



AWMF-Register Nr.	020 / 038	Klasse:	S2k
-------------------	-----------	---------	-----

--- öffentliche Konsultation ---

## Mukoviszidose: Diabetes mellitus (Cystic Fibrosis Related Diabetes, CFRD) (AWMF 020 – 038)

### S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)

Autoren: C. Schwarz<sup>a</sup>, C. Smaczny<sup>a</sup>, S. Andresen<sup>i</sup>, M. Ballmann, U. Düesberg<sup>j</sup>, P. Eschenhagen, R. Holl, S. Illing<sup>h</sup>, N. Ludwig, J. Masseli<sup>e</sup>, M. Merkel<sup>c</sup>, B. Palm<sup>l</sup>, K. Raile<sup>g</sup>, D. Rubin<sup>d</sup>, T. Schoppe<sup>k</sup>, O. Sommerburg<sup>f</sup>, K. Stach-Jablonski<sup>c</sup>, M. Stahl<sup>f</sup>, S. Sutharsan, J. Winiarska-Kiefer, J. Ziegler<sup>b</sup>

Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:

- a) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP) = federführende Fachgesellschaft
- b) Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG)
- c) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)
- d) Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM)
- e) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)
- f) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
- g) Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)
- h) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
- i) Mukoviszidose e.V. (Patientenvertreter)
- j) Mukoviszidose Institut gGmbH (MI)
- k) Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V. (VDBD)
- l) Verband Deutscher Diätassistenten – Deutscher Bundesverband e.V. (VDD)

Die Leitlinie wurde erarbeitet mit Unterstützung der AWMF (PD Dr. Helmut Sitter).

Version 1.0

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Carsten Schwarz  
Klinikum Westbrandenburg GmbH  
Standort Potsdam  
Charlottenstr. 72  
14467 Potsdam  
Email: [carsten.schwarz@hmu-potsdam.de](mailto:carsten.schwarz@hmu-potsdam.de)

Dr. med. Christina Smaczny  
Christiane Herzog CF-Zentrum Frankfurt  
am Main  
Universitätsklinikum Frankfurt am Main  
Theodor-Stern-Kai 7  
60596 Frankfurt  
Email: [smaczny@em.uni-frankfurt.de](mailto:smaczny@em.uni-frankfurt.de)

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	5
2. Definitionen und Pathophysiologie.....	7
2.1. Wie wird CFRD in Abgrenzung zu anderen Diabetes-Formen definiert? .....	7
2.2 Welche Pathophysiologie liegt dem CFRD zugrunde? .....	8
2.3 Kann eine Risikogruppe definiert werden? .....	10
2.4 Treten Spontan-Hypoglykämien ohne Diagnose eines CFRD und ohne Blutzucker-senkende Therapie bei MmCF häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung? .....	11
3. Diagnostik .....	13
3.1 Wie wird die Diagnose CFRD gesichert? .....	14
3.2 Wie wird ein oGTT korrekt durchgeführt? .....	14
3.2.1 Wie häufig sollte ein oGTT als Screening durchgeführt werden? .....	16
3.2.2 Sollte ein oGTT bei bereits gesichertem CFRD durchgeführt werden? .....	16
3.3 Welchen Stellenwert haben HbA1c und Fruktosamin bei der Diagnosestellung CFRD? .....	17
3.4 Welchen Stellenwert hat eine kontinuierliche Glukosemessung (CGM)? .....	17
3.4.1 Welchen Stellenwert hat ein Blutzucker-Tagesprofil bei der CFRD-Diagnose? ....	18
3.5 Welchen Stellenwert haben HOMA-Index, Insulin und C-Peptid in der Erstdiagnostik? .....	19
3.6 Welchen Stellenwert haben HOMA-Index, Insulin und C-Peptid in der Verlaufsdagnostik? .....	19
4. Therapie .....	20
4.1 Wann wird ein CFRD therapiert? .....	20
4.1.1 Wie werden Spontan-Hypoglykämien behandelt? .....	20
4.2 Wie ist der Stellenwert der Insulintherapie? .....	22
4.2.1 Wie ist die Indikation für eine Insulinpumpe/AID-System? .....	24
4.2.2 Wie kann Hypoglykämien unter Therapie vorgebeugt werden? .....	25
4.3 Wie ist der Stellenwert von oralen Antidiabetika? .....	26
4.4 Welchen Stellenwert haben GLP1-Analoga? .....	26
5. Monitoring .....	28
5.1 Wie oft sollten sich Menschen mit CFRD in einer Diabetes-Ambulanz/beim Diabetologen vorstellen? Wie sollte das behandelnde Team zusammengesetzt sein? .....	28
5.2 Welche diagnostischen Verlaufskontrollen sind nötig (Folgeerkrankungen)? .....	28
5.3 Welche zusätzlichen Kontrollen/ Untersuchungen sollten während der Schwangerschaft durchgeführt werden? .....	30
5.4 Welchen Einfluss haben pulmonale Exazerbationen auf die Blutzucker-Kontrolle bei Menschen mit CF? .....	30
6. Einfluss der Modulatortherapie .....	31
6.1 Welchen Einfluss hat die Modulatortherapie auf den Glukosestoffwechsel? .....	31
6.2 Sind diagnostische Modifikationen notwendig? .....	31
6.3 Sind therapeutische Modifikationen notwendig? .....	31

