL = Audit of Diabetes Dependent Quality of Life questionnaire; CI = confidence interval; MCS = Mental Component Score; PACIC = Patient Assessment of Chronic Illness Care questionnaire; PCS = Physical Component Score; SF-12 = Short Form-12. * Without time frame

Quelle: Zuercher et al., 2017

Die gesundheits- und diabetesbezogene Lebensqualität von Personen mit Diabetes wurde auf Grund von Daten des oben genannten Diabetes-Surveys und auf Grund der Daten der Swiss Diabetes Nephropathy Cohort, beide im Kanton Waadt, vertieft untersucht⁷²⁷.

Aufgrund von Follow-up-Daten der CoDiab-VD-Kohorte wurden die Prävalenz, die Awareness und der Umgang mit Augenkomplikationen bei Diabetikerinnen und Diabetikern vertieft untersucht⁷²⁸. Rund 40% der Typ-1-Diabetikerinnen und -Diabetiker wiesen eine Retinopathie auf, verglichen mit lediglich rund 10% der Personen mit Typ-2-Diabetes. Von allen Patientinnen und Patienten wiesen 36% einen Katarakt und 13% ein Glaukom auf. Die Befragten zeigten ein gutes Verständnis zum Zusammenhang zwischen Diabetes und Augenkomplikationen sowie über die damit verbundene Bedeutung von Blutzuckerkontrollen und regelmässigen ophthalmologischen Untersuchungen. Trotzdem gaben lediglich 70% der Befragten an, im Jahr vor der Befragung eine Augenuntersuchung durch eine Ophthalmologin/einen Ophthalmologen erhalten zu haben.

Im Follow-up der Diabetespatienten-Kohorte im Kanton Waadt (CoDiab-VD) validierten die Autoren die selbstberichteten Informationen zur Diabetesversorgung mit einer zusätzlichen Befragung der jeweils behandelnden Ärztinnen und Ärzte⁷²⁹. Für die Indikatoren Blutdruck, HbA1c, Gewicht und Blutfettmessungen in den letzten 12 Monaten stimmten die Resultate der Befragung gut mit den Antworten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte überein. Die Übereinstimmung war hingegen ungenügend für Antworten zu Mikroalbuminurie, zu Fuss- und Augenuntersuchungen. Für kontinuierliche Endpunkte war die Übereinstimmung gut für Grösse und Gewicht, aber nicht für HbA1c und Blutdruck. Zudem waren die Vertrauensintervalle der Überlappung für alle Parameter gross. Die Resultate der Studie zeigen klar die Wichtigkeit, Daten einer Befragung von Patientinnen und Patienten mit Sekundär- und Routinedaten zu komplementieren.

Zwei Diabetesversorgungszentren in der Schweiz, St. Gallen und Bern, haben 2008 das SwissDiab-Diabetesregister implementiert, ein nationales Multizenter-Projekt, das in erster Linie eine Kohorte von Diabetes-Erkrankten im Erwachsenenalter aufbaut. Die ersten Patientinnen und Patienten wurden im Jahr 2010 im Register erfasst und über tertiäre Behandlungszentren identifiziert. Schimke und Mitautoren⁷³⁰ publizierten Qualitäts-Indikatoren zu 604 im Register erfassten Diabetes-Patientinnen und -Patienten für den Zeitraum 2010-2016. Der Prozentsatz von Typ-1- und Typ-2-Diabetes-Erkrankten, welche die Qualitätskriterien gemäss Vorgaben der SGED erfüllen, sind in der nachstehenden Tabelle 9.11 aufgelistet. In diesem ausgewählten Setting von Personen, die in Universitätszentren behandelt werden, wurden die meisten Qualitätskriterien eingehalten, ausser dass bei den übergewichtigen Personen zu wenig häufig eine Ernährungsberatung stattfand und dass bei einem zu kleinen Prozentsatz von Typ-1-Diabetikerinnen und Diabetikern ein HbA1c-Wert <7% erreicht wurde. Das Register weist einen fast gleichen Anteil von Typ-1- und Typ-2-Diabetes auf, was klar aufzeigt, dass es nicht repräsentativ für die Bevölkerung ist, sondern vielmehr der Evaluation der Zentrumsversorgung und der Versorgung wohl eher fortgeschrittener

Diabeteserkrankungen dient. Nichtsdestotrotz ist der Ansatz für den Aufbau von Diabetes-Patienten-Kohorten wegweisend und wichtig, um die Versorgung unter Berücksichtigung von detaillierten Patienten- und Krankheitskriterien analysieren zu können.

T 9.11 Prozentsatz von Teilnehmenden am Schweizerischen Diabetesregister, welche die Qualitätskriterien für glykämische und Blutdruckkontrollen gemäss Vorgaben der SGED erfüllen, n=604, Zentren St. Gallen und Bern, stratifiziert nach Diabetes-Typ, gemäss⁷³⁰

SSED Criterion	SSED target (%)	DM1 (n=239)	DM2 (n=365)	P-diff
HbA1c≥9% (75 mmol/mol)	<15	n=20, 8%	n=28, 8%	0.76
HbA1c<8% (64 mmol/mol)	≥60	n=179, 75%	n=281, 77%	0.56
HbA1c<7% (53 mmol/mol)	≥40	n=76, 32%	n=159, 44%	0.004
BP≥140/90 mm Hg	<35	n=7*, 3%	n=28†, 8%	0.02

Group estimates that meet the SSED targets are highlighted in bold. Between-group differences determined with the χ^2 test.

*Information missing in three participants.

†Information missing in two participants.

DM1, diabetes mellitus type 1; DM2, diabetes mellitus type 2; HbA1c, glycated hemoglobin A1c

Quelle: Schimke et al., 2018

Daten von bevölkerungsbezogenen Kohorten wie SAPALDIA, CoLaus und Bus Santé wurden genutzt, um das Ausmass an Untertiagnose und die Qualität des Lebensstil-Counsellings sowie die Kontrolle der Krankheit zu eruieren. So zeigte sich in SAPALDIA, dass lediglich bei Frauen, aber nicht bei Männern nach einer Neudiagnose eine Verbesserung in Bezug auf einen gesunden Lebensstil, basierend auf Gewicht, körperlicher Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum feststellbar war⁶⁹⁰. In der CoLaus-Kohorte war das Ernährungsverhalten der Patientinnen und Patienten mit Diabetes ungenügend⁷³¹. In CoLaus wurde berichtet, dass die Dyslipidämie sowohl in der primären als auch in der sekundären Prävention nicht optimal gehandhabt wurde⁷³². Ebenfalls in CoLaus zeigte sich, dass zwei Drittel der Teilnehmenden mit Typ-2-Diabetes von ihrer Krankheit wussten. Davon gaben 86.0% an, behandelt zu sein. Männer mit Diabetes waren öfters behandelt (91.3%) als Frauen (75.9%). Zwei Drittel der Behandlungen waren eine Monotherapie. Biguanide wurden bei 65.0% der Typ-2-Diabetes-Patientinnen und -Patienten verschrieben und machten 48% aller antidiabetischen Medikamente aus⁶⁹².

9.4 Internationale Behandlungsrichtlinien und Diabetes-Surveillance in Deutschland

Auf internationaler Ebene wurden von verschiedenen Organisationen Richtlinien für die Versorgung von Personen mit Diabetes erlassen, die regelmässig adaptiert werden. Dazu gehören die American Diabetes Association (<https://professional.diabetes.org/content-page/practice-guidelines-resources>), die European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Diabetes-Pre-Diabetes-and-Cardiovascular-Diseases-developed-with-the-EASD>), und die European Association for the Study of Diabetes (<https://www.easd.org/statements.html>) (last access für alle 3 links: 2.9.2020).

Die Übersetzung der bestehenden Richtlinien in ein Diabetes-Surveillance-Programm in Deutschland ist für die Schweiz von grösster Relevanz und Vorbildfunktion. Deutschland hat wie die Schweiz ein föderalistisch und pluralistisch geprägtes Gesundheitssystem. Beide Länder verfügen über ein soziales Krankenversicherungssystem, das aus einem Mix von öffentlichen und privaten Anbietern besteht. Wie bei uns werden in Deutschland die Gesundheitskosten durch Prämien, öffentliche Gelder und Co-Payments gedeckt. Zudem besteht zumindest für die Deutschschweiz keine Sprachbarriere zu Deutschland.

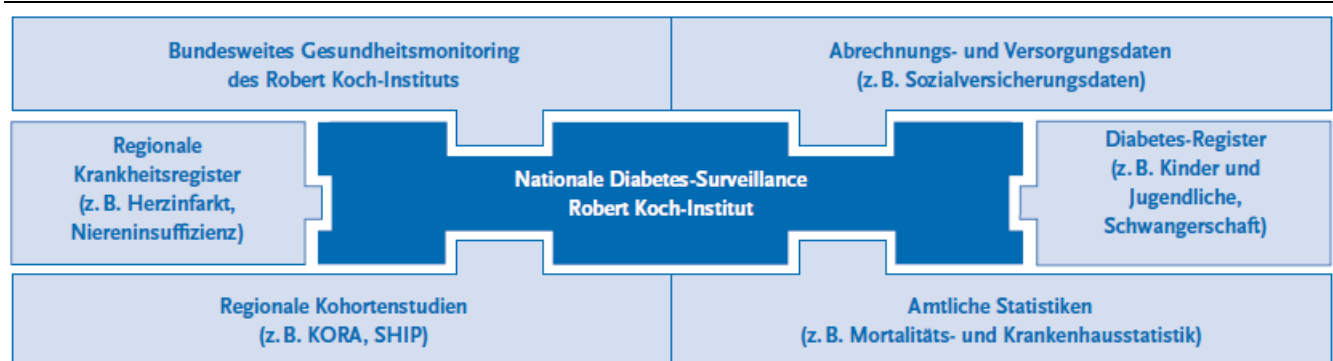
Im Jahr 2002 wurde in Deutschland eine Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes mellitus Typ 2 als ärztliche Entscheidungshilfe für die medizinische Versorgung eingeführt (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes-Langfassung, 1. Auflage, 2014. Version 4, zuletzt geändert: November 2014, <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes> (last

access: 2.9.2020). Daneben wurden ab dem Jahr 2003 die Disease-Management-Programme (DMP) zunächst für Diabetes Mellitus Typ 2 und später auch für Diabetes Typ 1 eingeführt⁷³³ ⁷³⁴. Im Jahr 2003 wurde zudem das Nationale Gesundheitsziel «Diabetes Mellitus Typ 2 – Erkrankungsrisiko senken, Erwachsene früh erkennen und behandeln» verabschiedet (Kooperationsverbund gesundheitsziele.de. Nationales Gesundheitsziel «Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsrisiko senken, Erkrankte früh erkennen und behandeln». <https://gesundheitsziele.de> (last access: 2.9.2020).

Über lange Zeit erfolgte die Beschreibung des Diabetesgeschehens auf Grundlage von Daten, die von unterschiedlichen Akteuren erfasst werden. Dies reflektiert die gegenwärtige, unter 9.3 beschriebene Situation in der Schweiz und stellt insofern ein Problem dar, als die Daten aus unterschiedlichen Quellen schlecht vergleichbar sind und auch für die Analyse von Veränderungen über die Zeit nicht optimal sind.

Am Robert Koch Institut in Deutschland wird in Erkenntnis der suboptimalen Datenlage ein Surveillance-System aufgebaut, das die verfügbaren Datenquellen zum Diabetes wie in Abbildung 9.7 dargestellt zusammenführt. Ziel des Programmes ist es, verlässliche und über die Zeit vergleichbare Aussagen zu Krankheitshäufigkeit, Behandlungsfortschritten, Prävention und Versorgung machen zu können⁷³⁵ ⁷³⁶. Das Diabetes-Surveillance-Programm in Deutschland soll Modellcharakter haben und als Grundlage für die Entwicklung einer Surveillance für weitere Krankheiten dienen. Der Aufbau eines Surveillance-Systems rechtfertigt sich vor dem Hintergrund der einerseits schwerwiegenden und teils lebensbedrohenden, invalidisierenden und lebensverkürzenden Nebenwirkungen des Diabetes und andererseits hohen diabetesbedingten Krankheitskosten, die in Deutschland auf rund 16 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt werden⁷³⁷.

G 9.7 Datenquellen für die nationale Diabetes-Surveillance in Deutschland, gemäss⁷³⁶



KORA= Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
SHIP= Study of Health in Pomerania (Leben und Gesundheit in Vorpommern)

KORA= Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
SHIP= Study of Health in Pomerania (Leben und Gesundheit in Vorpommern)
Quelle: Gabrys et al., 2017

Als Handlungsfelder für die Indikatorenentwicklung wurden definiert⁷³⁶:

1. Diabetesrisiko reduzieren
 - a) Prävalenz verhaltens-/verhältnisbasierter Risikofaktoren und Ressourcen; Diabetes-Inzidenz
2. Früherkennung und Behandlung verbessern
 - b) Prävalenz des bekannten/unerkannten Diabetes; Indikatoren Struktur-, Prozess-, Ergebnisqualität
3. Diabetes-Komplikationen reduzieren
 - c) Häufigkeit von Spätfolgen, Mortalität (St. Vincent-Ziele)

4. Krankheitslast und Krankheitskosten senken
 - d) Direkte/indirekte Kosten; in Krankheit/Gesundheit verbrachte Lebensjahre

Anhand eines systematischen Vorgehens mit breitem Stakeholderbezug wurde ein Kernindikatorendatensatz von hoher Relevanz und mit guter Datenverfügbarkeit definiert. Im Ergebnis entstand ein Indikatorenset wie in Tabelle 9.13 dargestellt, bestehend aus 30 Kern- und 10 Zusatzindikatoren beziehungsweise Indikatorengruppen in den vier beschriebenen Handlungsfeldern⁷³⁸.

T 9.12 Themenbereiche für Indikatoren der Diabetes-Surveillance in Deutschland in vier Handlungsfeldern, gemäss⁷³⁸

(1) Diabetes-Risiko reduzieren	(2) Diabetes-Früherkennung und Behandlung verbessern
<p>Kernindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes-Inzidenz - Prävalenz Gestationsdiabetes - Übergewicht/Adipositas - Körperliche Aktivität - Rauchen - Soziale Deprivation 	<p>Kernindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz bekannter Diabetes - Prävalenz unerkannter Diabetes - Teilnahmequote Disease-Management-Programme - Qualitätszielerreichung Disease-Management-Programme - Versorgungsqualität Typ-2-Diabetes - Behandlungsprofile - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Screening Gestationsdiabetes - Alter bei Diagnose
<p>Zusatzindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prädiabetes - Zuckerhaltige Getränke - Absolutes Diabetes-Risiko - Kontextfaktoren 	<p>Zusatzindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Check-up 35 - Patientenzufriedenheit
(3) Diabetes-Komplikationen reduzieren	(4) Krankheitslast und Krankheitskosten senken
<p>Kernindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depression/Depressivität - Kardiovaskuläre Erkrankungen - Diabetische Augenerkrankung - Diabetische Nephropathie - Nierenersatztherapie - Diabetische (Poly-)Neuropathie - Diabetisches Fussyndrom - Diabetesbedingte Amputationen - Häufigkeit schwerer Hypoglykämien 	<p>Kernindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Direkte Kosten - Hospitalisierungsrate - Erwerbsminderungsrente - Mortalität - Verlorene Lebensjahre - Gesunde Lebensjahre
<p>Zusatzindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risiko kardiovaskuläres Ereignis - Schwangerschaftskomplikationen 	<p>Zusatzindikatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - In Einschränkung verbrachte Lebensjahre - Disability-adjusted life years (DALYs)

Das vollständige Indikatorenset und die Operationalisierung der Einzelindikatoren steht über die folgende Internetseite zur Verfügung: <https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/projekt/methodik/indikatorset/indikatorensset-node.html> (last access: 2.9.2020)

Quelle: Gabrys et al., 2018

Im Hinblick auf eine zukünftige NCD-Surveillance soll gemäss Planung der Deutschen Diabetes-Surveillance neben der bereits erfolgten Unterteilung von Kern- und Zusatzindikatoren eine zusätzliche Definition von Leitindikatoren erfolgen (Indikatoren, die eine übergeordnete Relevanz für eine NCD-Surveillance haben und eine regelmässig wiederkehrende und zugleich zuverlässige Erfassung im Kontext nationaler NCD-Ziele erlauben). Aus dem obigen Indikatorenset könnten die epidemiologischen Kennzahlen Prävalenz, Inzidenz und Mortalität, regelmässig publizierte Versorgungskennzahlen der OECD zu diabetesbedingten Amputationen sowie Indikatoren zur Quantifizierung der Krankheitslast wie beispielsweise Krankheitskosten oder durch Krankheit verlorene Lebensjahre als Leitindikatoren dienen⁷³⁸.

Da festgestellt wurde, dass Daten zu Aspekten der selbstwahrgenommenen Beeinträchtigung, dem krankheitsspezifischen Wissen und zu Informationsbedürfnissen von Diabetikerinnen und Diabetikern fehlte, wurde für die Erhebung dieser Daten eine gesonderte bevölkerungsrepräsentative Telefonbefragung in Deutschland initiiert.

9.5 Relevante Indikatoren und mögliche Datenquellen für Diabetes Surveillance in der Schweiz

Auf Grund der Versorgungs-Empfehlungen, insbesondere der SGED, sowie teilweise der FMH und des Programme Diabète cantonal Vaud (siehe Appendix 4), und unter Berücksichtigung der Indikatoren des Deutschen Diabetes-Surveillance-Programms wurde in der nachfolgenden Tabelle 9.14 ein möglicher Diabetes-Surveillance-Indikatorenset für die Schweiz entwickelt, als Grundlage für ein künftiges Stakeholder Assessment (siehe Appendix 6 für Detailtabelle).