6.4 Wird der CFRD-Verlauf beeinflusst und (wie) ändert sich die Prognose für den CFRD?	32
7. Ernährungstherapie	34
7.1 Welche Ziele verfolgt die Ernährungstherapie bei CFRD (ernährungstherapeutische Behandlung von Menschen mit CFRD mit und ohne CFTR-Modulatortherapie)	34
7.2 Wie hoch ist der Energiebedarf bei Menschen mit CFRD?	35
7.3 Welche Empfehlungen bestehen bzgl. Makronährstoffen (Zufuhr und Qualität)?	36
7.3.1 Fett	36
7.3.2 Eiweiß	37
7.3.3 Kohlenhydrate	38
7.4 Welche Empfehlungen gelten bzgl. Mikronährstoffen?	40
7.4.1 Fettlösliche Vitamine	40
7.4.2 NaCl	41
7.4.3 Zink, Selen, essenzielle Fettsäuren	41
7.5. Alkohol	42
7.6. Was ist bei nächtlicher Ernährung über PEG zu beachten?	43
7.7 Nieren- und Leberinsuffizienz	44
8. Komplikationen, Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen, Komorbiditäten	48
8.1 Welche Komplikationen können auftreten?	48
8.1.1 Mikroangiopathische Komplikationen	49
8.1.2 Makroangiopathische Komplikationen	51
8.2 Welche CF-spezifischen Komplikationen können auftreten?	52
8.3 Welchen Einfluss haben pulmonale Exazerbationen auf die BZ-Kontrolle bei MmCF?	53
9. Diabetes bei transplantierten Patienten	55
9.1 Wie wird der New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) definiert?	55
9.2 Welche Pathophysiologie liegt dem NODAT zugrunde?	55
9.3 Wie häufig manifestiert sich ein NODAT?	56
9.4 Zu welchem Zeitpunkt und wie soll nach einer Organtransplantation nach einem NODAT gescreent werden?	56
9.5 Wie soll der NODAT behandelt werden?	57
9.6 Welche Bedeutung hat ein präexistenter CFRD (oder T1DM) auf die Transplantation?	57
9.7 Welche Rolle spielt die Pankreas-TX bei MmCF?	58
10. Diabetes und Schwangerschaft	59
10.1 Welche Risikofaktoren für das Auftreten eines Gestationsdiabetes (GDM) sind bei CF-Schwangeren bekannt?	59
10.2 Wann, wie und bei wem (Gynäkologie, CF-Ambulanz) sollen Schwangere ohne CFRD auf therapiebedürftigen Diabetes gescreent werden?	59
10.3 Welche Auswirkungen hat ein vorbestehender CFRD auf den Verlauf der Schwangerschaft?	60

10.4 Wie häufig und welche Kontrollen durch das CF-Zentrum sind während der Schwangerschaft erforderlich und wie häufig soll sich eine CF-Schwangere beim Gynäkologen vorstellen? .....	60
10.5. Gibt es bei Schwangeren mit CFRD Unterschiede im therapeutischen Procedere zu Frauen mit CFRD, die nicht schwanger sind? .....	60
10.6 Wie soll die CFRD/GDM-Therapie während der Schwangerschaft überwacht werden? .....	61
10.7 Welche Gewichtszunahme ist zu erwarten/anzustreben? .....	61
10.8. Ist die Infektanfälligkeit (Häufigkeit der Infekte) bei CFRD und GDM erhöht? .....	62
10.9 Welche Auswirkungen auf den Embryo bzw. Feten sind zu erwarten? .....	63
10.9.1 Ist mit erhöhter Abort-Rate zu rechnen? .....	63
10.9.2 Ist mit häufigeren Fehlbildungen zu rechnen? .....	63
10.9.3 Sind Organkomplikationen beim Kind zu erwarten? .....	63
10.10 Sind Auswirkungen auf die Geburtsart zu erwarten? .....	64
10.11 Sollte die Entbindung am Standort des CF-Zentrums stattfinden? .....	65
10.12 Gibt es Besonderheiten bezüglich Stillen? .....	65
10.13 Welche Besonderheiten sind bei der Schulung und Ernährungstherapie zu beachten? .....	66
11. Diabetes und Steroidtherapie .....	67
11.1 Welche pathophysiologischen Mechanismen liegen dem Glukokortikoid-induzierten Diabetes zugrunde? .....	67
11.2 Gibt es bevorzugte Therapieansätze für den Glukokortikoid-induzierten Diabetes bei CF? .....	67
11.3 Welchen Einfluss hat eine Glukokortikoid-induzierte Nebennierenrinden-Insuffizienz auf die BZ-Werte bei Menschen mit CF? .....	69
11.3.1 Wie soll die CFRD-Therapie bei akuter Nebennieren-Krise (Addison-Krise) bei Menschen mit CF erfolgen? .....	69
12. Schulung .....	71
12.1 Wie sollte das interprofessionelle Schulungsteam zusammengesetzt sein? .....	71
12.2 Welche Schulungsinhalte sollten bereits im Stadium des Prädiabetes (INDET, IFG, IGT) vermittelt werden? .....	72
12.3 Welche Schulungsinhalte sollten bei CFRD-Manifestation vermittelt werden? .....	73
12.4 Welche Empfehlungen sollten im Hinblick auf Prophylaxe und Behandlung von (Spontan-)Hypoglykämien im Rahmen der Schulung vermittelt werden? .....	75
12.5 Wann sind Nachschulungen erforderlich? .....	76
12.6 Welche Schulungsprogramme sind bei CFRD empfehlenswert? .....	76
12.7 Welche begleitenden psychosozialen Maßnahmen sind bei Vorliegen eines CFRD zu empfehlen? .....	77
Abkürzungen .....	79
Literatur .....	81

# 1. Einleitung

## Hintergrund

Die Mukoviszidose oder cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Multiorganerkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird und der eine Dysfunktion oder das Fehlen des epithelialen Ionenkanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) zugrunde liegt. Mit der steigenden Lebenserwartung von Menschen mit CF gewinnen nicht-pulmonale Komplikationen zunehmend an Bedeutung. Eine der häufigsten und klinisch relevantesten Komplikationen ist der CF-assoziierte Diabetes (CFRD, Cystic Fibrosis Related Diabetes). Es handelt sich hierbei um eine eigenständige Diabetesform, die weder dem Typ-1- noch dem Typ-2-Diabetes mellitus (DM) vollständig zuzuordnen ist. Die Pathogenese des CFRD ist multifaktoriell und umfasst eine fortschreitende Zerstörung des Pankreas, Insulinmangel, Insulinresistenz während metabolischer Stresssituationen (z.B. Infekte, Steroidtherapie) sowie eine gestörte Inkretin-Sekretion.

## Gründe für die Themenwahl

Laut Deutschem Mukoviszidose Register (1) ist der CFRD eine hochprävalente Komplikation; die Erkrankungshäufigkeit steigt mit dem Alter kontinuierlich an und betrifft über 30% der erwachsenen Menschen mit Mukoviszidose (MmCF). Etwa die Hälfte der 50-Jährigen haben einen CFRD. CFRD hat einen erheblichen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Grunderkrankung. Ein unzureichend eingestellter CFRD ist mit einem beschleunigten Abfall der Lungenfunktion (Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FEV<sub>1</sub>), einem erhöhten Risiko für pulmonale Exazerbationen, einer Verschlechterung des Ernährungsstatus sowie einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Die frühzeitige Diagnose und eine optimale Therapie des CFRD sind daher entscheidend für die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität der Betroffenen.

## Zielorientierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie soll zur weiteren Optimierung der Versorgung von MmCF beitragen, d.h. Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose durch frühzeitige Diagnose, Prävention von Komplikationen und eine individualisierte, effektive Therapie des CFRD bei einem möglichst praktikablen Therapieregime. Dies soll durch eine Standardisierung des Screenings, der Diagnostik und der Behandlungspfade sowie durch die Sicherung von Qualitätskriterien in der Betreuung des CFRD erreicht werden.

## Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich zunächst an die behandelnden Ärzte und Ärztinnen (v.a. der Fachbereiche Diabetologie, Endokrinologie, Pneumologie, Pädiatrie, Innere Medizin) und an alle weiteren für die Mukoviszidose relevanten Behandlergruppen. Weiterhin richtet sich die Leitlinie zur Information an die Fachbereiche Ernährungsberatung, Diabetesberatung, Pflegekräfte und psychosoziale Kräfte, sowie MmCF und ihre Angehörigen. Auch Kostenträger und Fachberufe im Gesundheitswesen werden angesprochen.

## Patienten- und Patientinnen-Zielgruppe

Zielgruppe der Leitlinie sind MmCF aller Altersstufen und geschlechtsunabhängig und besonders diejenigen, bei denen ein Screening auf CFRD indiziert ist, sowie solche MmCF, bei denen die Diagnose eines CFRD gestellt wurde oder ein Prä-CFRD vorliegt. Die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten wie auch für den stationären Bereich.

## Abgrenzung zu anderen Mukoviszidose-Leitlinien

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine S2K-Leitlinie, sie widmet sich spezifisch der endokrinen Komplikation CFRD. Sie ist klar abgegrenzt und es gibt keine Überschneidung zu den vorliegenden Mukoviszidose-Leitlinien: Die Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose (AWMF 026-023) (2) behandelt die Primärdiagnose der Grunderkrankung Mukoviszidose. Die Leitlinie zur Lungenerkrankung bei Mukoviszidose (AWMF 026-022) (3) thematisiert die pulmonale Manifestation und deren Behandlung.

### **Abgrenzung zu Modulatortherapie-Leitlinie**

CFTR-Modulatoren sind neue Therapien, die am CF-Basisdefekt angreifen. Es mehren sich Hinweise, dass CFTR-Modulatoren einen Einfluss auf den Glukosemetabolismus und die Inzidenz des CFRD haben könnten (4–6). In der vorliegenden Leitlinie wird der CFRD in seiner gesamten Bandbreite thematisiert – der Einfluss von Modulatortherapien wird dort berücksichtigt, wo bereits ausreichende Evidenz für eine Empfehlung vorliegt. Da sich die Evidenzlage zu diesem Thema jedoch dynamisch entwickelt, wird dieses Thema parallel im angemeldeten Leitlinienprojekt 020-026 „CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose - Living Guideline“ (7) bearbeitet und bei Bedarf in zukünftigen Aktualisierungen dieser Leitlinie vertieft.

## 2. Definitionen und Pathophysiologie

### 2.1. Wie wird CFRD in Abgrenzung zu anderen Diabetes-Formen definiert?

Der CFRD ist eine häufige Komorbidität bei CF. Er ist eine eigenständige Form des DM, die bei MmCF auftreten kann und sich aufgrund der Pathophysiologie von anderen DM-Formen unterscheidet. Die Amerikanische Diabetesassoziation (ADA) ordnet ihn den sogenannten "spezifischen Diabetestypen anderen Ursprungs" und innerhalb dieser Kategorie dem "Diabetes im Zusammenhang mit Erkrankungen des exokrinen Pankreas" zu. In ähnlicher Weise stuft die Weltgesundheitsorganisation WHO den CFRD in die Gruppe der "anderen spezifischen Diabetesformen" und darin den Erkrankungen des exokrinen Pankreas ein. Der CFRD weist pathophysiologische Merkmale sowohl des Typ 1 DM (T1DM) als auch des Typ 2 DM (T2DM) auf, unterscheidet sich aber von beiden in Ursache, Verlauf und Therapieansätzen. Es muss betont werden, dass der CFRD aufgrund seiner komplexen, dynamischen Pathophysiologie (siehe Kapitel 2.2) mit in- und extrinsischen Faktoren nicht allein als pankreopriver Diabetes bezeichnet werden kann. Der Begriff CFRD schließt auch pathophysiologische Mechanismen ein, die außerhalb des Pankreas liegen, und weist damit zugleich auf eine Vielzahl möglicher personalisierter Therapieansätze hin.