T 9.13 Mögliches Indikatoren-Set für eine künftige Diabetes-Surveillance Schweiz

(hellgrau: Deutschland-spezifische Indikatoren ohne Relevanz für die Schweiz)

Diabetes-Risiko reduzieren	
1	Anzahl Neuerkrankungen pro 1000 Personenjahre
2	Alter bei der Diagnose
3	Anteil der Bevölkerung mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI), bevorzugt basierend auf Messwerten
4	Anteil der Bevölkerung, der die aktuellen Aktivitätsempfehlungen der WHO nicht erreicht (bevorzugt Messwerte)
5	Anteil der Bevölkerung, der gegenwärtig raucht
6	Anteil der Bevölkerung mit einem täglichen Konsum zuckerhaltiger Erfrischungsgetränke
7	Anteil der Bevölkerung wohnhaft in Regionen hoher sozioökonomischer Deprivation, operationalisiert anhand der regionalen Arbeitslosenquote
Diabetes-Früherkennung verbessern	
8	Anteil der Bevölkerung bestehend aus Personen, die als biologische Verwandte von Typ-1-Diabetiker/innen präsymptomatisch getestet wurden
9	Anteil der erwachsenen Bevölkerung Jahren ohne bekannten Diabetes, jedoch mit Prädiabetes (HbA1c 5,7%–6,4%)
10	Anzahl erwachsener Personen mit Prädiabetes (HbA1c 5,7–6,4%) mit mindestens einem Test auf Diabetes in den letzten 12 Monaten
11	Anzahl Personen mit Prädiabetes mit mindestens einer ärztlichen Informations- und Lifestyle-Beratung in den letzten 12 Monaten
12	Anteil der Bevölkerung mit ärztlich diagnostiziertem Diabetes (wenn möglich aufgeschlüsselt nach Typ 1 und 2) oder mit Diabetes-Medikamenten
13	Anteil schwangere Frauen mit einem diagnostizierten Gestationsdiabetes
14	Verteilung des FINDRISC Score (Schweiz) in der Bevölkerung ab 15 Jahren
15	Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren ohne Diabetes mit FINDRISC-Schweiz-Test in den letzten 5 Jahren
16	Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren ohne Diabetes aber mit (sehr) hohem Risiko (FINDRISC-Schweiz), der nie eine Blutuntersuchung durch Arzt/Ärztin oder Apotheker/in erhalten hat
17	Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren ohne Diabetes aber mit (sehr) hohem Risiko (FINDRISC-Schweiz), der nie Lebensstilempfehlungen durch Arzt/Ärztin oder Apotheker/in erhalten hat
18	Anteil der Bevölkerung ab 45 Jahren, der mindestens einmal im Leben auf Diabetes getestet wurde
19	Anteil der Bevölkerung zwischen 18 und 79 Jahren mit einem bekannten Diabetes oder Prädiabetes (HbA1c 5,7%–6,4%)
20	Anteil der Bevölkerung ab 15 Jahren ohne einen bekannten Diabetes, jedoch mit HbA1c-Werten $\geq 6,5\%$
21	Anteil der Bevölkerung mit einer neuen Diabetesdiagnose, der bereits Folgeschäden aufweist

22	Anteil schwangerer Frauen mit mindestens einem Diabetes-Test während der Schwangerschaft
23	Anteil schwangerer Frauen mit einem Diabetes-Test in der 24.–27. Gestationswoche
24	Anteil schwangerer Frauen mit einem Diabetes-Test im dritten Trimester
25	Anteil schwangerer Frauen mit Gestationsdiabetes mit einem Diabetestest innert 6 Monaten nach der Geburt
26	Anteil Frauen aktuell ohne Diabetes – aber mit einem Gestationsdiabetes in der Vergangenheit – mit einem Diabetestest innerhalb der letzten 3 Jahre
Diabetes-Behandlung optimieren	
27	Anteil Personen mit Diabetes, der mindestens einmal im Leben an einer Diabetes-Schulung teilgenommen hat
28	Anteil Personen mit Diabetes, der in den letzten 12 Monaten an einer Diabetes-Schulung teilgenommen hat
29	Anteil Personen mit Diabetes, der seine Glukosewerte regelmässig selbst kontrolliert
30	Anteil Personen mit Diabetes, der seinen HbA1c-Wert kennt
31	Anteil Personen, der seine Füsse selbst untersucht
32	Anteil Personen mit Diabetes und folgenden Untersuchungen in den letzten 12 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 Diabeteskontrollen ≥ 1 Gewichts-/Bewegungs-/Ernährungs-Beratung ≥ 1 Rauchstoppberatung oder –therapie (Raucher/innen) ≥ 2 HbA1c-Messungen ≥ 2 Blutdruckmessungen ≥ 1 LDL-Cholesterin-Messung (Personen ≤75 J) ≥ 1 Nephropathieuntersuchung ≥ 1 ophthalmologische Untersuchung ≥ 1 Fussuntersuchung
33	Anteil Personen mit Diabetes (Jahresmittelwerte): <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c <9%, <8%, <7% - Blutdruck <140/90 mm Hg - LDL-Cholesterin <2,60 mmol/l
34	- Anteil Personen mit Diabetes mit Grippeimpfung in den letzten 6 Monaten <ul style="list-style-type: none"> - Anteil erwachsener Personen mit Typ-2-Diabetes mit Pneumokokkenimpfung - Anteil Personen mit Diabetes mit Parodontitisuntersuchung
35	Anteil Personen mit Diabetes mit Konsultationen bei folgenden Versorgern: <ul style="list-style-type: none"> - Grundversorger/-in: ja/nein; wie oft - Diabetolog/in: ja/nein; wie oft - Pflegefachfrau/-mann Diabetes: ja/nein, wie oft - Ernährungsberater/in: ja/nein; wie oft - Podolog/in: ja/nein; wie oft
36	Anteil Personen mit Diabetes mit auffälligem Fussstatus, der <ul style="list-style-type: none"> - in den letzten 6 Monaten podologische Pflege/Mitbehandlung in einer spezialisierten Einrichtung erhielt - eine Schuhberatung erhielt - Einlagen oder Massschuhe trag
37	Anteil Personen mit Diabetes, der kontinuierliche Glucosebestimmung praktiziert
38	Anteil Personen mit Diabetes mit Insulintherapie, der sensorbasierte Insulinpumpen verwendet
39	Anteil Personen mit Diabetes, der neue Hilfsmittel nutzt
40	Anteil Personen mit Diabetes mit ausreichender Selbstwirksamkeitserwartung (Self-Efficacy) für die Kontrolle ihres Diabetes
41	Anteil Personen mit Diabetes mit Angst vor akuten Ereignissen
42	Anzahl schwere Hypoglykämien in den letzten 6 Monaten bei Personen mit Diabetes (Dauer; nächtliche Episoden)
43	Anteil Personen mit Diabetes in Pflegeheimen oder mit Spitexversorgung, die vor jeder Mahlzeit eine Blutzuckerkontrolle erhalten und diese in einem Blutzuckertagebuch protokolliert haben
44	Anteil Personen mit Diabetes in Pflegeheimen oder mit Spitexversorgung mit: <ul style="list-style-type: none"> - wiederholten Hypoglykämien - unkontrolliertem Blutzucker - Screening für Depressionen

45	Anteil Personen mit Diabetes und erhöhtem Hypoglykämierisiko und/oder eingeschränkter Wahrnehmung der Hypoglykämie ohne Abklärung der Fahrtüchtigkeit
46	Anteil Personen mit Diabetes und erhöhtem Hypoglykämierisiko und/oder eingeschränkter Wahrnehmung der Hypoglykämie ohne Blutzuckergerät und Kohlenhydrate im Fahrzeug
47	Anzahl notfallmässiger stationärer Behandlungen in den letzten 6 Monaten bei Personen mit Diabetes
48	Anteil Personen mit Typ-2-Diabetes, denen folgende Behandlungsansätze zugeordnet werden können: <ul style="list-style-type: none"> - keine Behandlung - Lebensstilintervention - Medikation (inklusive Art der Medikation)
49	Anteil Personen mit Diabetes mit einem von einer Ernährungsberatung individualisierten Ernährungsplan
50	Anteil Personen mit Diabetes ohne einschränkende Nebenerkrankungen und/oder Komplikationen mit <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 3 Tagen/Woche und $\geq 2,5$ Stunden/Woche körperlicher Aktivitäten von mittlerer bis hoher Intensität - mindestens zweimal Krafttraining pro Woche
51	Anteil Personen mit diagnosebasierter Definition des Typ-2-Diabetes mit folgenden Medikationsgruppen: <ul style="list-style-type: none"> - keine Medikation - Metformin (mono) - andere oder kombinierte orale Antidiabetika - Insulin - Insulin und orale Antidiabetika
52	Anteil Personen mit Typ-2-Diabetes, der ausschliesslich Lebensstilempfehlung während 3 Monaten erhielt
53	Verlauf des Körpergewichts nach Diabetes-Diagnose
54	Anteil Personen mit bekanntem Diabetes mit 2er- oder 3er-Kombinationstherapie und HbA1c $\geq 8.5\%$ ABER ohne fachärztliche diabetologische Konsultation
55	Anteil übergewichtige Personen mit Typ-2-Diabetes mit Verordnung von Metformin an allen übergewichtigen Personen mit oralem Antidiabetikum (Monotherapie)
56	Anteil Personen mit Diabetes mit Nierenfunktions- oder Leberfunktionsstörung, die Metformin einnehmen
57	Anteil Personen mit Diabetes mit Makroangiopathie und verordneten Thrombozytenaggregationshemmern
58	Anteil Personen mit Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion mit einer anderen Medikation als Insulin und/oder DPP-4 Hemmer
59	Anzahl von Personen mit Diabetes mit LDL $\geq 2,6$ mmol/l unter Statintherapie
60	Anteil Personen mit Diabetes mit ausreichender Diabetes-spezifischer Lebensqualität in Bezug auf körperliche Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden (Lebensqualitätsfragen spezifisch für Diabetespatient/innen)
61	Anteil Personen mit Diabetes, die mit ihrer Diabetes-Behandlung zufrieden sind
Diabetes-Komorbiditäten berücksichtigen	
62	Anteil Personen mit Diabetes mit den folgenden Komorbiditäten: <ul style="list-style-type: none"> - Depression (ärztlich diagnostiziert) bzw. Depressivität (Symptombelastung) - Hypertonie - Myokardinfarkt oder andere koronare Herzkrankheit - Herzinsuffizienz - Schlaganfall - diabetische Retinopathie oder Makulopathie - diabetische Nephropathie/Niereninsuffizienz - Nierenersatztherapie (Dialyse; Transplantation) - diabetische Neuropathie - diabetisches Fussyndrom - Amputation der unteren Extremität (ohne Zehen)
63	Absolutes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Personen mit Diabetes, basierend auf dem «UKPDS Risk Engine-Score» (UKPDS 56).
64	Anteil Frühgeburten bei Frauen mit Gestationsdiabetes/Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes/Diabetes
65	Anteil Personen mit Diabetes und Hypertonie, die einmal an einer Hypertonie-Schulung teilgenommen haben
Krankheitslast und Krankheitskosten senken	
66	Kosten für Diabetes in der Schweiz für ambulante und stationäre Behandlungen, Rehabilitation und Medikation
67	Anteil Behandlungsfälle mit Diabetes, die in stationäre Akutbehandlung aufgenommen wurden
68	Anzahl bewilligter Invalidenrenten mit der Diagnose Diabetes

69	Relative Sterblichkeit (Exzess-Mortalität als Standardized Mortality Ratio) mit/ohne Diabetes
70	Anzahl verlorene Lebensjahre mit/ohne Diabetes
71	Gesunde Lebenserwartung mit/ohne Diabetes
72	Erwartete Anzahl der verbleibenden Lebensjahre mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen („Years lived with disability“) mit/ohne Diabetes

DIABETES RISIKO REDUZIEREN

Anzahl von Neuerkrankungen des (bekannten) Diabetes pro 1.000 Personenjahre
Anteil der Bevölkerung mit einem Body Mass Index (BMI) von 25,0 – 29,9 kg/m ² (Übergewicht) bzw. $\geq 30,0$ kg/m ² (Adipositas), bevorzugt basierend auf Messwerten von Körpergewicht und -größe
Anteil der Bevölkerung, der die aktuellen Aktivitätsempfehlungen der WHO nicht erreichen, bevorzugt auf Messwerten mittels Akzelerometrie ermittelt
Anteil der Bevölkerung, der gegenwärtig raucht
Anteil der Bevölkerung mit einem täglichen Konsum zuckerhaltiger Erfrischungsgetränke
Anteil der Bevölkerung wohnhaft in Regionen hoher sozioökonomischer Deprivation, operationalisiert anhand der regionalen Arbeitslosenquote
Anteil von Personen mit Typ 1 DM und biologischen Verwandten, welche im Rahmen von klinischen Studien präsymptomatisch getestet wurden

DIABETES-FRÜHERKENNUNG UND -BEHANDLUNG VERBESSERN

Anteil der Bevölkerung ohne einen bekannten Diabetes, jedoch mit Prädiabetes (HbA1c 5,7 – 6,4 %)
Anzahl von erwachsenen Personen mit Prädiabetes mit mindestens einem Test auf Diabetes in den letzten 12 Monaten
Anzahl von Personen mit Prädiabetes mit mindestens einer ärztlichen Informations- und Lifestyle Beratung in den letzten 12 Monaten
Anteil der Bevölkerung mit ärztlich diagnostiziertem Diabetes (wenn möglich aufgeschlüsselt nach Typ 1 und 2) oder mit Diabetes-Medikamenten
Anteil der Schwangeren mit einem diagnostizierten Gestationsdiabetes
Absolutes 5-Jahres-Risiko (%) bei Erwachsenen 18-79 Jahre für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes basierend auf dem Deutschen Diabetes-Risiko-Test (DRT). Die Berechnung basiert auf folgenden Formeln unter Einbeziehung der individuellen Ausprägung von Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes: $5.1 \times \text{Alter (Jahre)} + 7.6 \times \text{Taillenumfang (cm)} - 2.7 \times \text{Körpergröße (cm)} + 47 \times \text{Hypertonie-Diagnose (ja/nein)} - 2 \times \text{körperliche Aktivität (h/Woche)} + 15 \times \text{ehemaliges Rauchen (<20 Zigaretten/Tag)} + 45 \times \text{ehemaliges Rauchen (\geq 20 Zigaretten/Tag)} + 23 \times \text{derzeitiges Rauchen (<20 Zigaretten/Tag)} + 77 \times \text{derzeitiges Rauchen (\geq 20 Zigaretten/Tag)} + 55 \times \text{Verzehr von rotem Fleisch (Portion [150g]/day)} - 7 \times \text{Verzehr von Vollkornbrot/Müsli (Portion [50g]/day)} - 5 \times \text{Kaffeekonsum (Tasse [150ml]/day)} + 56 \times \text{ein Elternteil mit Diabetes (ja/nein)} + 106 \times \text{beide Eltern mit Diabetes (ja/nein)} + 48 \times \text{mindestens ein Geschwisterkind mit Diabetes (ja/nein)}$ $P5 \text{ Jahre} = 1 - 0.99061 \exp((\text{GDRS points} - 474.17096591)/100)$
Verteilung des FINDRISC Score (Schweiz) in der Bevölkerung 15+
Anteil der Bevölkerung 15+ ohne Diabetes, die den FINDRISC-Schweiz-Teste innert 5 Jahren gemacht haben (durch Apotheke; durch GP; durch andere)
Anteil der Bevölkerung 15+ ohne Diabetes mit (sehr) hohem Risiko (FINDRISC-Schweiz), die nie eine Blutuntersuchung durch einen Arzt/ Apotheker erhalten haben
Anteil der Bevölkerung 15+ ohne Diabetes, mit (sehr) hohem Risiko (FINDRISC-Schweiz), die nie Lebensstilempfehlungen durch einen Arzt/Apotheker erhalten haben
Anteil der Bevölkerung 45+, jemals auf Diabetes getestet
Anteil der Bevölkerung 18-79 Jahre mit einem bekannten Diabetes oder Prädiabetes (HbA1c 5,7 – 6,4 %)
Anteil Bevölkerung 15+, ohne bekannten Diabetes, jedoch mit HbA1c-Werten $\geq 6,5$ %
Anteil der Bevölkerung mit einer neuen Diabetesdiagnose, die bereits Folgeschäden aufweisen
Alter bei der Diagnose
Anteil von Schwangeren, mit jemals einem Diabetes-Test während der Schwangerschaft
Anteil von Schwangeren mit einem Diabetes-Test in der 24.-27. Schwangerschaftswoche
Anteil von Schwangeren mit einem Diabetes-Test im dritten Trimester
Anteil von Schwangeren mit Gestationsdiabetes mit einem Diabetes-Test innerhalb von 6 Monaten nach der Geburt
Anteil von Frauen ohne Diabetes mit einem Gestationsdiabetes in der Vergangenheit, mit einem Diabetes-Test innerhalb der letzten 3 Jahre
Anteil der Personen mit diagnostiziertem DM, die in einem DMP eingeschrieben sind
Anteil der Personen mit Diabetes, die je an einer Diabetes-Schulung teilgenommen haben
Anteil der Personen mit Diabetes, die in den letzten 12 Monaten an einer Diabetes-Schulung teilgenommen haben
Anteil der Personen mit Diabetes, die ihre Glukosewerte regelmässig selbst kontrollieren
Anteil der Personen mit Diabetes, die ihren HbA1c Wert kennen
Anteil von Personen mit Diabetes, die ihre FüÙe selbst untersuchen
Anteil der Personen mit DM und Hypertonie, die an einer Hypertonie-Schulung teilgenommen haben
Anteil der Personen mit bekanntem Diabetes und folgenden Untersuchungen in den letzten 12 Monaten:

-
- ≥ 3 Diabeteskontrollen
 - ≥ 1 Gewichts/Bewegungs/Ernährungs-Beratung
 - ≥ 1 Rauchstoppberatung oder -therapie (falls Raucher)
 - ≥ 2 HbA1c Messungen
 - ≥ 2 Blutdruckmessungen
 - ≥ 1 LDL-Cholesterin Messung (Personen ≤ 75 J)
 - ≥ 1 Nephropathieuntersuchung
 - ≥ 1 ophthalmologische Untersuchung (evtl. noch präzisieren wie Retinauntersuchung mit Pupillendilatation)
 - ≥ 1 Fussuntersuchung (evtl. noch präzisieren für die spezifischen Untersuchungen: wie peripherer Pulsstatus; Sensibilität)

Anteil der Personen mit bekanntem Diabetes mit Jahresmittelwerten:

- HbA1c $< 9\%$, $< 8\%$, $< 7\%$
- systolischem und diastolischem Blutdruck $< 140/90$ mm Hg
- LDL Cholesterin Jahresmittelwerten < 2.60 mmol/l

Anteil von Personen mit Diabetes mit Grippeimpfung ≤ 6 Monate

Anteil von erwachsenen Personen mit Typ 2 Diabetes mit Pneumokokkenimpfung

Anteil von Personen mit Diabetes mit Parodontitisuntersuchung

Anteil von Personen mit bekanntem Diabetes mit Konsultationen bei folgenden Versorgern:

- Grundversorger ja/nein; wie oft
- Diabetologe: ja/nein; wie oft
- Pflegefachfrau Diabetes: ja/nein, wie oft
- Ernährungsberaterin: ja/nein; wie oft
- Podologin: ja/nein; wie oft

Anteil von Personen mit Diabetes mit auffälligem Fussstatus (Neuropathie oder periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Fussdeformation oder Ulkus) die

- in den letzten 6 Monaten podologische Pflege/Mitbehandlung einer auf diabetischen Fuss spezialisierten Einrichtung erhielten
- die eine Schuhberatung erhielten
- die Einlagen oder Massschuhe tragen

Anteil von Personen mit Diabetes, die kontinuierliche Glucosebestimmung praktizieren

Anteil von Personen mit Diabetes mit Insulintherapie, die sensor-basierte Insulinpumpen gebrauchen

Anteil von Personen mit Diabetes und Nutzung neuer Hilfsmittel

Anteil von Personen mit Diabetes mit ausreichender Selbstwirksamkeitserwartung (Self-Efficacy) in Bezug auf die Kontrolle ihre Diabetes

Anteil von Personen mit Diabetes mit Angst vor akuten Ereignissen

Bei Personen mit Diabetes: Anzahl schwere Hypoglykämien innerhalb der letzten 6 Monate (Dauer; Nächtlich)

Anteil von Personen mit Diabetes in Pflegeheimen oder mit Spitexversorgung, die vor jeder Mahlzeit eine Blutzuckerkontrolle erhalten und diese in einem Blutzuckertagebuch protokolliert haben

Anteil von Personen mit Diabetes in Pflegeheimen oder mit Spitexversorgung, mit:

- wiederholten Hypoglykämien
- unkontrolliertem Blutzucker
- Screening für Depressionen

Anteil von Personen mit Diabetes und erhöhtem Hypoglykämierisiko und/oder eingeschränkter Wahrnehmung der Hypoglykämie (Clarkscore) ohne Abklärung der Fahrtüchtigkeit

Anteil von Personen mit Diabetes und erhöhtem Hypoglykämierisiko und/oder eingeschränkter Wahrnehmung der Hypoglykämie (Clarkscore) ohne Blutzuckergerät und Kohlenhydrate im Fahrzeug

Personen mit Diabetes:

Anzahl notfallmässiger stationärer Behandlungen in den letzten 6 Monaten

Anteil der Personen mit Typ-2-Diabetes, denen folgende Behandlungsansätze zugeordnet werden können:

- keine Behandlung
- Lebensstil-intervention
- Medikation (inklusive Art der Medikation)

Anteil Personen mit Diabetes mit einem von einem Ernährungsberater individualisierten Ernährungsplan

Anteil Diabetiker ohne einschränkende Nebenerkrankungen und/oder Komplikationen (z.B. Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie) mit:

- ≥ 3 Tagen/Woche und ≥ 2.5 h/Woche körperlicher Aktivitäten von mittlerer bis hoher Intensität
- mindestens ≥ 2 Krafttraining pro Woche

Anteil der Personen mit diagnosebasierter Definition des Typ-2-DM in folgenden Medikationsgruppen:

- keine Medikation
 - Metformin (mono)
-

- andere oder kombinierte Antidiabetika
- Insulin
- Insulin und orale Antidiabetika

Anteil Personen mit Typ-2-Diabetes, die ausschliesslich Lebensstilempfehlung während 3 Monaten erhielten
Verlauf des Körpergewichts nach Diagnosestellung

Anteil der Personen mit bekanntem Diabetes mit 2er oder 3er Kombination Therapie UND HbA1c \geq 8.5% ABER ohne Diabetologen

Anteil der übergewichtigen Personen mit Typ-2-Diabetes und Behandlung mit oralem Antidiabetikum (mono), die Metformin verordnet erhalten
Anteil von Personen mit Diabetes mit Nierenfunktions- oder Leberfunktionsstörung, die Metformin einnehmen

Anteil der Personen mit Diabetes mit Makroangiopathie und verordneten Thrombozytenaggregations-hemmern

Anteil der Personen mit Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion, die mit etwas anderem als Insulin und/oder DPP-4 Hemmer behandelt werden

Anteil von Personen mit Typ-2-Diabetes mit Albumin/Creatinine Ratio (ACR) \geq 30, die Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) oder Angiotensin-Receptor Blocker (ARB) zur Blutdrucksenkung

DE:

Anteil von Personen mit Diabetes ab 40 Jahren, die Statine zur Lipidsenkung verwenden

AGLA/SGED:

Anzahl von Personen mit Diabetes mit LDL \geq 2.6 mmol/l unter Statintherapie

Anteil der in ein DMP eingeschriebenen Personen mit Typ-1-Diabetes (Einschreibedauer mindestens 6 Monate) bei denen die Injektionsstelle in den letzten 6 Monaten untersucht wurde

Ausprägung der Lebensqualität (HRQL) bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes in Bezug auf körperliche Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden

Anteil von Personen mit Diabetes mit ausreichender Diabetes-spezifischer Lebensqualität (Lebensqualität erfasst mittels Diabetes-spezifischen Fragebogen)

Anteil der Personen mit Diabetes, die mit ihrer Behandlung des Diabetes zufrieden sind

DIABETES-KOMPLIKATIONEN REDUZIEREN (UNTER BERÜCKSICHTIGUNG KOMORBIDITÄT)

Anteil der Personen mit Diabetes mit den folgenden Komorbiditäten:

- Depression (ärztlich diagnostiziert) bzw. Depressivität (Symptombelastung)
- Hypertonie
- Myokardinfarkt oder andere koronare Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz
- Schlaganfall
- diabetische Retinopathie oder Makulopathie
- diabetische Nephropathie oder chronische Niereninsuffizienz
- Nierenersatztherapie (Dialyse; Nierentransplantation)
- diabetische Neuropathie
- diabetisches Fussyndrom
- Amputation der unteren Extremität (ohne Zehen) durchgeführt wurde (OECD-Definition)

Absolutes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Personen mit Diabetes, basierend auf dem „UKPDS Risk Engine“-Score (UKPDS 56). Dieser beinhaltet Informationen zu Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA1c, SBP, Gesamtcholesterin, HDL-C, Raucherstatus und Ethnizität

Anteil von Schwangeren mit Frühgeburt des Kindes (Geburt bei < 37 Schwangerschaftswochen) unter Frauen mit Gestationsdiabetes/Diabetes im Vergleich zu Frauen ohne Gestationsdiabetes/Diabetes

KRANKHEITSLAST UND KRANKHEITSKOSTEN SENKEN

Kosten für Diabetes in der Allgemeinbevölkerung, die sich unmittelbar für ambulante und stationäre Behandlungen, Rehabilitation und Medikation ergeben

Anteil von Behandlungsfällen mit Diabetes, die in stationäre Akutbehandlung aufgenommen wurden

Anzahl Invalidenrenten auf Grund einer Diabetes-Diagnose

Relative Sterblichkeit bei Personen mit bekanntem im Vergleich zu Personen ohne bekannten Diabetes (Exzess-Mortalität als Standardized Mortality Ratio)

Anzahl der verlorenen Lebensjahre bei Personen mit bekanntem Diabetes im Vergleich zu Personen ohne bekannten Diabetes, berechnet durch die Anzahl der Todesfälle multipliziert mit der erwarteten Lebenserwartung ab dem Alter des Todeszeitpunkts

Anzahl der gesunden Lebensjahre bei Personen mit bekanntem im Vergleich zu Personen ohne bekannten Diabetes, definiert als die erwartete Anzahl der verbleibenden Lebensjahre ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen

Anzahl der in Einschränkung verbrachten Lebensjahre bei Personen mit bekanntem Diabetes im Vergleich zu Personen ohne bekannten Diabetes, definiert als die erwartete Anzahl der verbleibenden Lebensjahre mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen („Years lived with disability“)

Quelle: Eigene Zusammenstellung

10 Schlussfolgerungen

Basierend auf den möglichst umfassenden, qualitativen Krankheitsmodellen (Kapitel 7) und unter Berücksichtigung von Versorgungs-Empfehlungen sowie der heutigen quantitativen Datenlage in der Schweiz (Kapitel 8 & 9) wurde in Kapitel 9 ein mögliches Indikatoren-Set für ein künftiges Diabetes-Monitoring in der Schweiz vorgeschlagen. Es beinhaltet den Indikatorensatz des Diabetes Surveillance-Programms in Deutschland.

Der Vergleich zwischen den möglichst umfassenden, qualitativen Krankheitsmodellen (Kapitel 7) und den vereinfachten Krankheitsmodellen als Input für die Entwicklung eines Indikatoren-Sets (Kapitel 9) gibt einen guten Überblick darüber, wo der aktuelle biomedizinische und klinische Wissens- und Forschungsstand bereits weiter fortgeschritten ist als die Verfügbarkeit von quantitativen epidemiologischen und versorgungswissenschaftlichen Schlüsseldaten. Die Analyse der heute verfügbaren Daten und Datenquellen (Kapitel 8 & 9) zeigt deutlich, dass die Schweiz in Bezug auf das kontinuierliche Monitoring im Bereich Diabetes – und sicher analog im Bereich der chronischen Krankheiten insgesamt – grossen Nachholbedarf hat. Die Probleme lassen sich grob in drei Gruppen unterteilen.

Nationale Zusammenarbeit zur Erstellung von einheitlichen Empfehlungen für die Diabetes-Versorgung und für ein Diabetes-Monitoring

Klare Richtlinien und Empfehlungen für die Versorgung einer chronischen Krankheit sind ein wichtiger Eckpfeiler für ein epidemiologisches und Qualitäts-Monitoring. Ohne diese Basis bleibt der Nutzen von Daten langfristig beschränkt. Zwar helfen Grundlagen, wie sie bereits heute in der Schweiz verfügbar sind, auf Handlungsbedarf hinzuweisen (z.B. mittels Daten zur Unterdiagnose den Bedarf der verbesserten Früherkennung zu zeigen). Aber längerfristig ist das Ziel eines Monitoring-Systems die gezielte Evaluation verschiedener Versorgungsbereiche und damit verbunden deren kontinuierliche Verbesserung.

Die bestehenden Richtlinien für die Versorgung von Diabetes mellitus, die im Wesentlichen von den drei Organisationen FMH, Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie und dem Programme Diabète cantonal Vaud empfohlen werden, sind unterschiedlich, nicht immer präzise, und vor allem teilweise nicht überlappend. Das am weitesten fortgeschrittene kantonale Programm des Kantons Waadt könnte eine wichtige Vorreiterrolle in der gesamten Schweiz haben. Dieser Bericht – zusammen mit dem im Jahr 2019 durchgeführten Stakeholder-Anlass – kann

dazu dienen, einen nachhaltigen nationalen Dialog zwischen den Stakeholdern im Bereich der Diabetes-Versorgung anzustossen, mit dem Ziel der Erlassung einheitlich und national gültiger Richtlinien für die Diabetes-Versorgung. Gerade weil das Gesundheitssystem in der Schweiz ein kantonales ist, führt dies zu einer Vielzahl an unterschiedlichen Angeboten, die untereinander nicht koordiniert und manchmal auch nicht nachhaltig finanziert sind. Hier wäre eine nationale Harmonisierung unter Einbezug der nationalen und kantonalen Diabetesgesellschaften sowie der in der Versorgung relevanten Berufsgruppen (Ärzeschaft inklusive Endokrinologie/Diabetologie, Allgemeinmedizin; Ophthalmologie; Apotheker/innen; Pflege mit Spezialisierung; Ernährungsberater/innen; Podolog/innen; andere) sehr wünschenswert.

Ein nationales Monitoringsystem für nicht-übertragbare Krankheiten ist auf eine enge Zusammenarbeit mit krankheitsspezifischen Expertinnen und Experten angewiesen. Dies zeigt sich zum Beispiel im Bereich des Krebsmonitoring. Seit dem Jahr 2020 ist die Krebsregistrierung in der ganzen Schweiz gesetzlich verankert. Die Daten aller Krebsregister werden kantonal, aber in der gesamten Schweiz standardisiert erhoben und in einer zentralen Datenbank zusammengeführt. Trotz eines jahrelangen Prozesses der Gesetzes- und Verordnungs-Entwicklung von weit über 10 Jahren bestehen bei der Ärzteschaft teilweise nach wie vor Zweifel am Sinn des Aufwandes für die Datenlieferung an das Krebsregister. Es wäre aber wesentlich, dass die Datenerhebung im Bereich der Krebsregistrierung von tumor-spezifischen Expertengruppen kontinuierlich definiert, priorisiert und angepasst wird. Dies hätte den Vorteil, dass der Nutzen der Daten für die Verbesserung der Versorgung auch aus Sicht der medizinischen Versorger selber erkennbar ist. Damit könnten die Daten dort, wo sinnvoll und nötig, Anpassungen in der Versorgung auslösen. Die Erfahrungen im Bereich der Krebsregistrierung sollten in die Entwicklung einer Diabetes-Surveillance einfließen.

Zusammenarbeit für ein Diabetes-Monitoring auf nationaler Ebene

Seit 20 Jahren werden in der Schweiz Empfehlungen für ein nationales Diabetes-Monitoring ausgesprochen. In diesen 20 Jahren wurden verschiedenste Publikationen veröffentlicht zu diversen Parametern von Bedeutung im Bereich der Diabetes-Surveillance (Kapitel 8 & 9). Nicht nur wurden die bestehenden Datenquellen, wie zum Beispiel die Schweizerische Gesundheitsbefragung, von

verschiedensten Gruppen mit nicht immer kongruenten Resultaten analysiert, sondern es wurden immer wieder neue Studien durchgeführt, ohne Nachhaltigkeit oder Repräsentativität zu erreichen. Ihre Resultate sind nicht informativ zur Beurteilung der Bedeutung von Diabetes in der Schweiz oder der Versorgungssituation im Bereich Diabetes. Aus Public-Health-Perspektive wäre es wesentlich, auf nationaler Ebene Partner zu identifizieren für den Aufbau eines nachhaltigen nationalen Monitoring-Systems und für die Durchführung zielführender und nachhaltiger Datenanalysen, in Zusammenarbeit mit Expertengruppen.

Aufbau nachhaltiger Datenquellen für eine schweizerische Diabetes-Surveillance

Das Hauptproblem bei der Verbesserung der Datenlage ist, dass in der Schweiz die Patienteninformationssysteme (Spital- und Praxissoftware) aus proprietären Softwarelösungen bestehen. Dies führt zu einer Vielzahl nicht standardisierter und nicht interoperabler Datenablagen. Die Daten sind in der Regel nicht extrahierbar, da darauf das Geschäftsmodell dieser proprietären Lösungen basiert. Jegliche Etablierung von Registern oder die Durchführung von Kohortenstudien würde massiv profitieren, wenn die Patienten-Informationssysteme sowohl im stationären, wie auch im ambulanten Bereich endlich harmonisiert würden. Nur damit kann letztlich ein massiver administrativer Zusatzaufwand vermieden werden, welcher die in der Gesundheitsversorgung Tätigen zu leisten hätten, respektive unter heutigen Arbeitsbedingungen gar nicht leisten können. Aus harmonisierten Daten-systemen liessen sich Daten kosteneffizient extrahieren.

Die Analyse bestehender Daten- und Datenquellen in der Schweiz zeigt den folgenden, wichtigen Bedarf auf:

1. Ein nationales Register für seltene Krankheiten sollte die Registrierung von Typ-1-Diabetes bei Kindern bis zu 15 Jahren miteinschliessen. Die Datenerhebung im Bereich Typ-1-Diabetes sollte weiterhin international harmonisiert sein und die Daten der Schweiz sollten nach wie vor in die Analysen auf europäischer Ebene einfließen. Wie das Beispiel des Kinderkrebsregisters in der Schweiz zeigt, ist die nachhaltige Zusammenarbeit zwischen Epidemiologinnen und Epidemiologen und dem Netzwerk von pädiatrischen Versorgern sinnvoll und möglich. Die Schweiz hat damit die Möglichkeit, im Bereich der Forschung zu den Ursachen für die jahrzehntelange Zunahme der Typ-1-Diabetes-Inzidenz eine wichtige Rolle zu spielen. Des Weiteren kann die langfristige Versorgungsqualität bei Personen mit Typ-1-Diabetes auch im Erwachsenenalter weiter untersucht werden, wenn die registrierten Patientinnen und Patienten in eine Langzeitkohorte eingebunden werden können.
2. Das Netzwerk von Pädiaterinnen und Pädiatern ist in der Schweiz gut aufgestellt für ein künftiges Diabetes-Monitoring bei Kindern – auch weil Kinder mit Diabetes im Allgemeinen in einem Zentrumsspital mitbehandelt werden und dadurch bevölkerungsbezogen rekrutiert werden können. Es sollte geprüft werden, wie das pädiatrische Netzwerk von Kindern mit