Das gleichzeitige Vorhandensein eines CFRD und anderer Diabetesformen bei MmCF ist ebenso möglich:

1. **T1DM:** Dem Typ-1-Diabetes liegt eine autoimmunvermittelte Zerstörung der B-Zellen zugrunde, die in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt. Es gibt Fälle, bei denen ein klassischer T1DM bei MmCF auftritt. Vor der Ära des Neugeborenen-Screenings gab es Kinder, bei denen zuerst der T1DM manifest war und erst später die CF diagnostiziert wurde. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein eines T1DM die Wahrscheinlichkeit für einen CFRD erhöht und umgekehrt.
2. **T2DM:** Der Typ-2-Diabetes ist durch ein nicht-autoimmunvermitteltes relatives Insulindefizit und eine Insulinresistenz gekennzeichnet, häufig vor dem Hintergrund eines metabolischen Syndroms. Vor allem bei MmCF und Mutationen mit CFTR-Restfunktion, exokriner Pankreas-Suffizienz und Adipositas, insbesondere mit abdominal betonten Fetteinlagerungen, kann ein T2DM manifest werden.
3. **Spezifische Diabetestypen anderen Ursprungs:** Dazu zählen unter anderem monogene Diabetes-Syndrome, Diabetes im Zusammenhang von Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Diabetes bei endokrinen Erkrankungen, infektiös bedingter Diabetes, Medikamenten- oder chemisch induzierter DM und der Post-Transplantation (TX)-DM (New Onset Diabetes After TX, NODAT). Die genauen Definitionen und Klassifikationskriterien können der jährlich aktualisierten Leitlinie der ADA(8) entnommen werden. Nachfolgend wird aufgrund der Relevanz für die vorliegende Leitlinie nur noch die Definition des NODAT wiedergegeben:
  - **NODAT:** Als Post-TX-Diabetes wird jeder DM unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens nach einer Organtransplantation bezeichnet, um seine Bedeutung als signifikanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und chronisches Nierenversagen im Kontext von Organtransplantationen zu betonen. MmCF haben nach einer Tx doppelt so häufig einen NODAT (siehe Kapitel 9).
4. **Gestationsdiabetes:** Ein Gestationsdiabetes wird im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester diagnostiziert, wenn vor der Schwangerschaft nicht eindeutig ein DM erkennbar war. Andere Diabetestypen, die während der Schwangerschaft bestehen oder neu diagnostiziert werden, werden als Diabetes in der Schwangerschaft bezeichnet. Bei Schwangeren mit CF kann es ohne vorbestehende beeinträchtigte Glukosetoleranz oder diabetische Stoffwechsellaage zu einem Gestationsdiabetes kommen (siehe Kapitel 10).

## 2.2 Welche Pathophysiologie liegt dem CFRD zugrunde?

Die Entstehung des CFRD ist noch nicht in allen Einzelheiten verstanden. Allerdings gibt es immer mehr Daten, die belegen, dass sich die Pathogenese und der Verlauf des CFRD erheblich von anderen Diabetes-Formen unterscheiden.

Komplexe Prozesse, die zu einer verminderten Insulinsekretion in Verbindung mit einer variablen Insulinresistenz führen, gelten als die Hauptursache für die Pathophysiologie des CFRD.

Es wird angenommen, dass strukturelle Veränderungen des Pankreas mit Funktionsverlust der Inselzellen, eine möglicherweise primär defekte CFTR-assoziierte Insulinexozytose in Beta-Zellen und eine durch Malabsorption und enterale Motilitätsstörung veränderte enteroinsulinäre Achse mit verminderter Inkretinsekretion, die Insulinausschüttung verringern (9). Zunehmende Evidenz gibt es außerdem für die Theorie, dass CFTR in Alpha-Zellen eine inadäquate Glukagonregulation mit Hyperglykämie-Neigung verursachen könnte (10) (11). Die Manifestation des CFRD ist zudem von genetischen Faktoren abhängig. MmCF mit zwei Minimalfunktions-Mutationen sind häufiger pankreasinsuffizient und erkranken deutlich häufiger an CFRD. Es sind außerdem andere Nicht-CFTR-Modifikatorgene bekannt, die den individuellen Manifestationszeitpunkt beeinflussen (9). Schließlich beeinflussen chronische Infektionen mit Lungenfunktionsverlust und eine variable Insulinresistenz die Manifestation und den Verlauf des CFRD (12).

Die komplexe Ätiologie wird gut zusammengefasst bei (13) mit Untergang der Acini, entzündlicher Umgebungsreaktion, verminderter Makrophagen-Funktion in den Inselzellen, und daraus resultierender Beta-Zell-Fehlfunktion mit verspäteter Insulin-Freisetzung in der Frühphase nach Nahrungsaufnahme. Nachfolgend werden die aktuellen Erkenntnisse zur Pathogenese dargestellt.

### Entzündliche Prozesse der Inselzellen

Eine wichtige Rolle spielen die entzündlichen Prozesse, die im Rahmen der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) entstehen und bei betroffenen MmCF in unterschiedlichen Stadien anzutreffen sind (12). Dafür spricht, dass zwischen dem Auftreten einer EPI bei MmCF und dem CFRD ein starker Zusammenhang besteht (14). Als Folge einer verminderten Chlorid- und Bikarbonatsekretion ist das Pankreassekret zu trocken und weist einen niedrigeren pH auf. Dies führt zur Mukusobstruktion mit Retention von Pankreasenzymen, Autodigestion, periazinärem entzündlichem Ödem mit fortschreitender Atrophie und Fibrose der Azini. Histologisch zeigt sich eine chronische Entzündung mit zunehmender fettiger Infiltration des Pankreasgewebes mit Verlust der exokrinen Drüsenstruktur und teilweiser Bildung von Zysten, was der Erkrankung den Namen Cystische Fibrose gegeben hat. Es wird postuliert, dass diese Vorgänge aus Entzündung und Remodeling eine Immuninfiltration benachbarter Inselzellen mit erhöhter Expression von Zytokinen wie IL-6, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , und CXCL10 zur Folge haben (12). Diese könnte auch durch die CFTR-assoziierte dysregulierte Immunantwort mit exzessiver Zytokinproduktion in verschiedenen Immunzellen begünstigt sein (13). Die Schädigung der Beta-Zellen erklärt allerdings nicht das Ausmaß des Insulinmangels (15) (16). Vielmehr scheint ein entscheidender Faktor der Verlust von Beta-Zellen in Kombination mit mikrostrukturellen Veränderungen der Pankreasinseln zu sein. Makrophagen nehmen bei der Entwicklung und Reparatur der Pankreasinseln eine wichtige Rolle ein und haben Einfluss auf die Beta-Zell-Proliferation und die Angiogenese. CFTR-bedingte Veränderungen der Makrophagenaktivität werden als wichtiger Grund für die Unterschiede im Aufbau der Pankreasinseln bei MmCF im Vergleich zu Gesunden angesehen (13). Diese Unterschiede zeigen sich in einer veränderten Mikrovaskularisation, den autonomen Nervenfasern, einer im Kindesalter verstärkten, im Erwachsenenalter verminderten Aktivität der Makrophagen innerhalb der Inselzellen, einer verstärkten T-Zell-Infiltration sowie einer Amyloid-Deposition. Insgesamt lässt sich ableiten, dass der CFRD eine sogenannte Erkrankung des Mikromilieus der Pankreasinseln mit gestörter Signalgebung ist (17).