Typ-1-Diabetes auf Jugendliche mit Typ-2-Diabetes ausgeweitet werden kann.⁷¹⁴

3. Die erfolgreiche und bevölkerungsbezogene Registrierung von Kindern mit Typ-1-Diabetes darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass das bevölkerungsbezogene Monitoring bei erwachsenen Personen mit Diabetes mellitus sich viel aufwändiger gestaltet und entsprechend teuer ist, dass aber der Public Health Nutzen potentiell noch grösser ist.
4. Die Krankenversicherungen sollten nach dem Vorbild von Helsana einen standardisierten und öffentlich zugänglichen Indikator-Datensatz für Diabetes entwickeln, aufbauend auf den Empfehlungen dieses Berichtes. Wie in Kapitel 9 dargelegt, wurde anhand von Helsana-Daten bereits ein wichtiger Satz Indikatoren identifiziert, der es erlaubt, ein «gutes» Disease Management von Diabetes mellitus insgesamt (Typ 1 und 2 kombiniert) in der Grundversorgung und in der Schwangerschaftsversorgung zu evaluieren: $\geq 2x/\text{Jahr}$ HbA1c Test; $\geq 1x/\text{Jahr}$ LDL (auf Grund der tieferen Kosten vermutlich mit der weniger präzisen Friedewald Formel abgeleitet, weil sonst Blut in Grosslabors versandt werden muss); $\geq 1x/\text{Jahr}$ Serumkreatinin/Mikroalbuminurie; $1x/\text{Jahr}$ ophthalmologische Untersuchung; Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft; Diabetestest nach der Schwangerschaft bei Frauen mit Gestationsdiabetes; bei pflegebedürftigen Personen mit Insulintherapie: $\geq 4x/\text{Jahr}$ HbA1c und $\geq 1x/\text{Jahr}$ Kreatinin- & Serum-Analysen; bei Patienten mit intensiver Insulintherapie: Selbstmonitoring; Hospitalisierungsrate bei Personen mit Diabetes; direkte Kosten der Diabetesversorgung; Prävalenz diagnostizierter Diabetes; Prävalenz behandelter Diabetes und Häufigkeit verschiedener Medikamente (Blozik 2018; Ulyte 2019). Die Krankenversicherungsdaten lassen prinzipiell auch die Evaluation der Inzidenz des behandelten Typ-2-Diabetes zu, allerdings würde dieser Parameter gestärkt, wenn es möglich wäre, die Patienten auch bei einem Wechsel der Krankenkasse weiterhin zu identifizieren. Die Versicherer sollten aber nicht primär verantwortlich sein für die Auswertung und Interpretation der zur Verfügung gestellten Daten. Vielmehr müssen diese der akademischen Forschung und der Public Health Auswertung frei zugänglich gemacht werden und in enger Zusammenarbeit mit Expertinnen und Experten aus der Klinik interpretiert werden.
5. Die Datenlage für die Versorgung im ambulanten Bereich in der Schweiz ist nach wie vor ungenügend. Dies ist umso erstaunlicher, als dass das Schweizerische Krankenversicherungsgesetz das Sammeln von Qualitätsindikatoren verlangt. Die Finanzierung der Leistungen gemäss TARMED berücksichtigt jedoch keine Qualitätsindikatoren.⁷¹⁹ Die im ambulanten Bereich fehlenden Daten sind vor allem deshalb ein Problem, weil den Grundversorgern / Hausärztinnen und Hausärzten eine zentrale Bedeutung für die Versorgung von Diabetes Patientinnen und Patienten zukommt – sie und künftig wenn möglich auch die medizinischen Praxis-Assistentent/innen respektive medizinische Praxiskoordinator/innen haben die koordinative Rolle der Versorgung inne. Die Rolle letzterer kann aber nur dann in einem relevanten Ausmass zum Tragen kommen, wenn deren Finanzierung tarifarisch sichergestellt ist, wie mit einer Position im neuen Tarifsysteem TARDOC angedacht. Leider wird dieses Tarifsysteem durch einen Teil der

- Versicherer blockiert. Die FIRE-Datenbank, welche für ein Netzwerk von Grundversorgern in der Deutschschweiz aufgebaut wurde, kann hier eine Vorbildrolle spielen und sollte auf alle Grundversorgerpraxen in der Schweiz ausgeweitet werden. Anhand der Studien mit FIRE-Daten, die sich allerdings auf die Deutschschweiz beschränken, wird offensichtlich, dass künftig der elektronischen Krankengeschichte und daraus extrahierbarer systematischer Qualitätsindikatoren auch in der Diabetesversorgung eine zentrale Bedeutung zukommt. Anhand der FIRE-Datenbank konnten bereits wichtige Surveillance-Indikatoren, in diesem Fall aufgeschlüsselt nach Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter extrahiert werden: Prävalenz des diagnostizierten Diabetes; Prävalenz des behandelten Diabetes und Häufigkeit verschiedener Therapien; Prävalenz Lebensstilcoaching; Anzahl Diabeteskonsultationen/Jahr; Anzahl Kontrollen/Jahr für Blutglukose, Blutlipide, Blutdruck, Nephropathie, Erreichung von Therapiezielen im Bereich Glykämie, Blutlipide, Blutdruck; durchgeführte saisonale Impfungen.^{721 689} Um diese Datenlage zu verbessern, bedarf es aber der oben genannten einheitlichen, nicht proprietären Softwarelösungen.
6. Damit in der Schweiz insbesondere sekundäre Daten, welche im Gesundheitssystem «anfallen», für die Diabetes- und andere chronische Erkrankungen-Surveillance optimal genutzt werden können, ist es bedeutsam, dass für Sekundärdaten systematisch die folgenden, Public-Health relevanten Zusatzparameter verfügbar sind: Alter, Geschlecht, soziale Lage, Bildung und Wohnregion.
 7. Keine der oben genannten Sekundärdatenquellen erlaubt es, Aspekte der Früherkennung und Unterdiagnose adäquat abzubilden und keine dieser Datenquellen ist wirklich bevölkerungsbezogen. Deshalb kommt der Schweizerischen Gesundheitsbefragung (SGB) als Instrument für das Diabetes-Monitoring eine wichtige Rolle zu. Es hat sich anhand der publizierten Daten gezeigt, dass die SGB gut positioniert ist, um gesamtschweizerisch nach Geschlecht, Alter, Region und Bildungsniveau die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes sowie des behandelten Diabetes zu evaluieren. Ebenfalls lässt sich das Screening-Verhalten im Bereich Diabetes abbilden. Die SGB muss künftig für eine Diabetes-Surveillance so gestärkt werden, dass sich die Verteilung des Diabetesrisikos (Swiss FINDRISC) und die gängigen Screeningempfehlungen ableiten lassen. Ein Basissatz an Qualitäts-Indikatoren in der Versorgung von Patienten mit diagnostiziertem Diabetes liessen sich ebenfalls einbauen, insbesondere was den Bereich der Beratung im Bereich des Lebensstils betrifft, der sich aus den Sekundärdatenquellen nicht optimal ableiten lässt. Die SGB kann seit 2017 zumindest selbstberichtet Typ-1- und Typ-2-Diabetes unterscheiden. Von zentraler Bedeutung wäre es –auch für andere Indikatoren im Bereich des NCD-Monitoring, wie z.B. Blutdruck oder Lipidämie – die SGB künftig analog zu anderen Ländern (zB. NHANES in den USA) um eine Gesundheitsuntersuchung zu ergänzen. Im Bereich des Diabetes-Monitoring wäre eine HbA1c-Messung von zentraler Bedeutung, welche es erlauben würde, die Unterdiagnose von Diabetes und deren Veränderung nachhaltig zu erkennen.
 8. Weder die Sekundärdatenquellen noch die SGB erlauben gegenwärtig den Aufbau bevölkerungsbezogener Kohorten erwachsener Diabetespatienten. Gewisse Indikatoren der Diabetes-Surveillance lassen sich im Detail nur aus einem direkten und nachhaltigen Kontakt mit Patientinnen und Patienten eruieren. Dazu gehören Fragen nach einer erzielten Änderung im Lebensstil oder nach dem täglichen Umgang mit Therapien (Compliance). Des Weiteren liesse sich anhand solcher Patienten-Kohorten auch das Ausmass der Behinderung im Verlauf der Krankheit besser dokumentieren. Das würde zu einer innovativen Verfeinerung der Schätzung der mit Behinderung gelebten Lebensjahre im Kontext des Schweizer Alltags und Gesundheitswesens führen.
 9. Keine der oben genannten Datenquellen erlaubt es, Stand und Änderungen im Bereich der Verhaltens- und Verhältnisprävention und ihren langfristigen Auswirkungen auf die Inzidenz von Diabetes zu evaluieren, und wo nötig neue Ansätze für die Prävention zu identifizieren. Dies ist eine Hauptaufgabe bevölkerungsbezogener Langzeitkohorten wie SAPALDIA oder CoLaus. Die Nachhaltigkeit dieser Kohorten ist nicht gesichert. Die Grösse dieser Kohorten ist für die künftige Forschung im Bereich der NCD-Epidemiologie ungenügend. Deshalb pilotiert das Bundesamt für Gesundheit mit Partnern aus der epidemiologischen Forschung zurzeit den Aufbau einer nationalen Kohorte mit über 100'000 Teilnehmenden, die aus der allgemeinen Bevölkerung rekrutiert werden sollen. Diese Kohorte soll wichtige Indikatoren wie Verteilung der Risikofaktoren, Screeningverhalten, Prävalenz oder Unterdiagnose im Bereich Diabetes mellitus ermitteln und kann auch den Umgang und die nachhaltige Wirkung von neuen Instrumenten, wie zum Beispiel Bewegungssensoren, für die primäre Prävention von Prä-Diabetes und Diabetes untersuchen. Diese Kohorte ist aber auch eine sehr wichtige Grundlage für den Aufbau bevölkerungsbezogener Patientenkohorten, wie z.B. Diabetikerkohorten. Es wäre zu überlegen, ob die Teilnehmenden für die nationale Kohorte künftig über die Teilnehmenden an einem SGB-Gesundheitsmonitoring rekrutiert werden sollten, was die Kohorte immer wieder mit neuen Teilnehmenden und Patienten ergänzen würde.
 10. Spezifisch zu prüfen sind Machbarkeit und Sinn eines Registers und damit verbunden Langzeitkohorten von Frauen mit Gestationsdiabetes. Der Aufbau einer Kohorte von Frauen mit Gestationsdiabetes liesse sich allenfalls darüber realisieren, dass in der grossen geplanten Schweizerischen Kohorte eine Schwangerschafts- und Geburtskohorte integriert würde, die es sowohl erlaubte, den Glykämieverlauf und die Versorgung von Frauen nach einem Gestationsdiabetes zu untersuchen, als auch den Gesundheitsverlauf der Kinder von Frauen mit und ohne Gestationsdiabetes zu dokumentieren. Es wird zwar gegenwärtig der Aufbau einer Kinder- und Geburtskohorte in der Schweiz getrennt vom Aufbau einer Erwachsenenkohorte diskutiert. Die Trennung wäre aber einmal mehr eine verpasste Chance, in der Schweiz gemeinsam eine einzige Infrastruktur mit ausreichender Finanzierung aufzubauen, die verschiedenen Zwecken gleichzeitig dient. Eine Kinderkohorte darf keinesfalls den Aufbau einer Kohorte bei Erwachsenen konkurrenzieren und gefährden, kommt doch dem NCD-Monitoring eine grosse Public-Health-Bedeutung zu.

Daten aus Ländern mit etabliertem Diabetes-Surveillance-System – selbst in kleineren Ländern – belegen, dass eine aktive und systematische Überwachung des Krankheitsgeschehens insbesondere die diabetesbedingten Folgeschäden senken hilft.⁷³⁶ In Ländern mit föderalen Strukturen im Gesundheitssystem wie die Schweiz, aber auch Deutschland, gestaltet sich eine kontinuierliche und über die Zeit vergleichbare Analyse des Inzidenz- und Versorgungsgeschehens schwierig. Aber gerade in diesen Ländern mit dezentralisierter Gesundheitsversorgung, aber zentraler Verfassung ist es bedeutsam, für alle Bürgerinnen und Bürger des Landes in gleichem Mass die Qualität der Gesundheitsversorgung sicherzustellen.

Diabetes eignet sich aus mehreren Gründen als Modell für den Aufbau von Surveillance-Systemen für chronische Krankheiten. Zum einen ist die Priorität gegeben durch die hohe Prävalenz der Krankheit, durch die schwerwiegenden Folgekrankheiten und Komorbiditäten und die hohen Krankheits- und Arbeitsausfalls-Kosten. Zum anderen rechtfertigt sich die Priorität damit, dass die Folgekrankheiten von Diabetes so vielfältig sind und von Herz-Kreislaufkrankheiten zu Krebs sowie eventuell Depressionen und Demenz reichen. Damit umfasst ein Diabetes-Surveillance-Programm viele Datenquellen und Indikatoren, welche die Grundlage für weitere Gesundheitsregister bilden.

Vor diesem mit der Schweiz vergleichbaren Hintergrund wurde in Deutschland am Robert-Koch-Institut im Zeitraum der letzten vier Jahre ein Forschungsprojekt zum Aufbau eines Diabetes-Surveillance-Systems durchgeführt, das auch für die Schweiz wegweisend sein kann und dessen vorgeschlagener Indikatorensatz bereits in die Vorschläge in Kapitel 9 einfließen. Das Forschungsprojekt umfasste drei Phasen⁷³⁶:

- Konzeptphase (in diesem Bericht begonnen):
 - Bestandesaufnahme der verfügbaren Datenquellen
 - Definition geeigneter Kernindikatoren und Konsensbildung
 - Entwicklung eines Rahmenkonzepts
- Umsetzungsphase (in diesem Bericht begonnen):
 - Entwicklung von Standards für die Zusammenführung von Informationen aus verschiedenen Datenquellen
 - Identifikation von Nutzungsbarrieren und Datenlücken
 - Durchführung von Machbarkeits- und Vergleichsstudien mit wissenschaftlichen Kooperationspartnern zur Nutzung bestehender Datenquellen
- Produktphase
 - Entwicklung eines Prototyps für eine wiederkehrende Schwerpunkt-Berichterstattung
 - Prüfung der Nachhaltigkeit der Datengrundlagen und Übertragbarkeit der Erfahrungswerte und Prozesse auf andere chronische Krankheiten

Die Arbeit wird in Deutschland von einem wissenschaftlichen Beirat begleitet. Das Diabetes-Surveillance-Programm bietet auch regelmässig Austauschplattformen zwischen verschiedenen Stakeholdern an.

Die in diesem Bericht zusammengestellte Übersicht und insbesondere der vorgeschlagene Indikatoren-Satz und das initiierte Stakeholder-Netzwerk könnten ein Startschuss für ein zu Deutschland analoges Vorgehen sein. In der Schweiz hätten wir damit die Möglichkeit, mit einem analogen Surveillance-Programm zu zeigen, dass die Versorgung von hoher Qualität ist und internationalen Vergleichen gut standhalten kann. Des Weiteren wäre ein solches Surveillance-Programm von grosser Bedeutung, um Prioritäten in der primären Prävention, einem Hauptpfeiler der Diabeteskontrolle, mit Daten aufzuzeigen und um Massnahmen in diesem Bereich zu evaluieren, insbesondere im Bereich des Gehaltes von Zucker und ihrer Vorläufer in Nahrungsmitteln und im Bereich der körperlichen Aktivität.

11 Referenzen

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **128**: 40-50.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; **392**: 1789-858.
3. Schweizerisches Gesundheitsobservatorium (OBSAN). Das Schweizerische Gesundheitsobservatorium (OBSAN). 2018. <https://www.obsan.admin.ch> (accessed 04 Dezember 2018).
4. US National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. 2018. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (accessed 01 November 2018).
5. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Versorgungskette Diabetes. Vorschlag für eine ganzheitliche Prozesssicht. Experten-/Forschungsberichte zur Kranken- und Unfallversicherung: Bundesamt für Gesundheit (BAG), 2005: 1-52.
6. Schalk-Zaitsev S. Engaging Stakeholders in Health System Assessments: a guide for HSA teams. Health Systems 2020 Project: Global Health Workforce Network, USAID, WHO, 2011: 1-101. <http://www.who.int/workforcealliance/knowledge/toolkit/32/en/> (accessed: 01 Dezember 2018), 2011.
7. Schweizerisches Dienstleistungszentrum Berufsbildung (SDBB) - eine Institution der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Erziehungsdirektoren (EDK). Berufsberatung.ch - Das offizielle schweizerische Informationsportal der Berufs-, Studien- und Laufbahnberatung. 2019. www.berufsberatung.ch.
8. FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte. Facharzttitel und Schwerpunkte (Weiterbildungsprogramme). 2019. www.fmh.ch/siwf/siwf/weiterbildung/facharzttitel-und-schwerpunkte.cfm.
9. Meyer, Sottas. Berufe im Gesundheitswesen. In: Ogier W, ed. Gesundheitswesen Schweiz 2015-2017 Eine aktuelle Übersicht: 5., vollständig überarbeitete Auflage. Bern: Hogrefe Verlag; 2015: 59-66.
10. Huber, Meyer. Therapieberufe. In: Ogier W, ed. Gesundheitswesen Schweiz 2015-2017 Eine aktuelle Übersicht: 5., vollständig überarbeitete Auflage. Bern: Hogrefe Verlag; 2015: 447-52.
11. Bundesamt für Statistik (BFS). Schweizerische Berufsnomenklatur 2000. 2017. www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/arbeits-erwerb/nomenklaturen/sbn2000.html.
12. Swiss School of Public Health (SSPH+). Swiss School of Public Health (SSPH+) - A Foundation of Swiss Universities. 2017. www.sspplus.ch.
13. FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte. Online-Plattform "Guidelines Schweiz". 2019. www.fmh.ch/themen/qualitaet-saqm/guidelines.cfm.
14. Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). 2019. www.sgedssed.ch.
15. Programme Cantonal Diabète, Canton de Vaud. Recommandations pour la pratique clinique. 2019. www.recodiab.ch.
16. Doran GT. There's a S.M.A.R.T. way to write management's goals and objectives. *Management Review* 1981; **70**(11): 35-6.
17. Ulyte A, Bahler C, Schwenkglenks M, et al. Measuring diabetes guideline adherence with claims data: systematic construction of indicators and related challenges. *BMJ Open* 2019; **9**(4): e027138.
18. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
19. World Health Organization. Cause of death online database. 2018. http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/ (accessed 28 November 2018).
20. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016; **387**: 1513-30.
21. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The economic costs of type 2 diabetes: a global systematic review. *Pharmacoeconomics* 2015; **33**(8): 811-31.
22. International Diabetes Foundation. IDF diabetes atlas. Eighth edition: International Diabetes Foundation, 2017.
23. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Economic Forum, 2011.
24. Kahm K, Stark R, Laxy M, Schneider U, Leidl R. Assessment of excess medical costs for persons with type 2 diabetes according to age groups: an analysis of German health insurance claims data. *Diabet Med* 2019.

25. United Nations General Assembly. Political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of noncommunicable diseases. Resolution 66/2, sixty-sixth session of the United Nations General Assembly. New York, United States of America: United Nations General Assembly, 2011.
26. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
27. United Nations. Report of the inter-agency and expert group on sustainable development goal indicators. Final list of proposed sustainable development goal indicators. New York, United States of America: United Nations, 2016.
28. Orth H. Die antiken Diabetes-Synonyme und ihre Wortgeschichte In: von Engelhardt D, ed. Diabetes in Medizin- und Kulturgeschichte. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989: 122-30.
29. Kremling H. Historische Betrachtungen zur präventiven Heilkunde. *Würzburger Medizinhistorische Mitteilungen* 2005; **Band 24**: 222-60.
30. World Health Organization. Diabetes mellitus - Report of a WHO Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series, No. 310. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1965.
31. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; **28**: 1039-57.
32. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus - Second Report. World Health Organization Technical Report Series, No. 646. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1980.
33. World Health Organization. Diabetes Mellitus - Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series, No. 727. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1985.
34. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; **20**(7): 1183-97.
35. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
36. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**(11): 3160-7.
37. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**(Suppl. 1): S5-S20.
38. World Health Organization, International Diabetes Foundation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Diabetes Foundation, 2006.
39. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**(7): 1327-34.
40. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; **34**(Suppl. 1): S62-S9.
41. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. DDG Praxisempfehlung. *Diabetologie* 2017; **12**(Suppl. 2): S94-S100.
42. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet* 2014; **383**(9911): 69-82.
43. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; **391**(10138): 2449-62.
44. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011; **378**(9786): 169-81.
45. World Health Organization. International Classification of Diseases, ICD-10 2016 online version. 2018. <https://icd.who.int/browse10/2016/en> (accessed 30 November 2018).
46. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2015; **15**: 255.
47. Maclaren N, Atkinson M. Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced? *N Engl J Med* 1992; **327**(5): 348-9.
48. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**(16): 1646-54.
49. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet* 2011; **12**(11): 781-92.
50. Marietta EV, Gomez AM, Yeoman C, et al. Low incidence of spontaneous type 1 diabetes in non-obese diabetic mice raised on gluten-free diets is associated with changes in the intestinal microbiome. *PLoS One* 2013; **8**(11): e78687.
51. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**(5): S1506-S13.
52. Boerner BP, Sarvetnick NE. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. *Ann N Y Acad Sci* 2011; **1243**: 103-18.
53. Knip M, Virtanen SM, Seppa K, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010; **363**(20): 1900-8.
54. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al. Removal of Bovine Insulin From Cow's Milk Formula and Early Initiation of Beta-Cell Autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; **166**(7): 608-14.
55. Hummel S, Pfluger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011; **34**(6): 1301-5.

56. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Akerblom HK, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; **319**(1): 38-48.
57. Hettiarachchi KD, Zimmet PZ, Myers MA. The effects of repeated exposure to sub-toxic doses of plecomacrolide antibiotics on the endocrine pancreas. *Food Chem Toxicol* 2006; **44**(12): 1966-77.
58. Yap YA, Mariño E. An Insight Into the Intestinal Web of Mucosal Immunity, Microbiota, and Diet in Inflammation. *Frontiers in Immunology* 2018; **9**: Article 2617.
59. Beyerlein A, Wehweck F, Ziegler AG, Pflueger M. Respiratory infections in early life and the development of islet autoimmunity in children at increased type 1 diabetes risk: evidence from the BABYDIET study. *JAMA Pediatr* 2013; **167**(9): 800-7.
60. Brenner HH, Burkart V, Rothe H, Kolb H. Oxygen radical production is increased in macrophages from diabetes prone BB rats. *Autoimmunity* 1993; **15**(2): 93-8.
61. Krishna MT, Madden J, Teran LM, et al. Effects of 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial mucosa of healthy subjects. *Eur Respir J* 1998; **11**(6): 1294-300.
62. Hathout EH, Beeson WL, Ischander M, Rao R, Mace JW. Air pollution and type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; **7**(2): 81-7.
63. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis* 2009; **203**(1): 311-9.
64. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; **65**(3): 225-36.
65. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; **93**(6): 512-7.
66. Lee HS, Briese T, Winkler C, et al. Next-generation sequencing for viruses in children with rapid-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; **56**(8): 1705-11.
67. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ* 2011; **342**: d35.
68. Stene LC, Rewers M. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: the enterovirus link to type 1 diabetes: critical review of human studies. *Clin Exp Immunol* 2012; **168**(1): 12-23.
69. Bach JF, Chatenoud L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**(2): a007799.
70. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; **64**(5): 1682-7.
71. Richardson SJ, Rodriguez-Calvo T, Gerling IC, et al. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016; **59**(11): 2448-58.
72. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016; **387**(10035): 2340-8.
73. Ferrara CT, Geyer SM, Liu YF, et al. Excess BMI in Childhood: A Modifiable Risk Factor for Type 1 Diabetes Development? *Diabetes Care* 2017; **40**(5): 698-701.
74. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, et al. How does type 1 diabetes develop?: the notion of homicide or beta-cell suicide revisited. *Diabetes* 2011; **60**(5): 1370-9.
75. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; **39**(3): 481-97.
76. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017; **376**(15): 1419-29.
77. Rewers M, Hyoty H, Lernmark A, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep* 2018; **18**(12): 136.
78. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics C. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes* 2011; **60**(3): 1045-9.
79. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005; **37**(1): 67-72.
80. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(1): 25-33.
81. Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 2010; **32**(4): 468-78.
82. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young. *Diabetes Care* 2011; **34**(6): 1397-9.
83. Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012; **55**(7): 1926-36.
84. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, et al. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature* 2005; **435**(7039): 224-8.
85. Eisenbarth GS. Autoimmune beta cell insufficiency -- diabetes mellitus type 1. *Triangle* 1984; **23**: 111-24.
86. Campbell-Thompson M. Organ donor specimens: What can they tell us about type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes* 2015; **16**(5): 320-30.
87. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic ss-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010; **59**(11): 2846-53.
88. Lam CJ, Jacobson DR, Rankin MM, Cox AR, Kushner JA. beta Cells Persist in T1D Pancreata Without Evidence of Ongoing beta-Cell Turnover or Neogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102**(8): 2647-59.

89. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**(3): 476-81.
90. Oram RA, Jones AG, Besser RE, et al. The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecreters and have functioning beta cells. *Diabetologia* 2014; **57**(1): 187-91.
91. Oram RA, McDonald TJ, Shields BM, et al. Most people with long-duration type 1 diabetes in a large population-based study are insulin microsecreters. *Diabetes Care* 2015; **38**(2): 323-8.
92. Rother KI, Spain LM, Wesley RA, et al. Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**(12): 2251-7.
93. Sigrist S, Brändle M. Diabetische Ketoazidose und hyperosmolare hyperglykämie Entgleisung: Hyperglykämische Notfallsituationen beim Erwachsenen. *Schweizerisches Medizinisches Forum* 2015; **15**(33): 723-8.
94. Cengiz E, Xing D, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; **14**(6): 447-54.
95. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care* 2011; **34**(11): 2379-80.
96. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; **173**(3): 341-50.
97. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008; **31**(5): 922-6.
98. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007; **50**(12): 2439-42.
99. Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006; **49**(2): 298-305.
100. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; **36**(5): 1384-95.
101. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; **18**(1): 51-8.
102. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; **389**(10085): 2239-51.
103. Huo L, Shaw JE, Wong E, Harding JL, Peeters A, Magliano DJ. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. *Diabetologia* 2016; **59**(7): 1437-45.
104. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA* 2015; **313**(1): 37-44.
105. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **353**(25): 2643-53.
106. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; **59**(8): 750-5.
107. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; **46**(6): 760-5.
108. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984; **33**(3): 271-6.
109. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Poor glycemic control predicts coronary heart disease events in patients with type 1 diabetes without nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19**(4): 1014-9.
110. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; **169**(14): 1307-16.
111. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; **58**(11): 2649-55.
112. Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; **1**(2): 106-14.
113. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; **368**(9548): 1651-9.
114. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **328**(23): 1676-85.
115. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993; **329**(14): 977-86.
116. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.

- Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; **342**(6): 381-9.
117. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011; **171**(5): 412-20.
 118. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; **58**(7): 1651-8.
 119. Mollsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. Cumulative risk, age at onset, and sex-specific differences for developing end-stage renal disease in young patients with type 1 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Diabetes* 2010; **59**(7): 1803-8.
 120. United States Renal Data System. International Comparisons. In: United States Renal Data System, ed. USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, United States of America: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2014: 188-210.
 121. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; **260**(19): 2864-71.
 122. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; **126**(12): 1707-15.
 123. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; **372**(9647): 1394-402.
 124. Chiang PP, Lamoureux EL, Zheng Y, et al. Frequency and risk factors of non-retinopathy ocular conditions in people with diabetes: the Singapore Malay Eye Study. *Diabet Med* 2013; **30**(2): e32-40.
 125. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2013; **1**(6): e339-49.
 126. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; **35**(3): 556-64.
 127. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003; **24**(3): 382-6.
 128. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; **5**: 205.
 129. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; **119**(22): 2886-93.
 130. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; **58**(7): 1634-40.
 131. Dieterle CD, Schmauss S, Arbogast H, Domsch C, Huber RM, Landgraf R. Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 2007; **83**(5): 566-9.
 132. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, et al. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2008; **31**(4): 741-6.
 133. Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, Karkoulias K, Tsiamita M, Spiropoulos K. Pulmonary complications in diabetes mellitus. *Chron Respir Dis* 2008; **5**(2): 101-8.
 134. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AM. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest* 2010; **138**(2): 393-406.
 135. Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med* 2014; **108**(1): 129-35.
 136. Kinney GL, Black-Shinn JL, Wan ES, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care* 2014; **37**(2): 389-95.
 137. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; **356**(18): 1842-52.
 138. Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 2015; **385**(9982): 2096-106.
 139. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes* 2014; **6**(6): 499-513.
 140. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; **31**(9): 1892-7.
 141. Nunley KA, Ryan CM, Orchard TJ, et al. White matter hyperintensities in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Neurology* 2015; **84**(20): 2062-9.
 142. Seaquist ER. The Impact of Diabetes on Cerebral Structure and Function. *Psychosom Med* 2015; **77**(6): 616-21.
 143. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012; **379**(9833): 2291-9.
 144. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012; **69**(9): 1170-5.
 145. Tuligenga RH, Dugravot A, Tabak AG, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the

- Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**(3): 228-35.
146. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, et al. Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence. *Diabet Med* 2011; **28**(10): 1144-53.
147. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ* 2017; **359**: j5064.
148. Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health. *Endocrine* 2015; **49**(1): 27-34.
149. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000* 2007; **44**: 127-53.
150. Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care* 2008; **31**(7): 1373-9.
151. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; **4**(2): 148-58.
152. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; **41**(3): 281-8.
153. Korbel L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States. *J Diabetes Complications* 2015; **29**(2): 192-5.
154. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**(2): 510-3.
155. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia* 2007; **50**(3): 549-54.
156. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W. The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 2008; **138**(35-36): 512-9.
157. Kao LS, Knight MT, Lally KP, Mercer DW. The impact of diabetes in patients with necrotizing soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; **6**(4): 427-38.
158. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One* 2013; **8**(4): e60057.
159. Restrepo BI, Twahirwa M, Rahbar MH, Schlesinger LS. Phagocytosis via complement or Fc-gamma receptors is compromised in monocytes from type 2 diabetes patients with chronic hyperglycemia. *PLoS One* 2014; **9**(3): e92977.
160. Hair PS, Echague CG, Rohn RD, Krishna NK, Nyalwidhe JO, Cunnion KM. Hyperglycemic conditions inhibit C3-mediated immunologic control of *Staphylococcus aureus*. *J Transl Med* 2012; **10**: 35.
161. Stocks T, Rapp K, Bjorge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* 2009; **6**(12): e1000201.
162. Khan TS, Fraser LA. Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. *J Osteoporos* 2015; **2015**: 174186.
163. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**(1): 69-80.
164. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006; **116**(7): 1802-12.
165. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* 2017; **15**(1): 131.
166. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med* 2014; **11**(5): e1001647.
167. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012; **346**: e7492.
168. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013; **8**(7): e65174.
169. Hardoon SL, Morris RW, Thomas MC, Wannamethee SG, Lennon LT, Whincup PH. Is the recent rise in type 2 diabetes incidence from 1984 to 2007 explained by the trend in increasing BMI?: evidence from a prospective study of British men. *Diabetes Care* 2010; **33**(7): 1494-6.
170. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; **21**(6): 697-738.
171. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008; **168**(15): 1609-16.
172. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; **34**(1): 14-9.
173. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; **58**(4): 773-95.
174. Meier JJ, Nauck MA. Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired beta-cell function? *Diabetes* 2010; **59**(5): 1117-25.
175. Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab* 2010; **21**(6): 345-52.
176. Nolan CJ, Prentki M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**(8): 285-91.
177. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2005; **36**(3): 197-209.
178. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; **46**(1): 3-19.

179. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001; **50** Suppl 1: S154-9.
180. Nolan CJ, Leahy JL, Delghingaro-Augusto V, et al. Beta cell compensation for insulin resistance in Zucker fatty rats: increased lipolysis and fatty acid signalling. *Diabetologia* 2006; **49**(9): 2120-30.
181. Meier JJ, Deacon CF, Schmidt WE, Holst JJ, Nauck MA. Suppression of glucagon secretion is lower after oral glucose administration than during intravenous glucose administration in human subjects. *Diabetologia* 2007; **50**(4): 806-13.
182. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; **29**(1): 46-52.
183. Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011; **54**(1): 10-8.
184. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; **9**(5): 367-77.
185. Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; **18**(5): 884-9.
186. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr* 2002; **22**: 325-46.
187. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; **106**(42): 17787-92.
188. Hoy AJ, Brandon AE, Turner N, et al. Lipid and insulin infusion-induced skeletal muscle insulin resistance is likely due to metabolic feedback and not changes in IRS-1, Akt, or AS160 phosphorylation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; **297**(1): E67-75.
189. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; **118**(9): 2992-3002.
190. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; **436**(7049): 356-62.
191. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; **354**(24): 2552-63.
192. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**(15): 1577-89.
193. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; **366**(24): 2247-56.
194. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2015; **30**(7): 529-42.
195. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016; **59**(12): 2527-45.
196. DiPietro L, Gribok A, Stevens MS, Hamm LF, Rumpler W. Three 15-min bouts of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2013; **36**(10): 3262-8.
197. Parker L, Shaw CS, Banting L, et al. Acute Low-Volume High-Intensity Interval Exercise and Continuous Moderate-Intensity Exercise Elicit a Similar Improvement in 24-h Glycemic Control in Overweight and Obese Adults. *Front Physiol* 2016; **7**: 661.
198. Yates T, Henson J, Edwardson C, et al. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev Med* 2015; **76**: 79-83.
199. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. *Med Sport Sci* 2014; **60**: 11-26.
200. de Rezende LF, Rey-Lopez JP, Matsudo VK, do Carmo Luiz O. Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health* 2014; **14**: 333.
201. Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, et al. The impact of lifestyle intervention on sedentary time in individuals at high risk of diabetes. *Diabetologia* 2015; **58**(6): 1198-202.
202. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; **162**(2): 123-32.
203. Dempsey PC, Owen N, Yates TE, Kingwell BA, Dunstan DW. Sitting Less and Moving More: Improved Glycaemic Control for Type 2 Diabetes Prevention and Management. *Curr Diab Rep* 2016; **16**(11): 114.
204. Golubic R, Wijndaele K, Sharp SJ, et al. Physical activity, sedentary time and gain in overall and central body fat: 7-year follow-up of the ProActive trial cohort. *Int J Obes (Lond)* 2015; **39**(1): 142-8.
205. Levine JA. Sick of sitting. *Diabetologia* 2015; **58**(8): 1751-8.
206. Levine JA, Schlessner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr* 2000; **72**(6): 1451-4.
207. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Jr., Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007; **29**: 115-28.
208. Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010; **375**(9712): 408-18.
209. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; **383**(9933): 1999-2007.
210. Food and Agriculture Organization. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. Rome, Italy: Food and Agriculture Organization, 2010.
211. World Health Organization. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert

- consultation. World Health Organization Technical Report Series, No. 916. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
212. World Health Organization. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.
 213. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; **301**(20): 2129-40.
 214. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev* 2011; **32**(2): 159-224.
 215. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011; **41**(6): 679-92.
 216. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; **49**(12): 2208-11.
 217. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; **42**(7): 579-89.
 218. O'Dea K. Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian aborigines. *Med J Aust* 1991; **155**(4): 258-64.
 219. Ostbye T, Welby TJ, Prior IA, Salmond CE, Stokes YM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, migration and westernisation: the Tokelau Island Migrant Study. *Diabetologia* 1989; **32**(8): 585-90.
 220. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; **42**(2): 105-16.
 221. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; **40**(5): 638-45.
 222. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010; **42**(2): 142-8.
 223. O'Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 2009; **462**(7271): 307-14.
 224. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; **4**(4): 200-13.
 225. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard & MIT & Lund University & Novartis Institutes of Biomedical Research, Saxena R, Voight BF, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; **316**(5829): 1331-6.
 226. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; **445**(7130): 881-5.
 227. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Care* 2010; **33**(2): 293-7.
 228. Pierce M, Keen H, Bradley C. Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1995; **12**(1): 6-13.
 229. Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* 2009; **58**(6): 1350-5.
 230. Medici F, Hawa M, Ianari A, Pyke DA, Leslie RD. Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia* 1999; **42**(2): 146-50.
 231. Tattersall RB, Fajans SS. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents. *Diabetes* 1975; **24**(5): 452-62.
 232. Lohmueller KE, Sparso T, Li Q, et al. Whole-exome sequencing of 2,000 Danish individuals and the role of rare coding variants in type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2013; **93**(6): 1072-86.
 233. Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: from genome-wide association studies to rare variants and beyond. *Diabetologia* 2014; **57**(8): 1528-41.
 234. Jenkinson CP, Goring HH, Arya R, Blangero J, Duggirala R, DeFronzo RA. Transcriptomics in type 2 diabetes: Bridging the gap between genotype and phenotype. *Genom Data* 2016; **8**: 25-36.
 235. Simmons RA. Developmental origins of adult disease. *Pediatr Clin North Am* 2009; **56**(3): 449-66.
 236. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* 2009; **4**(7): e6259.
 237. Plagemann A, Harder T, Brunn M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. *J Physiol* 2009; **587**(Pt 20): 4963-76.
 238. Pinney SE, Simmons RA. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2010; **21**(4): 223-9.
 239. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; **443**(7109): 289-95.
 240. Thorens B. Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32** Suppl 6: S62-71.
 241. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010; **57**(5): 359-72.
 242. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; **36**(1): 62-7.
 243. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001; **50**(10): 2279-86.

244. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; **14**(8): 1085-91.
245. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; **37**(5): 622-8.
246. Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, et al. Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; **31**(11): 2126-30.
247. Franks PW, Looker HC, Kobes S, et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 2006; **55**(2): 460-5.
248. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; **31**(2): 340-6.
249. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008; **51**(1): 29-38.
250. Mayer-Davis EJ, Dabelea D, Lamichhane AP, et al. Breast-feeding and type 2 diabetes in the youth of three ethnic groups: the SEARCH for diabetes in youth case-control study. *Diabetes Care* 2008; **31**(3): 470-5.
251. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; **61**(1 Suppl): S69-78.
252. Lin YJ, Shaw TG, Yang HI, et al. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. *Liver Int* 2017; **37**(2): 179-86.
253. Rodriguez AR, Plascencia-Villa G, Witt CM, et al. Chlamydia pneumoniae promotes dysfunction of pancreatic beta cells. *Cell Immunol* 2015; **295**(2): 83-91.
254. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. *Obes Rev* 2008; **9** Suppl 1: 48-52.
255. Misra A, Singhal N, Khurana L. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils. *J Am Coll Nutr* 2010; **29**(3 Suppl): 289S-301S.
256. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; **33**(11): 2477-83.
257. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1790**(7): 671-81.
258. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**(4): 527-39.
259. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010; **33**(10): 2277-84.
260. Dunstan DW, Salmon J, Healy GN, et al. Association of television viewing with fasting and 2-h postchallenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2007; **30**(3): 516-22.
261. Papazafiropoulou AK, Kardara MS, Pappas SI. Environmental pollution and diabetes mellitus. *Recent Pat Biomark* 2011; **1**: 44-8.
262. O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution-associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 2005; **111**(22): 2913-20.
263. Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Ketznel M, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and diabetes-associated mortality: a cohort study. *Diabetologia* 2013; **56**(1): 36-46.
264. Whitsel EA, Quibrera PM, Christ SL, et al. Heart rate variability, ambient particulate matter air pollution, and glucose homeostasis: the environmental epidemiology of arrhythmogenesis in the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2009; **169**(6): 693-703.
265. Zanobetti A, Schwartz J. Are diabetics more susceptible to the health effects of airborne particles? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; **164**(5): 831-3.
266. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015; **123**(5): 381-9.
267. Liu C, Ying Z, Harkema J, Sun Q, Rajagopalan S. Epidemiological and experimental links between air pollution and type 2 diabetes. *Toxicol Pathol* 2013; **41**(2): 361-73.
268. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes* 2012; **61**(12): 3037-45.
269. Sun Q, Yue P, Deiluiis JA, et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation* 2009; **119**(4): 538-46.
270. Eze IC, Schaffner E, Foraster M, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Metabolic Syndrome in Adults. *PLoS One* 2015; **10**(6): e0130337.
271. Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environ Health* 2015; **14**: 53.
272. Heidemann C, Niemann H, Paprott R, Du Y, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Residential traffic and incidence of Type 2 diabetes: the German Health Interview and Examination Surveys. *Diabet Med* 2014; **31**(10): 1269-76.
273. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; **126**(12): 1514-63.
274. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; **298**(22): 2654-64.

275. Luo J, Rossouw J, Tong E, et al. Smoking and diabetes: does the increased risk ever go away? *Am J Epidemiol* 2013; **178**(6): 937-45.
276. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2011; **34**(4): 892-7.
277. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**(12): 958-67.
278. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**(4): 801-9.
279. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; **33**(2): 414-20.
280. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009; **5**(5): 253-61.
281. Li Y, Gao X, Winkelman JW, et al. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia* 2016; **59**: 719-27.
282. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015; **38**(3): 529-37.
283. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014; **18**(4): 293-7.
284. Kowall B, Lehnich AT, Strucksberg KH, et al. Associations among sleep disturbances, nocturnal sleep duration, daytime napping, and incident prediabetes and type 2 diabetes: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Sleep Med* 2016; **21**: 35-41.
285. Leng Y, Cappuccio FP, Surtees PG, Luben R, Brayne C, Khaw KT. Daytime napping, sleep duration and increased 8-year risk of type 2 diabetes in a British population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; **26**(11): 996-1003.
286. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**(4): 1664-71.
287. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(6): 2963-8.
288. Virtanen M, Ferrie JE, Tabak AG, et al. Psychological distress and incidence of type 2 diabetes in high-risk and low-risk populations: the Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care* 2014; **37**(8): 2091-7.
289. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect* 2014; **3**(2): R55-80.
290. Cosgrove MP, Sargeant LA, Caleyachetty R, Griffin SJ. Work-related stress and Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Occup Med (Lond)* 2012; **62**(3): 167-73.
291. Pouwer F, Kupper N, Adriaanse MC. Does emotional stress cause type 2 diabetes mellitus? A review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Discov Med* 2010; **9**(45): 112-8.
292. Rutters F, Pilz S, Koopman AD, et al. Stressful life events and incident metabolic syndrome: the Hoorn study. *Stress* 2015; **18**(5): 507-13.
293. Novak M, Bjorck L, Giang KW, Heden-Stahl C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Perceived stress and incidence of Type 2 diabetes: a 35-year follow-up study of middle-aged Swedish men. *Diabet Med* 2013; **30**(1): e8-16.
294. Melamed S, Shirom A, Toker S, Shapira I. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. *Psychosom Med* 2006; **68**(6): 863-9.
295. Ford AH, Flicker L, Hankey GJ, et al. Insulin resistance and depressive symptoms in older men: the health in men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; **23**(8): 872-80.
296. Au B, Smith KJ, Garipey G, Schmitz N. C-reactive protein, depressive symptoms, and risk of diabetes: results from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Psychosom Res* 2014; **77**(3): 180-6.
297. Hasan SS, Clavarino AM, Mamun AA, Kairuz T. Incidence and risk of diabetes mellitus associated with depressive symptoms in adults: evidence from longitudinal studies. *Diabetes Metab Syndr* 2014; **8**(2): 82-7.
298. Demakakos P, Zaninotto P, Nouwen A. Is the association between depressive symptoms and glucose metabolism bidirectional? Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychosom Med* 2014; **76**(7): 555-61.
299. Khambaty T, Callahan CM, Perkins AJ, Stewart JC. Depression and Anxiety Screens as Simultaneous Predictors of 10-Year Incidence of Diabetes Mellitus in Older Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc* 2017; **65**(2): 294-300.
300. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; **27**(1): 129-33.
301. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; **142** Suppl: S8-21.
302. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; **15**(1).
303. Sorensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, et al. Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: a cohort study. *Environ Health Perspect* 2013; **121**(2): 217-22.
304. Zare Sakhvidi MJ, Zare Sakhvidi F, Mehrparvar AH, Foraster M, Davvand P. Association between noise exposure and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2018; **166**: 647-57.
305. Dzhambov AM. Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise Health* 2015; **17**(74): 23-33.

306. Miedema HM, Vos H. Associations between self-reported sleep disturbance and environmental noise based on re-analyses of pooled data from 24 studies. *Behav Sleep Med* 2007; **5**(1): 1-20.
307. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011; **40**(3): 804-18.
308. Sommer I, Griebler U, Mahlknecht P, et al. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health* 2015; **15**: 914.
309. Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimaki M, Batty GD. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep* 2016; **6**: 24780.
310. Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol* 2012; **41**(4): 1162-73.
311. Williams ED, Tapp RJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Oldenburg BF. Health behaviours, socioeconomic status and diabetes incidence: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetologia* 2010; **53**(12): 2538-45.
312. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; **15**(7): 815-9.
313. Gakidou E, Mallinger L, Abbott-Klafter J, et al. Management of diabetes and associated cardiovascular risk factors in seven countries: a comparison of data from national health examination surveys. *Bull World Health Organ* 2011; **89**(3): 172-83.
314. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; **103**(2): 150-60.
315. Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, et al. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015; **3**(1): e000094.
316. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**(9733): 2215-22.
317. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; **14**(1): 32-42.
318. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int* 2016; **36**(11): 1563-79.
319. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2015; **19**(2): 361-79.
320. Tsilidis KK, Kasimidis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2015; **350**: g7607.
321. Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am* 2015; **99**(1): 221-35.
322. Escobar-Morreale HF, Roldan-Martin MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2016; **39**(4): 639-48.
323. Barber TM, Franks S. The link between polycystic ovary syndrome and both Type 1 and Type 2 diabetes mellitus: what do we know today? *Womens Health (Lond)* 2012; **8**(2): 147-54.
324. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**(18): 1720-32.
325. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**(2): 434-44.
326. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**(7): 511-9.
327. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(12): 4635-44.
328. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; **48**(11): 2195-9.
329. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; **10** Suppl 12: 33-42.
330. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 2012; **35**(6): 1206-12.
331. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; **31**(5): 899-904.
332. International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; **33**(3): 676-82.
333. McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA, et al. Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes Care* 2005; **28**(5): 1260-1.
334. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; **17**(1): 33-9.
335. Clausen TD, Mathiesen E, Ekblom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**(2): 323-8.
336. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; **352**(24): 2477-86.

337. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; **361**(14): 1339-48.
338. Gillman MW, Oakey H, Baghurst PA, Volkmer RE, Robinson JS, Crowther CA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 2010; **33**(5): 964-8.
339. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**(9677): 1773-9.
340. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
341. Nolan CJ. Controversies in gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; **25**(1): 37-49.
342. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004; **27**(5): 1194-9.
343. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care* 2007; **30**(4): 878-83.
344. Goveia P, Canon-Montanez W, Santos DP, et al. Lifestyle Intervention for the Prevention of Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; **9**: 583.
345. Zilberman-Kravits D, Meyerstein N, Abu-Rabia Y, Wiznitzer A, Harman-Boehm I. The Impact of a Cultural Lifestyle Intervention on Metabolic Parameters After Gestational Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial. *Matern Child Health J* 2018; **22**(6): 803-11.
346. Lim S, Dunbar JA, Versace VL, et al. Comparing a telephone- and a group-delivered diabetes prevention program: Characteristics of engaged and non-engaged postpartum mothers with a history of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; **126**: 254-62.
347. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; **41**(Suppl 1): S13-S27.
348. Butalia S, Donovan L, Savu A, Johnson J, Edwards A, Kaul P. Postpartum Diabetes Testing Rates after Gestational Diabetes Mellitus in Canadian Women: A Population-Based Study. *Can J Diabetes* 2017; **41**(6): 613-20.
349. Bernstein JA, McCloskey L, Gebel CM, Iverson RE, Lee-Parritz A. Lost opportunities to prevent early onset type 2 diabetes mellitus after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; **4**(1): e000250.
350. Kwong S, Mitchell RS, Senior PA, Chik CL. Postpartum diabetes screening: adherence rate and the performance of fasting plasma glucose versus oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2009; **32**(12): 2242-4.
351. Ferrara A, Peng T, Kim C. Trends in postpartum diabetes screening and subsequent diabetes and impaired fasting glucose among women with histories of gestational diabetes mellitus: A report from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care* 2009; **32**(2): 269-74.
352. Kragelund Nielsen K, Groth Grunnet L, Terkildsen Maindal H, Danish Diabetes Academy W, Workshop S. Prevention of Type 2 diabetes after gestational diabetes directed at the family context: a narrative review from the Danish Diabetes Academy symposium. *Diabet Med* 2018; **35**(6): 714-20.
353. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, Rahme E, Dasgupta K. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2017; **186**(10): 1115-24.
354. Leong A, Rahme E, Dasgupta K. Spousal diabetes as a diabetes risk factor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2014; **12**: 12.
355. Dasgupta K, Ross N, Meltzer S, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Mothers as a Diabetes Predictor in Fathers: A Retrospective Cohort Analysis. *Diabetes Care* 2015; **38**(9): e130-1.
356. Bernstein J, Quinn E, Ameli O, et al. Onset of T2DM after gestational diabetes: What the prevention paradox tells us about risk. *Prev Med* 2018; **113**: 1-6.
357. Di Cianni G, Lacaria E, Lencioni C, Resi V. Preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease in women with gestational diabetes - The evidence and potential strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; **145**: 184-92.
358. Nabuco A, Pimentel S, Cabizuca CA, et al. Early diabetes screening in women with previous gestational diabetes: a new insight. *Diabetol Metab Syndr* 2016; **8**(1): 61.
359. Betene ADC, De Wit S, Neuhaus J, et al. Interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, and the development of type 2 diabetes among HIV-positive patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; **67**(5): 538-46.
360. Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol* 2011; **73**: 135-62.
361. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 2008; **5**(7): e152.
362. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; **2**(8): 634-47.
363. Henzen C. Messung des HbA1c zur Diagnose des Diabetes mellitus. Eine Stellungnahme der SGED/SSSED. *Schweizerisches Medizinisches Forum* 2011; **11**(13): 233.
364. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

365. Lin YL, Smith CH, Dietzler DN. Stabilization of blood glucose by cooling with ice: an effective procedure for preservation of samples from adults and newborns. *Clin Chem* 1976; **22**: 2031-3.
366. Murphy JM, Browne RW, Hill L, et al. Effects of transportation and delay in processing on the stability of nutritional and metabolic biomarkers. *Nutr Cancer* 2000; **37**: 155-60.
367. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, et al. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; **55**: 1019-21.
368. Bruns DE, Knowler WC. Stabilization of glucose in blood samples: why it matters. *Clin Chem* 2009; **55**: 850-2.
369. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010; **33**(10): 2190-5.
370. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; **362**(9): 800-11.
371. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**(1): 145-50.
372. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; **48**(3): 436-72.
373. Petersen PH, Jorgensen LG, Brandslund I, De Fine Olivarius N, Stahl M. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and hba1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005; **240**: 51-60.
374. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, et al. Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem* 2002; **48**(7): 1116-8.
375. Ollerton RL, Playle R, Ahmed K, Dunstan FD, Luzio SD, Owens DR. Day-to-day variability of fasting plasma glucose in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 1999; **22**(3): 394-8.
376. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007; **9**: 36-42.
377. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004; **50**(1): 166-74.
378. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2399-400.
379. Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* 2008; **54**(2): 240-8.
380. Roberts WL, Safar-Pour S, De BK, Rohlfing CL, Weykamp CW, Little RR. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem* 2005; **51**(4): 776-8.
381. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care* 2016; **39**(8): 1299-306.
382. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008; **31**(10): 1991-6.
383. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; **30**(10): 2453-7.
384. Dagogo-Jack S. Pitfalls in the use of HbA(1)(c) as a diagnostic test: the ethnic conundrum. *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6**(10): 589-93.
385. Little RR, Wielgosz RI, Josephs R, et al. Implementing a Reference Measurement System for C-Peptide: Successes and Lessons Learned. *Clin Chem* 2017; **63**(9): 1447-56.
386. VanBuecken DE, Greenbaum CJ. Residual C-peptide in type 1 diabetes: what do we really know? *Pediatr Diabetes* 2014; **15**(2): 84-90.
387. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes* 2005; **54** Suppl 2: S40-5.
388. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br J Gen Pract* 2016; **66**(646): e315-22.
389. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; **309**(23): 2473-9.
390. Greenbaum CJ, Speake C, Krischer J, et al. Strength in Numbers: Opportunities for Enhancing the Development of Effective Treatments for Type 1 Diabetes-The TrialNet Experience. *Diabetes* 2018; **67**(7): 1216-25.
391. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; **38**(10): 1964-74.
392. Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. *Mol Metab* 2016; **5**(4): 255-62.
393. Chen J, Guo H, Yuan S, et al. Efficacy of urinary glucose for diabetes screening: a reconsideration. *Acta Diabetol* 2019; **56**(1): 45-53.
394. Storey HL, van Pelt MH, Bun S, et al. Diagnostic accuracy of self-administered urine glucose test strips as a diabetes

- screening tool in a low-resource setting in Cambodia. *BMJ Open* 2018; **8**(3): e019924.
395. Engलगau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; **23**(10): 1563-80.
396. Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. *BMJ* 1997; **314**(7085): 964-7.
397. Chantelau E, Nowicki S. Self monitoring of glucose by people with diabetes. Patients with non-insulin dependent diabetes should monitor urine rather than blood glucose. *BMJ* 1997; **315**(7101): 185.
398. Eborall HC, Dallosso HM, McNicol S, et al. Explaining engagement in self-monitoring among participants of the DESMOND Self-monitoring Trial: a qualitative interview study. *Fam Pract* 2015; **32**(5): 596-602.
399. Lawton J, Peel E, Douglas M, Parry O. 'Urine testing is a waste of time': newly diagnosed Type 2 diabetes patients' perceptions of self-monitoring. *Diabet Med* 2004; **21**(9): 1045-8.
400. Dallosso HM, Bodicoat DH, Campbell M, et al. Self-monitoring of blood glucose versus self-monitoring of urine glucose in adults with newly diagnosed Type 2 diabetes receiving structured education: a cluster randomized controlled trial. *Diabet Med* 2015; **32**(3): 414-22.
401. Penders J, Fiers T, Giri M, Wuyts B, Ysewyn L, Delanghe JR. Quantitative measurement of ketone bodies in urine using reflectometry. *Clin Chem Lab Med* 2005; **43**(7): 724-9.
402. Weber C, Kocher S, Neeser K, Joshi SR. Prevention of diabetic ketoacidosis and self-monitoring of ketone bodies: an overview. *Curr Med Res Opin* 2009; **25**(5): 1197-207.
403. Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Can Aid Discrimination Between Type 1 and Type 2 Diabetes in Young Adults. *Diabetes Care* 2016; **39**(3): 337-44.
404. Talmud PJ, Cooper JA, Morris RW, et al. Sixty-five common genetic variants and prediction of type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; **64**(5): 1830-40.
405. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; **26**(3): 725-31.
406. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, et al. AUSDRISK: an Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med J Aust* 2010; **192**(4): 197-202.
407. Mohan V, Sandeep S, Deepa M, Gokulakrishnan K, Datta M, Deepa R. A diabetes risk score helps identify metabolic syndrome and cardiovascular risk in Indians - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-38). *Diabetes Obes Metab* 2007; **9**(3): 337-43.
408. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; **357**: j2099.
409. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of blindness and lower limb amputation in patients with diabetes: cohort study. *BMJ* 2015; **351**: h5441.
410. Webb DR, Gray LJ, Khunti K, et al. Screening for diabetes using an oral glucose tolerance test within a western multi-ethnic population identifies modifiable cardiovascular risk: the ADDITION-Leicester study. *Diabetologia* 2011; **54**(9): 2237-46.
411. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**(9855): 1741-8.
412. Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Response Rates and Diagnostic Yield of Screening for Type 2 Diabetes and Those at High Risk of Diabetes. *PLoS One* 2015; **10**(9): e0135702.
413. Svoren BM, Volkeneing LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2009; **154**(1): 132-4.
414. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; **60**(10): 2566-70.
415. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; **60**(5): 1624-31.
416. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care* 2005; **28**(5): 1068-76.
417. Skyler JS, Type 1 Diabetes TrialNet Study G. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1150**: 190-6.
418. Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **372**(9651): 1746-55.
419. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial G. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; **363**(9413): 925-31.
420. Vickers MH. Early life nutrition, epigenetics and programming of later life disease. *Nutrients* 2014; **6**(6): 2165-78.
421. World Health Organization. Commission on ending childhood obesity. 2018. <https://www.who.int/end-childhood-obesity/en/> (accessed 29 November 2018).
422. Darnton-Hill I, Nishida C, James WP. A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr* 2004; **7**(1A): 101-21.
423. World Health Organization. Interventions on diet and physical activity: what works. Summary report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.