## **Einfluss des CFTR-Proteins in Inselzellen**

Der CFTR-Kanal selbst spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung des CFRD. CFTR ist in Beta-Zellen nachweisbar, seine Funktion dort jedoch nicht abschließend geklärt. CFTR ist nur in einem Teil der Beta-Zellen aktiv. Das Ausmaß der CFTR-Expression in Beta-Zellen schwankt je nach Nachweisteknik und Arbeitsgruppe zwischen 3-30% und ist somit heute noch nicht eindeutig zu beurteilen. Funktionelle Studien sind ebenso widersprüchlich, im Tierversuch und an einzelnen menschlichen CF-F508del-Zellen wurde eine Rolle der Beta-Zellen bei der Membran-Depolarisation und Exozytose der Insulin-Granula nachgewiesen. Zunehmende Evidenz gibt es zudem für die Theorien, dass die CFTR-Expression in Beta-Zellen fluktuiert und dass es Subpopulationen von Beta-Zellen gibt, die CFTR in unterschiedlicher Menge exprimieren (16).

Als Resultat zeigt sich eine beeinträchtigte Beta-Zell-Sekretionskapazität mit defekter Frühphasen-Insulin-Sekretion mit erhöhtem 1h-oGTT (oraler Glukose-Toleranztest) (18). Dieser Defekt in der schnellen Insulin-Freisetzung besteht auch bei normaler Glukosetoleranz (19).

Die Expression von CFTR ist in Alpha-Zellen höher als in Beta-Zellen. Allerdings ist dieser Befund derzeit schwer zu interpretieren, auch in Bezug auf eine höhere Glukagon-Freisetzung bei MmCF und CFRD (16). Mittels humaner und Mäuse-Zellkulturen konnten zwei Arbeitsgruppen zeigen, dass CFTR als negativer Regulator der Glukagonsekretion in Alpha-Zellen wirkt und eine CFTR-Dysfunktion mit erhöhten Glukagonspiegeln einhergehen kann (10,11). Eine initial erhöhte Glukagonsekretion beim oGTT korreliert bei MmCF mit einer verminderten Glukosetoleranz, so dass die erhöhte Glukose wohl zum Teil auf eine gestörte Glukagonregulation zurückzuführen ist. Weitere Studien weisen auf eine erhöhte Glukagon-induzierte hepatische Glukoneogenese hin. Andererseits gibt es Hinweise, dass die zunächst erhöhte Glukagonsekretion mit Hyperglykämie-Neigung in der frühen Phase nach einer Glukosebelastung bei MmCF von einer verminderten Glukagonsekretion in der späten Phase gefolgt wird, aus der dann eine erhöhte Hypoglykämie-Neigung resultiert. Eine schlüssige Erklärung hierfür gibt es bisher nicht (16).

## **Insulinresistenz**

Zusätzlich kann es beim CFRD auch zu einer erhöhten Insulinresistenz, definiert als eine verminderte Insulinantwort in den Zielorganen (Muskel, Leber, Fettgewebe), kommen. Diese ist aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren und begünstigender Einflüsse, häufiger mit einer Schädigung der Leber assoziiert. Die Insulinresistenz korreliert mit dem oGTT-Ergebnis bei schlechter Korrelation mit dem HOMA-Index, der bei T2DM verwendet wird. In der Kombination mit der verzögerten Insulinfreisetzung ist eine zunehmende Insulinresistenz ein wichtiger Risikofaktor für die Manifestation des CFRD. Die Insulinresistenz kann durch mehrere Faktoren verursacht werden: eine chronische Erhöhung proinflammatorischer Zytokine, akute oder chronische Entzündungen im Zusammenhang mit pulmonalen Exazerbationen, eine kalorienreiche Ernährung, die zu Lipoglukotoxizität führt, die Neigung zur Ansammlung von Bauchfett auch bei normalem Body-Mass-Index (BMI), Medikamente (z. B. Glukokortikoide) und ein sitzender Lebensstil (20). Aus den oben genannten Faktoren lässt sich ableiten, dass die Insulinresistenz beim CFRD eine höhere intraindividuelle Variabilität aufweist als die Insulinsekretion.

## **Enteroinsulinäre Achse**

Eine gestörte enteroinsulinäre Achse mit verminderter Inkretinsekretion und -antwort scheint ebenfalls zur Entstehung des CFRD beizutragen. So haben MmCF mit und ohne CFRD eine verminderte GLP-1-Antwort auf orale Glukose. Während die GLP-1 (Glukagon-like peptide-1) - Expression bei CFRD normal ist, ist die Expression des GLP-1-Rezeptors in Beta-Zellen bei CFRD reduziert (21). Eine Infusion mit GLP-1 konnte die Insulinsekretion bei MmCF und Glukoseintoleranz und EPI steigern (22). Als Ursache wird die EPI mit Malabsorption postuliert. Bei MmCF mit EPI und fettreicher Mahlzeit ohne Pankreasenzym-Ersatztherapie (PERT) konnte eine beschleunigte Magenentleerung nachgewiesen werden, die mit einer verminderten Sekretion der Inkretine GLP-1 und GIP (Glucose-Dependent Insulinotropic

Polypeptide) assoziiert war. Die PERT verbesserte die Inkretinantwort und den glykämischen Status (23,24).

### **Overlap zu T1DM und T2DM**

MmCF können gleichzeitig an einem T1DM oder an einem T2DM erkranken. Es gibt außerdem MmCF, bei denen ein T1DM oder T2DM manifest wird, ohne dass sie an einem CFRD erkrankt sind. Ein Overlap des CFRD zum T1DM und zum T2DM wird ebenfalls diskutiert. Auch wenn der CFRD keine primär autoimmunvermittelte Erkrankung ist, können bei einer kleinen Gruppe von MmCF (0,8 % bis 8,5 %) Autoantikörper gegen insulinproduzierende Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse nachgewiesen werden, wie Autoantikörper gegen Beta-Zell-Antigene wie Glutaminsäure-Decarboxylase, Insulin oder Protein-Tyrosinphosphatase, die auch bei Menschen mit T1DM vorkommen können (25,26). Diese Antikörper sind zum Teil mit bakteriellen Infektionen der Atemwege assoziiert und steigen mit zunehmendem Lebensalter und Krankheitsschweregrad an (27,28). Mittels Zwillings- und Geschwisterstudien konnten modifizierende Gene für den CFRD nachgewiesen werden. Eine positive Familiengeschichte für T2DM erhöht das Risiko für die Manifestation eines CFRD, hier wurden verschiedene modifizierende Genloki ermittelt, die das Risiko für einen T2DM erhöhen (29,30). Andere modifizierende Genloki sind T2DM-unabhängig und weisen auf eine Disposition zu vermehrtem oxidativen Stress, Inflammation und Apoptose hin (31).

#### **Statement**

Die Pathophysiologie des CFRD ist multifaktoriell und führt zu einer Kombination aus Insulinmangel, verzögerter Insulinsekretion und erhöhter Insulinresistenz. Sie unterscheidet sich grundlegend von anderen Formen des DM. Es finden sich Überlappungen zu anderen Diabetesformen, aber auch Pathomechanismen, die nur für den CFRD relevant sind.

Konsensstärke 100%

### **2.3 Kann eine Risikogruppe definiert werden?**

Der wichtigste Risikofaktor für einen manifesten CFRD ist das Alter. Bei Kindern unter 10 Jahren ist die Inzidenz sehr gering, so dass das regelmäßige Screening in den meisten CF-Zentren mit ca. 10 Jahren begonnen wird. Allerdings sind bei sehr subtiler Diagnostik schon vorher Veränderungen des Glukose-Stoffwechsels zu erkennen (siehe Kapitel 2.4). Ein manifester CFRD im jungen Kindesalter ist im Einzelfall beschrieben, aber selten (1). Meist handelt es sich dann um einen T1DM. Der CFRD bleibt im jüngeren Alter jedoch eine wichtige Differenzialdiagnose bei z.B. nicht erklärbarer Gedeihstörung und/oder Verschlechterung der Lungenfunktion.

Ein wichtiger Risikofaktor ist die EPI. 96% der Menschen mit CFRD haben einen PI-Status (32). Dies korreliert auch mit dem Befund, dass Minimalfunktions-Mutationen häufiger mit einer PI und mit einem höheren CFRD-Risiko einhergehen als Mutationen mit Restfunktion (32).

Eine vorbestehende relevante Leberfunktionsstörung (Fibrose bzw. Zirrhose) stellt ebenfalls einen CFRD-Risikofaktor dar (32).

Als iatrogene Mitursache ist eine systemische Steroidtherapie anzuführen, wobei bei kurzfristiger Therapie z.B. im Rahmen einer ABPA oder durch Steroid-Stoßtherapie das CFRD-Risiko geringer ist.

Risiko bei Transplantation: siehe Kapitel 9

### Statement

Exokrine Pankreasinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Alter und Steroidtherapie sind Risikofaktoren für die Entwicklung eines CFRD.

Konsensstärke 100%

## **2.4 Treten Spontan-Hypoglykämien ohne Diagnose eines CFRD und ohne Blutzuckersenkende Therapie bei MmCF häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung?**

Hypoglykämien treten bei MmCF mit und ohne CFRD häufig auf. Es handelt sich dabei in der Regel um postprandiale Hypoglykämien, die im Zusammenhang mit der verzögerten und dysregulierten Insulinsekretion stehen, oder um Nüchtern- bzw. Fasten-Hypoglykämien, denen häufiger eine Malnutrition oder erhöhter Energiebedarf zugrunde liegt (33,34).