424. World Health Organization. Fiscal policies for diet and prevention of noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
425. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet* 2010; **376**(9754): 1775-84.
426. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018; **33**(2): 157-70.
427. Muraki I, Imamura F, Manson JE, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *BMJ* 2013; **347**: f5001.
428. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IFM, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003054.
429. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; **344**(18): 1343-50.
430. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**(6): 393-403.
431. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014; **16**(8): 719-27.
432. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**(11): 866-75.
433. Jannasch F, Kroger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr* 2017; **147**(6): 1174-82.
434. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017; **32**(5): 363-75.
435. Fardet A, Boirie Y. Associations between food and beverage groups and major diet-related chronic diseases: an exhaustive review of pooled/meta-analyses and systematic reviews. *Nutr Rev* 2014; **72**(12): 741-62.
436. Maki KC, Phillips AK. Dietary substitutions for refined carbohydrate that show promise for reducing risk of type 2 diabetes in men and women. *J Nutr* 2015; **145**(1): 159S-63S.
437. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* 2016; **13**(6): e1002039.
438. Brandsma E, Houben T, Fu J, Shiri-Sverdlov R, Hofker MH. The immunity-diet-microbiota axis in the development of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2015; **26**(2): 73-81.
439. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck AM, Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; **58**(10): 2206-17.
440. Xiao S, Fei N, Pang X, et al. A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol Ecol* 2014; **87**(2): 357-67.
441. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Collecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(43): 16079-94.
442. Priyadarshini M, Wicksteed B, Schiltz GE, Gilchrist A, Layden BT. SCFA Receptors in Pancreatic beta Cells: Novel Diabetes Targets? *Trends Endocrinol Metab* 2016; **27**(9): 653-64.
443. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; **49**(6): 1877-87.
444. Boets E, Gomand SV, Deroover L, et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol* 2017; **595**(2): 541-55.
445. Stefanson AL, Bakovic M. Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: focus on plant-derived compounds and trace minerals. *Nutrients* 2014; **6**(9): 3777-801.
446. Qin S, Hou DX. Multiple regulations of Keap1/Nrf2 system by dietary phytochemicals. *Mol Nutr Food Res* 2016; **60**(8): 1731-55.
447. Cao Y, Jiang X, Ma H, Wang Y, Xue P, Liu Y. SIRT1 and insulin resistance. *J Diabetes Complications* 2016; **30**(1): 178-83.
448. Marino G, Pietrocola F, Madeo F, Kroemer G. Caloric restriction mimetics: natural/physiological pharmacological autophagy inducers. *Autophagy* 2014; **10**(11): 1879-82.
449. Pall ML, Levine S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. *Sheng Li Xue Bao* 2015; **67**(1): 1-18.
450. Rodriguez-Ramiro I, Vauzour D, Miniñane AM. Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: impact and mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2016; **75**(1): 47-60.
451. Hayes C, Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**(4 Suppl 1): S19-23.
452. Li T, He S, Liu S, Kong Z, Wang J, Zhang Y. Effects of different exercise durations on Keap1-Nrf2-ARE pathway activation in mouse skeletal muscle. *Free Radic Res* 2015; **49**(10): 1269-74.
453. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, et al. Effects of weight loss, weight cycling, and weight loss maintenance on diabetes incidence and change in cardiometabolic traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2014; **37**(10): 2738-45.

454. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32**(4): 619-28.
455. Gallagher D, Heshka S, Kelley DE, et al. Changes in adipose tissue depots and metabolic markers following a 1-year diet and exercise intervention in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; **37**(12): 3325-32.
456. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; **54**(10): 2506-14.
457. Kempf K, Schloot NC, Gartner B, Keil R, Schadewaldt P, Martin S. Meal replacement reduces insulin requirement, HbA1c and weight long-term in type 2 diabetes patients with >100 U insulin per day. *J Hum Nutr Diet* 2014; **27** Suppl 2: 21-7.
458. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013; **56**(2): 284-93.
459. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; **366**(17): 1577-85.
460. Steven S, Carey PE, Small PK, Taylor R. Reversal of Type 2 diabetes after bariatric surgery is determined by the degree of achieved weight loss in both short- and long-duration diabetes. *Diabet Med* 2015; **32**(1): 47-53.
461. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LM, Peltonen M. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care* 2016; **39**(4): 625-31.
462. Nguyen KT, Korner J. The sum of many parts: potential mechanisms for improvement in glucose homeostasis after bariatric surgery. *Curr Diab Rep* 2014; **14**(5): 481.
463. Korner J, Bessler M, Inabnet W, Taveras C, Holst JJ. Exaggerated glucagon-like peptide-1 and blunted glucose-dependent insulinotropic peptide secretion are associated with Roux-en-Y gastric bypass but not adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis* 2007; **3**(6): 597-601.
464. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003; **52**(5): 1098-103.
465. Martinussen C, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, et al. Immediate enhancement of first-phase insulin secretion and unchanged glucose effectiveness in patients with type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; **308**(6): E535-44.
466. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**(9): E1372-9.
467. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *Journal of the American Medical Association* 2013; **309**(21): 2250-61.
468. Keith RJ, Al Rifai M, Carruba C, et al. Tobacco Use, Insulin Resistance, and Risk of Type 2 Diabetes: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One* 2016; **11**(6): e0157592.
469. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018; **379**(7): 623-32.
470. Anker MS, Kalantar-Zadeh K, Doehner W. Commentary on: Hu et al. (2018) Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018; **379**(26): 2572-3.
471. Fan T, Yang S, Geng Q. Commentary on: Hu et al. (2018) Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018; **379**(26): 2573.
472. Hu Y, Hu FB, Sun Q. Commentary on: Hu et al. (2018) Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018; **379**(26): 2574-5.
473. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; **97**(4): 750-62.
474. Yang J, Mao QX, Xu HX, Ma X, Zeng CY. Tea consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis update. *BMJ Open* 2014; **4**(7): e005632.
475. Yang WS, Wang WY, Fan WY, Deng Q, Wang X. Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* 2014; **111**(8): 1329-39.
476. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014; **37**(2): 569-86.
477. Moisey LL, Kacker S, Bickerton AC, Robinson LE, Graham TE. Caffeinated coffee consumption impairs blood glucose homeostasis in response to high and low glycemic index meals in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**(5): 1254-61.
478. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab* 2012; **2012**: 207426.
479. Robertson TM, Clifford MN, Penson S, Chope G, Robertson MD. A single serving of caffeinated coffee impairs postprandial glucose metabolism in overweight men. *Br J Nutr* 2015; **114**(8): 1218-25.
480. Rakvaag E, Dragsted LO. Acute effects of light and dark roasted coffee on glucose tolerance: a randomized, controlled crossover trial in healthy volunteers. *Eur J Nutr* 2016; **55**(7): 2221-30.

481. Kempf K, Kolb H, Gartner B, et al. Cardiometabolic effects of two coffee blends differing in content for major constituents in overweight adults: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2015; **54**(5): 845-54.
482. Wedick NM, Brennan AM, Sun Q, Hu FB, Mantzoros CS, van Dam RM. Effects of caffeinated and decaffeinated coffee on biological risk factors for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2011; **10**: 93.
483. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care* 2015; **38**(9): 1804-12.
484. Li XH, Yu FF, Zhou YH, He J. Association between alcohol consumption and the risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016; **103**(3): 818-29.
485. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2015; **163**(8): 569-79.
486. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; **294**(20): 2601-10.
487. Wallinga D. Agricultural policy and childhood obesity: a food systems and public health commentary. *Health Aff (Millwood)* 2010; **29**(3): 405-10.
488. Black JL, Macinko J. Neighborhoods and obesity. *Nutr Rev* 2008; **66**(1): 2-20.
489. Schulz M, Romppel M, Grande G. Built environment and health: a systematic review of studies in Germany. *J Public Health (Oxf)* 2018; **40**(1): 8-15.
490. Feng J, Glass TA, Curriero FC, Stewart WF, Schwartz BS. The built environment and obesity: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Health Place* 2010; **16**(2): 175-90.
491. Booth KM, Pinkston MM, Poston WS. Obesity and the built environment. *J Am Diet Assoc* 2005; **105**(5 Suppl 1): S110-7.
492. Malambo P, Kengne AP, De Villiers A, Lambert EV, Puoane T. Built Environment, Selected Risk Factors and Major Cardiovascular Disease Outcomes: A Systematic Review. *PLoS One* 2016; **11**(11): e0166846.
493. Renalds A, Smith TH, Hale PJ. A systematic review of built environment and health. *Fam Community Health* 2010; **33**(1): 68-78.
494. Wendel-Vos W, Droomers M, Kremers S, Brug J, van Lenthe F. Potential environmental determinants of physical activity in adults: a systematic review. *Obes Rev* 2007; **8**(5): 425-40.
495. Saelens BE, Sallis JF, Frank LD. Environmental correlates of walking and cycling: findings from the transportation, urban design, and planning literatures. *Ann Behav Med* 2003; **25**(2): 80-91.
496. Sallis JF, Floyd MF, Rodriguez DA, Saelens BE. Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. *Circulation* 2012; **125**(5): 729-37.
497. McNeill LH, Kreuter MW, Subramanian SV. Social environment and physical activity: a review of concepts and evidence. *Soc Sci Med* 2006; **63**(4): 1011-22.
498. Brownson RC, Baker EA, Housemann RA, Brennan LK, Bacak SJ. Environmental and policy determinants of physical activity in the United States. *Am J Public Health* 2001; **91**(12): 1995-2003.
499. Poortinga W. Perceptions of the environment, physical activity, and obesity. *Soc Sci Med* 2006; **63**(11): 2835-46.
500. Sallis JF, Glanz K. Physical activity and food environments: solutions to the obesity epidemic. *Milbank Q* 2009; **87**(1): 123-54.
501. Leyden KM. Social capital and the built environment: the importance of walkable neighborhoods. *Am J Public Health* 2003; **93**(9): 1546-51.
502. Quinn N, Biggs H. Creating partnerships to improve community mental health and well-being in an area of high deprivation: Lessons from a study with highrise flat residents in east Glasgow. *J Public Mental Health* 2010; **9**: 16-21.
503. Bennett GG, McNeill LH, Wolin KY, Duncan DT, Puleo E, Emmons KM. Safe to walk? Neighborhood safety and physical activity among public housing residents. *PLoS Med* 2007; **4**(10): e306.
504. Stockdale SE, Wells KB, Tang L, Belin TR, Zhang L, Sherbourne CD. The importance of social context: neighborhood stressors, stress-buffering mechanisms, and alcohol, drug, and mental health disorders. *Soc Sci Med* 2007; **65**(9): 1867-81.
505. Miles R, Coutts C, Mohamadi A. Neighborhood urban form, social environment, and depression. *J Urban Health* 2012; **89**(1): 1-18.
506. Nowak DJ, Crane DE, Stevens JC. Air pollution removal by urban trees and shrubs in the United States. *Urban Forestry & Urban Greening* 2006; **4**: 115-23.
507. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinants. In: Blas E, Kurup AS, eds. Equity, social determinants and public health programmes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010: 77-94.
508. Secrest AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complication (EDC) Study. *Ann Epidemiol* 2011; **21**(5): 374-81.
509. Secrest AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Association of socioeconomic status with mortality in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Ann Epidemiol* 2011; **21**(5): 367-73.
510. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; **20**(4): 537-44.
511. Walker KZ, O'Dea K, Gomez M, Girgis S, Colagiuri R. Diet and exercise in the prevention of diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2010; **23**(4): 344-52.

512. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; **49**(2): 289-97.
513. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD002968.
514. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004095.
515. Scheen AJ. Antidiabetic agents in subjects with mild dysglycaemia: prevention or early treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2007; **33**(1): 3-12.
516. Zinman B, Harris SB, Neuman J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010; **376**(9735): 103-11.
517. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009; **373**(9675): 1607-14.
518. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; **6**(2): 122-9.
519. Repose Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017; **356**: j1285.
520. Little SA, Leelarithna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 x 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; **37**(8): 2114-22.
521. Hilliard ME, Mann KA, Peugh JL, Hood KK. How poorer quality of life in adolescence predicts subsequent type 1 diabetes management and control. *Patient Educ Couns* 2013; **91**(1): 120-5.
522. Khunti K, Gray LJ, Skinner T, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2012; **344**: e2333.
523. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008; **336**(7642): 491-5.
524. Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, et al. Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; **19**(1): 114-20.
525. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review. *Diabetes Educ* 2012; **38**(4): 562-79.
526. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; **26**(3): 832-6.
527. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, Group DER. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2014; **63**(2): 739-48.
528. Zenz S, Mader JK, Regittnig W, et al. Impact of C-Peptide Status on the Response of Glucagon and Endogenous Glucose Production to Induced Hypoglycemia in T1DM. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103**(4): 1408-17.
529. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 2017; **9**(5).
530. Sorensen JS, Johannesen J, Pociot F, et al. Residual beta-Cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care* 2013; **36**(11): 3454-9.
531. Pinckney A, Rigby MR, Keyes-Elstein L, Soppe CL, Nepom GT, Ehlers MR. Correlation Among Hypoglycemia, Glycemic Variability, and C-Peptide Preservation After Alefacept Therapy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: Analysis of Data from the Immune Tolerance Network T1DAL Trial. *Clin Ther* 2016; **38**(6): 1327-39.
532. Greenbaum C, Atkinson MA. Persistence is the twin sister of excellence: an important lesson for attempts to prevent and reverse type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; **60**(3): 693-4.
533. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler AG, Jimenez R, Group NBIS. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**(11): 2036-40.
534. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 2009; **361**(22): 2143-52.
535. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protege study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **378**(9790): 487-97.
536. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; **378**(9789): 412-9.
537. Bach JF. Anti-CD3 antibodies for type 1 diabetes: beyond expectations. *Lancet* 2011; **378**(9790): 459-60.
538. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; **366**(5): 433-42.

539. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2011; **378**(9788): 319-27.
540. Buzzetti R, Cernea S, Petrone A, et al. C-peptide response and HLA genotypes in subjects with recent-onset type 1 diabetes after immunotherapy with DiaPep277: an exploratory study. *Diabetes* 2011; **60**(11): 3067-72.
541. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; **23**(4): 276-85.
542. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* 1988; **37**(11): 1574-82.
543. De Filippo G, Carel JC, Boitard C, Bougneres PF. Long-term results of early cyclosporin therapy in juvenile IDDM. *Diabetes* 1996; **45**(1): 101-4.
544. Feutren G, Papoz L, Assan R, et al. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 1986; **2**(8499): 119-24.
545. Beam CA, MacCallum C, Herold KC, et al. GAD vaccine reduces insulin loss in recently diagnosed type 1 diabetes: findings from a Bayesian meta-analysis. *Diabetologia* 2017; **60**(1): 43-9.
546. Ludvigsson J, Cheramy M, Axelsson S, et al. GAD-treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; **30**(5): 405-14.
547. Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; **346**(22): 1685-91.
548. Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**(19): 1891-902.
549. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; **1**(4): 284-94.
550. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; **352**(25): 2598-608.
551. Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, et al. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb Teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol* 2009; **132**(2): 166-73.
552. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; **346**(22): 1692-8.
553. Alhadj Ali M, Liu YF, Arif S, et al. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2017; **9**(402).
554. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Antithymocyte Globulin Plus G-CSF Combination Therapy Leads to Sustained Immunomodulatory and Metabolic Effects in a Subset of Responders With Established Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016; **65**(12): 3765-75.
555. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves beta cell function in patients with established type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2015; **125**(1): 448-55.
556. Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2015; **7**(315): 315ra189.
557. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszek A, et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)/CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets - results of one year follow-up. *Clin Immunol* 2014; **153**(1): 23-30.
558. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszek A, et al. Administration of CD4+CD25highCD127- regulatory T cells preserves beta-cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2012; **35**(9): 1817-20.
559. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9**(9): 555-62.
560. Lindahl JP, Hartmann A, Horneland R, et al. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia* 2013; **56**(6): 1364-71.
561. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; **343**(4): 230-8.
562. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; **355**(13): 1318-30.
563. Gibly RF, Graham JG, Luo X, Lowe WL, Jr., Hering BJ, Shea LD. Advancing islet transplantation: from engraftment to the immune response. *Diabetologia* 2011; **54**(10): 2494-505.
564. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; **54**(7): 2060-9.
565. Skyler JS. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? *Diabetologia* 2018; **61**(3): 509-16.
566. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; **301**(15): 1573-9.
567. Ellis C, Ramzy A, Kieffer TJ. Regenerative medicine and cell-based approaches to restore pancreatic function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; **14**(10): 612-28.
568. Cantu-Rodriguez OG, Lavallo-Gonzalez F, Herrera-Rojas MA, et al. Long-Term Insulin Independence in Type 1 Diabetes

- Mellitus Using a Simplified Autologous Stem Cell Transplant. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**(5): 2141-8.
569. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; **297**(14): 1568-76.
570. Vantyghe MC, Raverdy V, Balavoine AS, et al. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (beta-score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (beta-score greater than 3). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**(11): E2078-83.
571. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 2012; **35**(7): 1436-45.
572. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; **37**(1): 9-16.
573. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; **41**(Suppl 1): S55-S64.
574. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; **15** Suppl 20: 102-14.
575. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes* 2013; **37** Suppl 1: S1-3.
576. Clements SA, Anger MD, Bishop FK, et al. Lower A1c among adolescents with lower perceived A1c goal: a cross-sectional survey. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; **2013**(1): 17.
577. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; **38**(1): 140-9.
578. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older patients with diabetes mellitus: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med* 2014; **174**(2): 251-8.
579. Gururaj Setty S, Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2016; **92**(1085): 152-64.
580. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; **366**(17): 1616-24.
581. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2015; **9**(2): 209-14.
582. Hirsch IB. Clinical review: Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**(7): 2232-8.
583. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; **363**(4): 311-20.
584. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; **157**(5): 336-47.
585. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; **343**: d3805.
586. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **359**(14): 1464-76.
587. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**(5): 1004-8.
588. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr* 2011; **159**(2): 297-302 e1.
589. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011; **34**(11): 2403-5.
590. Hirsch IB. Low glucose suspend: ready for prime time? *Diabetes Technol Ther* 2012; **14**(3): 201-2.
591. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; **19**(3): 155-63.
592. Kovatchev B. The artificial pancreas in 2017: The year of transition from research to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* 2018; **14**(2): 74-6.
593. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011; **60**(11): 2672-82.
594. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, et al. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care* 2010; **33**(5): 1013-7.
595. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther* 2012; **14**(3): 205-9.
596. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 2012; **61**(9): 2230-7.

597. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S, Holst JJ. Non-insulin pharmacological therapies for treating type 1 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2018; **19**(9): 947-60.
598. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; **18**(11): 1415-27.
599. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1999; **22**(10): 1607-11.
600. Lee YH, Wang MY, Yu XX, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia* 2016; **59**(7): 1372-5.
601. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, et al. Impaired hyperglycemia-induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide. *Diabetes Care* 2008; **31**(12): 2325-31.
602. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Snoek FJ, Matthews DR, Skovlund SE. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005; **22**(10): 1379-85.
603. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; **30**(3): 707-12.
604. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2010; **27**(4): 398-404.
605. Lyons SK, Hermann JM, Miller KM, et al. Use of Adjuvant Pharmacotherapy in Type 1 Diabetes: International Comparison of 49,996 Individuals in the Prospective Diabetes Follow-up and T1D Exchange Registries. *Diabetes Care* 2017; **40**(10): e139-e40.
606. Wang MY, Chen L, Clark GO, et al. Leptin therapy in insulin-deficient type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(11): 4813-9.
607. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; **109**(10): 1345-50.
608. Meek TH, Morton GJ. The role of leptin in diabetes: metabolic effects. *Diabetologia* 2016; **59**(5): 928-32.
609. Oral EA. Leptin for type 1 diabetes: coming onto stage to be (or not?). *Pediatr Diabetes* 2012; **13**(1): 68-73.
610. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; **39**(4): 555-62.
611. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017; **389**(10067): 369-80.
612. Haymond MW, Redondo MJ, McKay S, et al. Nonaqueous, Mini-Dose Glucagon for Treatment of Mild Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Dose-Seeking Study. *Diabetes Care* 2016; **39**(3): 465-8.
613. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD009122.
614. Lachin JM, Orchard TJ, Nathan DM, Group DER. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; **37**(1): 39-43.
615. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes* 2011; **60**(5): 1599-607.
616. Ryan G, Briscoe TA, Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2009; **2**: 203-14.
617. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; **314**(21): 2241-50.
618. El Masri D, Ghosh S, Jaber LA. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; **137**: 83-92.
619. Swissmedic. Zugelassene Präparate: Human und Tierarzneimittel. 2019. <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/service/zugelassene-praeperate/human-und-tierarzneimittel.html> (accessed 24. Januar 2019).
620. HCl Solutions. Arzneimittel-Kompendium Schweiz. 2019. www.compendium.ch (accessed 24. Januar 2019).
621. Gruber K. Moving towards a more precise treatment of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**(3): 171.
622. Kazierad DJ, Bergman A, Tan B, et al. Effects of multiple ascending doses of the glucagon receptor antagonist PF-06291874 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**(8): 795-802.
623. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; **4**(4): 350-9.
624. Steven S, Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015; **32**(9): 1149-55.
625. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014; **112**(5): 725-34.
626. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015; **351**: h3576.

627. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Br J Sports Med* 2016; **50**(8): 496-504.
628. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J* 2017; **16**(1): 55.
629. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* 2015; **22**(6): 971-82.
630. Tosh SM. Review of human studies investigating the post-prandial blood-glucose lowering ability of oat and barley food products. *Eur J Clin Nutr* 2013; **67**(4): 310-7.
631. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Non-responders. *Diabetes Care* 2016; **39**(5): 808-15.
632. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. *Diabetes Care* 2013; **36**(4): 1047-55.
633. Cardona-Morrell M, Rychetnik L, Morrell SL, Espinel PT, Bauman A. Reduction of diabetes risk in routine clinical practice: are physical activity and nutrition interventions feasible and are the outcomes from reference trials replicable? A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; **10**: 653.
634. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014; **37**(4): 922-33.
635. Maruthappu M, Sood H, Keogh B. Radically upgrading diabetes prevention in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; **3**(5): 312-3.
636. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; **30**(6): 1374-83.
637. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299**(3): 316-23.
638. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014; **312**(24): 2668-75.
639. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; **55**(6): 1577-96.
640. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016; **387**(10031): 1947-56.
641. Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther* 2011; **17**(5): 490-505.
642. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; **371**(9626): 1753-60.
643. Barnett AH. Complementing insulin therapy to achieve glycaemic control. *Adv Ther* 2013; **30**(6): 557-76.
644. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**(24): 2545-59.
645. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2013; **30**(5): 512-24.
646. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; **352**(9131): 837-53.
647. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**(24): 2560-72.
648. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **360**(2): 129-39.
649. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; **353**(9153): 617-22.
650. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; **383**(9933): 2008-17.
651. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; **32**(1): 187-92.
652. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008; **358**(24): 2633-5.
653. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; **38**(9): 1777-803.
654. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; **352**(9131): 854-65.

655. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; **52**(11): 2288-98.
656. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; **373**(9677): 1765-72.
657. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; **33**(5): 983-90.
658. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016; **39**(5): 694-700.
659. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; **356**(24): 2457-71.
660. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**(3): 232-42.
661. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; **373**(22): 2117-28.
662. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**(4): 311-22.
663. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**(19): 1834-44.
664. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. *CMAJ Open* 2014; **2**(3): E162-75.
665. Woo VC. New Insulins and New Aspects in Insulin Delivery. *Can J Diabetes* 2015; **39**(4): 335-43.
666. Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First Clinical Experience with Retrospective Flash Glucose Monitoring (FGM) Analysis in South Africa: Characterizing Glycemic Control with Ambulatory Glucose Profile. *J Diabetes Sci Technol* 2016; **10**(6): 1294-302.
667. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014; **384**(9950): 1265-72.
668. Cox DJ, Taylor AG, Moncrief M, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Self-management of Type 2 Diabetes: A Paradigm Shift. *Diabetes Care* 2016; **39**(5): e71-3.
669. Xie Z, Hao H, Tong C, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Stem Cells* 2016; **34**(3): 627-39.
670. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; **348**(5): 383-93.
671. World Health Organization. Implementation tools: Package of Essential Noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.
672. World Health Organization. WHO global strategy on people-centred and integrated health services. Interim report. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015.
673. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities. *Diabetes Care* 2017; **40**(Suppl 1): S25-S32.
674. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101**(12): 4931-7.
675. Zafar A, Davies M, Azhar A, Khunti K. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes* 2010; **4**(4): 203-7.
676. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2016; **18**(4): 401-9.
677. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; **36**(11): 3411-7.
678. Gale EA. Dying of diabetes. *Lancet* 2006; **368**(9548): 1626-8.
679. Beran D, Yudkin JS, de Courten M. Access to care for patients with insulin-requiring diabetes in developing countries: case studies of Mozambique and Zambia. *Diabetes Care* 2005; **28**(9): 2136-40.
680. Huber CA, Schwenkglens M, Rapold R, Reich O. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: an analysis of health care claims data, 2006 and 2011. *BMC Endocr Disord* 2014; **14**: 44.
681. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; **62**(3): 408-17.
682. Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, et al. Epidemiology of type I diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001; **44**(3): 286-9.
683. Marques-Vidal P, Paccaud F. Regional differences in self-reported screening, prevalence and management of cardiovascular risk factors in Switzerland. *BMC Public Health* 2012; **12**: 246.
684. Estoppey D, Paccaud F, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Trends in self-reported prevalence and management of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes in Swiss adults, 1997-2007. *BMC Public Health* 2011; **11**: 114.

685. Forni Ogna V, Ogna A, Ponte B, et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly* 2016; **146**: w14313.
686. Bopp M, Zellweger U, Faeh D. Routine data sources challenge international diabetes Federation extrapolations of national diabetes prevalence in Switzerland. *Diabetes Care* 2011; **34**(11): 2387-9.
687. Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health* 2013; **13**: 1030.
688. Rizza A, Kaplan V, Senn O, et al. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. *BMC Fam Pract* 2012; **13**: 113.
689. Zellweger U, Bopp M, Holzer BM, Djalali S, Kaplan V. Prevalence of chronic medical conditions in Switzerland: exploring estimates validity by comparing complementary data sources. *BMC Public Health* 2014; **14**: 1157.
690. Walther D, Curjuric I, Dratva J, et al. Hypertension, diabetes and lifestyle in the long-term - Results from a Swiss population-based cohort. *Prev Med* 2017; **97**: 56-61.
691. Eze IC, Schaffner E, Fischer E, et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int* 2014; **70**: 95-105.
692. Kaiser A, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Prevalence, awareness and treatment of type 2 diabetes mellitus in Switzerland: the CoLaus study. *Diabet Med* 2012; **29**(2): 190-7.
693. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; **8**: 6.
694. Grange M, Mayen AL, Guessous I, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Lost in translation: dietary management of cardiovascular risk factors is seldom implemented. *Prev Med* 2015; **76**: 68-73.
695. Schmid R, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P. Estimating the risk of developing type 2 diabetes: a comparison of several risk scores: the Cohorte Lausannoise study. *Diabetes Care* 2011; **34**(8): 1863-8.
696. Vollenweider P, Vaucher J, Bastardot F, Schmid R, Vidal PM, Waeber G. [CoLaus: diabetes and dyslipidemia, there is always something new!]. *Rev Med Suisse* 2011; **7**(315): 2122, 4-6.
697. Santos-Eggimann B. [Population health profile at the age of 65-70]. *Rev Med Suisse* 2007; **3**(132): 2546-8, 50-1.
698. Escobar M, Moser M, Risch L, Risch M, Nydegger UE, Stanga Z. Impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in apparently healthy senior citizens. *Swiss Med Wkly* 2015; **145**: w14209.
699. Blum J, Aeschbacher S, Schoen T, et al. Prevalence of pre-diabetes according to hemoglobin A1c versus fasting plasma glucose criteria in healthy adults. *Acta Diabetol* 2015; **52**(3): 631-2.
700. Gutzwiller JP, Richterich JP, Stanga Z, Nydegger UE, Risch L, Risch M. Osteoporosis, diabetes, and hypertension are major risk factors for mortality in older adults: an intermediate report on a prospective survey of 1467 community-dwelling elderly healthy pensioners in Switzerland. *BMC Geriatr* 2018; **18**(1): 115.
701. Hersberger KE, Botomino A, Mancini M, Bruppacher R. Sequential screening for diabetes--evaluation of a campaign in Swiss community pharmacies. *Pharm World Sci* 2006; **28**(3): 171-9.
702. Rey A, Thoenes M, Fimmers R, Meier CA, Bramlage P. Diabetes prevalence and metabolic risk profile in an unselected population visiting pharmacies in Switzerland. *Vasc Health Risk Manag* 2012; **8**: 541-7.
703. Nedeltchev K, Arnold M, Baumgartner R, et al. Vascular risk factors in the Swiss population. *J Neurol* 2005; **252**(10): 1210-6.
704. Morabia A, Costanza MC. The obesity epidemic as harbinger of a metabolic disorder epidemic: trends in overweight, hypercholesterolemia, and diabetes treatment in Geneva, Switzerland, 1993-2003. *Am J Public Health* 2005; **95**(4): 632-5.
705. Chammartin F, Probst-Hensch N, Utzinger J, Vounatsou P. Mortality atlas of the main causes of death in Switzerland, 2008-2012. *Swiss Med Wkly* 2016; **146**: w14280.
706. Allemann S, Saner C, Zwahlen M, Christ ER, Diem P, Stettler C. Long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality in women and men with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 30-year follow-up in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2009; **139**(39-40): 576-83.
707. Stringhini S, Spencer B, Marques-Vidal P, et al. Age and gender differences in the social patterning of cardiovascular risk factors in Switzerland: the CoLaus study. *PLoS One* 2012; **7**(11): e49443.
708. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. the CoLaus study. *PLoS One* 2012; **7**(12): e51768.
709. Santos-Eggimann B. Maladies cardio-vasculaires et indicateurs de fragilité lors du recrutement de la 1ere vague de la cohorte LC65+. Rapport au Service de la Santé Publique de Canton de Vaud. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive Lausanne, 2005.
710. Blum S. [What if all causes were not investigated?]. *Krankenpfl Soins Infirm* 2015; **108**(9): 80-1.
711. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care* 2003; **15**(6): 523-30.
712. SAMW. Erhebung, Analyse und Veröffentlichung von Daten über die medizinische Behandlungsqualität. 2009.
713. Stoffel-Kurt N, Favero K, Raemy M, Curt L, Ruch N. Indikatoren-Set für das Monitoring-System NCD. Bern: Bundesamt für Gesundheit 2016.
714. Ruch N. Datenquellen für das NCD-Monitoring-System. Schlussbericht: OBSAN, 2016: 1-121.

715. Sebo P, Abetel G, Stalder H, Bovier PA. Importance of lifestyle counselling by primary care physicians for diabetic patients. *Swiss Med Wkly* 2006; **136**(35-36): 566-73.
716. Groupe de travail de la Fondation de l'Association Suisse du Diabète. La déclaration de St. Vincent : une enquête sur la prise en charge des diabétiques en Suisse. *Bull Med Suisse* 1996; **15**: 628-35.
717. Bovier PA, Sebo P, Abetel G, George F, Stalder H. Adherence to recommended standards of diabetes care by Swiss primary care physicians. *Swiss Med Wkly* 2007; **137**(11-12): 173-81.
718. Burgmann K, Fatio S, Jordi B, Rutishauser J. Medical care of type 2 diabetes mellitus in light of international and national recommendations: a retrospective analysis. *Swiss Med Wkly* 2013; **143**: w13871.
719. Blozik E, Reich O, Rapold R, Scherer M, Swiss Quality Indicator for Primary Care Working G. Evidence-based indicators for the measurement of quality of primary care using health insurance claims data in Switzerland: results of a pragmatic consensus process. *BMC Health Serv Res* 2018; **18**(1): 743.
720. Huber CA, Brandle M, Rapold R, Reich O, Rosemann T. A set of four simple performance measures reflecting adherence to guidelines predicts hospitalization: a claims-based cohort study of patients with diabetes. *Patient Preference and Adherence* 2016; **10**: 223-31.
721. Djalali S, Frei A, Tandjung R, Baltensperger A, Rosemann T. Swiss quality and outcomes framework: quality indicators for diabetes management in Swiss primary care based on electronic medical records. *Gerontology* 2014; **60**(3): 263-73.
722. Sahli R, Jungi M, Christ E, Goeldin A. Analyse bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. «Chronic Care Management» in der hausärztlichen Praxis. *Swiss Medical Forum* 2019; **19**(7-8): 113-6.
723. Frei A, Senn O, Chmiel C, Reissner J, Held U, Rosemann T. Implementation of the chronic care model in small medical practices improves cardiovascular risk but not glycemic control. *Diabetes Care* 2014; **37**(4): 1039-47.
724. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996; **74**(4): 511-44.
725. Gensichen J, Muth C, Butzlaff M, et al. [The future is chronic: German primary care and the Chronic Care Model--The comprehensive principles in the proactive treatment of the chronically ill]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2006; **100**(5): 365-74.
726. Zuercher E, Casillas A, Hagon-Traub I, Bordet J, Burnand B, Peytremann-Bridevaux I. Baseline data of a population-based cohort of patients with diabetes in Switzerland (CoDiab-VD). *Swiss Med Wkly* 2014; **144**: w13951.
727. Arditi C, Zanchi A, Peytremann-Bridevaux I. Health status and quality of life in patients with diabetes in Switzerland. *Prim Care Diabetes* 2019; **13**(3): 233-41.
728. Konstantinidis L, Carron T, de Ancos E, et al. Awareness and practices regarding eye diseases among patients with diabetes: a cross sectional analysis of the CoDiab-VD cohort. *BMC Endocr Disord* 2017; **17**(1): 56.
729. Collet TH, Taffe P, Bordet J, Burnand B, Peytremann-Bridevaux I. Reproducibility of diabetes quality of care indicators as reported by patients and physicians. *Eur J Public Health* 2014; **24**(6): 1004-9.
730. Schimke KE, Renstrom F, Meier S, Stettler C, Brandle M, SwissDiab Study G. Compliance with guidelines for disease management in diabetes: results from the SwissDiab Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; **6**(1): e000454.
731. Marques-Vidal P, Vollenweider P, Grange M, Guessous I, Waeber G. Dietary intake of subjects with diabetes is inadequate in Switzerland: the CoLaus study. *Eur J Nutr* 2017; **56**(3): 981-9.
732. Antiochos P, Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P. Five year trends in dyslipidaemia prevalence and management in Switzerland: the CoLaus study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; **25**(11): 1007-15.
733. Stock S, Drabik A, Buscher G, et al. German diabetes management programs improve quality of care and curb costs. *Health Aff (Millwood)* 2010; **29**(12): 2197-205.
734. Fuchs S, Henschke C, Blumel M, Busse R. Disease management programs for type 2 diabetes in Germany: a systematic literature review evaluating effectiveness. *Dtsch Arztebl Int* 2014; **111**(26): 453-63.
735. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabet Med* 2016; **33**(10): 1406-14.
736. Gabrys L, Schmidt C, Heidemann C, et al. Diabetes-Surveillance in Deutschland - Hintergrund, Konzept, Ausblick. *Journal of Health Monitoring* 2017; **2**(1): 91-104.
737. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Icks A, Kuss O, Rathmann W. Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2017; **34**(6): 855-61.
738. Gabrys L, Heidemann C, Schmidt C, et al. Diabetes-Surveillance in Deutschland - Auswahl und Definition von Indikatoren. *Journal of Health Monitoring* 2018; **3**: 3-22.



Konferenz der kantonalen Gesundheits-
direktorinnen und -direktoren
Conférence des directrices et directeurs
cantonaux de la santé
Conferenza delle direttrici e dei direttori
cantionali della sanità



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Département fédéral de l'intérieur DFI
Dipartimento federale dell'interno DFI



Das Schweizerische Gesundheitsobservatorium (Obsan) ist eine gemeinsame Institution von Bund und Kantonen.
L'Observatoire suisse de la santé (Obsan) est une institution commune de la Confédération et des cantons.
L'Osservatorio svizzero della salute (Obsan) è un'istituzione comune della Confederazione e dei Cantoni.