Die Häufigkeit postprandialer Hypoglykämien nach oGTT bei MmCF wird in einem systematischen Review mit 7-69% angegeben (35), was auf unterschiedliche Definitionen der Hypoglykämie und eine unterschiedlich langen Dauer des oGTT in den zugrunde gelegten Studien zurückzuführen ist. Postprandiale Hypoglykämien treten meist 2 bis 3 Stunden nach einer Mahlzeit und insbesondere beim auf drei Stunden verlängerten oGTT auf (36). Mahlzeiten mit größeren Mengen schnell resorbierbarer Kohlenhydrate sowie die Durchführung eines oGTT erhöhen das Risiko einer Spontan-Hypoglykämie. Dies lässt sich mittels kontinuierlichen Glukose-Monitorings (CGM) gut nachweisen (37). Die Hypoglykämie-Detektionsrate mittels CGM in einer Studie mit 45 Kindern mit CF war höher als mittels oGTT, wobei unklar ist, ob hier auch Nüchtern-Hypoglykämien erfasst wurden (33). Eine verzögerte Insulinfreisetzung und kompensatorische Hyperinsulinämie werden als ursächlich für postprandiale Hypoglykämien angenommen (38). In einer Studie, in der MmCF mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, fanden sich bei MmCF ein höheres HbA1c, eine höhere und spätere gemessene Spitzenglukose, spätere Insulinspitzenwerte und im CGM eine höhere Glukosevariabilität. MmCF mit Hypoglykämien wiesen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen mit Hypoglykämien eine eingeschränkte Glukagon-Gegenregulation auf (39,40). Im Gegensatz dazu konnte in zwei Studien mit Vergleich zwischen MmCF mit und ohne Hypoglykämie nach einer Mahlzeit kein Unterschied in der Glukagonregulation gefunden werden. Möglich ist, dass die gestörte Glukagon-Gegenregulation bei MmCF nur im Falle einer Hypoglykämie relevant ist, da sich die Glukagonausschüttung in der Normoglykämie nicht unterschied (36,36,41). Bei einem Teil der MmCF gehen den reaktiven Hypoglykämien deutlich erhöhte BZ-Spiegel bzw. Hyperglykämien voraus (33). Hierbei sind die Übergänge zum Prädiabetes und CFRD fließend. Ein oGTT mit Hyperglykämie im 1h-Wert und Hypoglykämie nach 2 Stunden gilt als ein mögliches Frühzeichen eines CFRD.

Nüchtern- oder Fasten-Hypoglykämien deuten auf eine Einschränkung der Kompensationsmechanismen hin. Bei einigen MmCF ohne CFRD-Diagnose treten Hypoglykämien auch unabhängig vom oGTT-Ergebnis auf und ohne Auffälligkeiten im Glukagon-Stoffwechsel. Von solchen Hypoglykämien sind häufig unterernährte MmCF mit geringeren Glykogenreserven, sowie MmCF mit schwerer Lebererkrankung und hepatischer Insuffizienz aufgrund einer unzureichenden hepatischen Glykogenolyse und Gluconeogenese betroffen (34). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei einigen MmCF ohne CFRD, aber mit Malnutrition, die basalen Insulin- und C-Peptid-Spiegel nicht adäquat gesenkt waren (42). Bei jüngeren, sehr schlanken Kindern sind am ehesten geringere Glykogenreserven ursächlich für spontane Hypoglykämien (35), eine Studie konnte eine Häufung bei weiblichen MmCF nachweisen (33). Weitere Faktoren für Hypoglykämien bei MmCF ohne Diabetes sind eine intermittierende Steroidtherapie, sowie ein erhöhter Nährstoffbedarf bei akuten Infektionen (43).

Zusammengefasst sind Hypoglykämien ohne glukosesenkende Therapie bei MmCF häufig. Spontan-Hypoglykämien bei CF weisen nicht zwangsläufig auf einen Prädiabetes oder nicht diagnostizierten CFRD hin. Vielmehr muss differenziert werden, ob die Betroffenen

postprandiale oder Nüchtern-Hypoglykämien erleben, da mit beiden ein unterschiedliches Risikoprofil einhergeht. In den Studien, die bei MmCF mit Hypoglykämie im oGTT eine unveränderte oder sogar günstigere Prognose hinsichtlich der Entwicklung eines CFRD nachgewiesen haben, wurde keine Unterscheidung hinsichtlich des Spitzen-Glukosewerts im oGTT vorgenommen und somit nicht zwischen den beiden Entitäten unterschieden (44,45). Bislang liegen keine Studien mit dieser Fragestellung vor, die eine solche Differenzierung vorgenommen haben, so dass letztlich keine klare Aussage zur langfristigen Prognose von MmCF, die Hypoglykämien ohne glukosesenkende Therapie haben, möglich ist.

Es liegen nur wenig Daten vor, die die Hypoglykämie-Neigung gesunder Kontrollen mit der von MmCF vergleichen. Eine Arbeitsgruppe fand keinen signifikanten Unterschied, wenn die Probanden mit CF nach Glukosetoleranz stratifiziert wurden (46). Als zugrundeliegende Störung der postprandialen Hypoglykämien bei MmCF wird eine dysregulierte Insulinsekretion diskutiert. Da diese mit einer gestörten Glukosetoleranz assoziiert ist, lässt dies darauf schließen, dass die Hypoglykämie-Neigung bei MmCF größer sein könnte als in der Allgemeinbevölkerung. Auch hierzu fehlen ausreichende Daten.

#### **Statement**

Spontan-Hypoglykämien sind bei CF häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. MmCF können Fasten-Hypoglykämien und postprandiale Hypoglykämien erleben.

Spontan-Hypoglykämien allein sind keine eindeutigen Prädiktoren für einen CFRD.

#### **Empfehlung**

Beim Auftreten spontaner Hypoglykämien bei MmCF sollte mittels oGTT und/oder einer CGM geklärt werden, ob es sich um postprandiale oder um Fasten-Hypoglykämien handelt.

Konsensstärke 100%

### 3. Diagnostik

Die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation WHO zur DM-Diagnose sind „symptomatische Hyperglykämie, erhöhte Nüchtern-BZ-Werte, eindeutig erhöhte BZ-Werte bei zufälligen Messungen, erhöhte BZ-Werte nach 120 min beim oGTT und abnormal hohes HbA1c“.

Bei MmCF können die Glukosestoffwechsel-Werte im zeitlichen Verlauf variieren. Deswegen ist es möglich, dass eine DM-Behandlung eventuell nur intermittierend notwendig ist. Insbesondere kann dies in den ersten Jahren nach Diagnosestellung oder im Rahmen von Sondersituationen wie z.B. bei Exazerbationen (siehe Kapitel 8), nach Organtransplantation (siehe Kapitel 9) und im Rahmen von Schwangerschaften (siehe Kapitel 10) der Fall sein.

Infektionen, eine systemische Steroidtherapie, das Ausmaß der körperlichen Aktivität oder eine Modulatortherapie (siehe Kapitel 6) können zur Veränderung des Insulinbedarfs führen. Ein CFRD kann ggf. in eine langanhaltende Teil- oder Totalremission gehen. Ergebnisse der Screening-Diagnostik und Indikation zur Wiederholung der Tests müssen solche Faktoren berücksichtigen.

Prinzipiell sollte die Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen.

	Nüchtern-Plasmaglukose		2h-Plasmaglukose		Kommentar
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l	
<b>Normale Glukosetoleranz (NGT)</b>	<100	<5,6	<140	<7,8	Alle Glukosewerte <140mg/dl / <7,8mmol/l
<b>Anormale Glukosetoleranz (AGT)</b>	<100	<5,6	<140	<7,8	1h-Wert ≥140mg/dl / ≥7,8mmol/l
<b>Gestörte Nüchternglukose (IFG, impaired fasting glucose)</b>	100-126	5,6-7	<140	<7,8	Alle Glukosewerte <140mg/dl / <7,8mmol/l
<b>Ungeklärte Glykämie (INDET, indeterminate glycemia)</b>	<100	<5,6	<140	<7,8	1h-Wert ≥200mg/dl / ≥11,1mmol/l
<b>Gestörte Glukosetoleranz (IGT)</b>	<100	<5,6	140-199	7,8-11	
<b>CFRD ohne Nüchtern-Hyperglykämie (CFRD-FH-)</b>	<126	<7	≥200	≥11,1	CFRD
<b>CFRD mit Nüchtern-Hyperglykämie (CFRD-FH+)</b>	≥126	≥7	≥200	≥11,1	

Tabelle 1: Glukosetoleranz-Kategorien bei CF (1 Modifiziert nach (47))

#### Empfehlung

MmCF sollen aufgrund der oGTT-Ergebnisse den Gruppen NGT, AGT, IFG, INDET, IGT, CFRD mit und ohne Nüchtern-Hyperglykämie zugeordnet werden.

Konsensstärke 100%

### 3.1 Wie wird die Diagnose CFRD gesichert?

Der oGTT ist nach wie vor der aktuelle Goldstandard zur Diagnosestellung des CFRD. Andere Untersuchungsmethoden können teils begleitend verwendet werden (siehe Tabelle 2).

Methode	Vorteile	Nachteile	Kommentar
<b>oGTT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>standardisiertes Protokoll</li> <li>nicht beeinflusst durch Ernährung oder Aktivität</li> <li>Verbindungen zu historischen Langzeitergebnissen bekannt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acht Stunden Fasten sind erforderlich</li> <li>zeitaufwändig</li> <li>Schwankung zwischen normalem, gestörtem und diabetischem oGTT-Ergebnis mit klinischem Status</li> <li>erfordert serielle Blutentnahme zur Unterstützung der Diagnose, bzw. Nüchtern-Glukose oder HbA1c (CGM ungeeignet)</li> </ul>	Goldstandard
<b>CGM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>erkennt subtile Glukoseanomalien</li> <li>erkennt eine postprandiale Hyperglykämie</li> <li>korreliert gut mit dem im oGTT gemessenen BZ</li> <li>erfordert kein Fasten</li> <li>misst den BZ-Spiegel den ganzen Tag über bei normaler Aktivität und Nahrungsaufnahme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>misst interstitielle Flüssigkeit und nicht Kapillarblutglukose</li> <li>zeitaufwändig; z.T. Rücksendung von Lesegeräten erforderlich</li> <li>kann mit dem klinischen Status schwanken</li> <li>hohe Kosten für Sensoren und Ausrüstung</li> <li>Fehlen von klinisch validierten Grenzwerten für den Beginn der Behandlung</li> </ul>	erlaubt nicht den Ausschluss eines CFRD bei auffälligem oGTT
<b>Nüchtern-Glukose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>einzelne Blutprobe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nüchtern-Hyperglykämie bei vielen Erwachsenen mit CFRD nicht vorhanden</li> </ul>	
<b>HbA1c</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>einzelne Blutprobe</li> <li>ein erhöhter HbA1c-Wert sollte ein Screening auf CFRD auslösen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>häufig ist der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose eines CFRD unauffällig</li> <li>ein normwertiger HbA1c-Wert schließt einen CFRD nicht aus</li> </ul>	

Tabelle 2: Vor- und Nachteile der Diagnosemethoden (Modifiziert nach (48))

#### Empfehlung

Zur CFRD-Diagnosestellung soll ein oGTT durchgeführt werden.

Konsensstärke 100%

### 3.2 Wie wird ein oGTT korrekt durchgeführt?

Hinweise zur korrekten Durchführung des oGTT:

- **Nüchternzeit:** mindestens 8 Stunden und höchstens 12 Stunden
- **Glukoselösung:** 1,75 g/kg bis maximal 75 g Glukose (ab 43 kg Körpergewicht) als fertige Standardlösung oder in eigener Zubereitung
- **Messabstände:** der oGTT beginnt mit einer venösen BZ-Messung vor dem Trinken der Glukoselösung. Die Messung nach 120 Minuten reicht zur Diagnosestellung prinzipiell aus. Der 120-Minuten-Wert kann normal sein, während die Zwischenwerte (vor allem 60 Minuten) erhöht sind. Ein 1-Stunden-Wert über 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l erhöht die Wahrscheinlichkeit für einen zukünftigen CFRD um das Zehnfache (49). In vielen Zentren werden Werte nach 30, 60, 90, und 120 sowie ggf. auch 180 Minuten gemessen. Es gibt keine Evidenz, dass diese zusätzlichen Werte die diagnostische Sicherheit mit der Frage CFRD erhöhen. Allerdings dienen solche Werte dazu, MmCF zu identifizieren, die Kriterien für AGT und INDET erfüllen. Für die Ernährungstherapie ist es wichtig, den 60-Minuten-Wert zu haben und ob es zwischen 120 und 180 Minuten zu einer (reaktiven) Hypoglykämie kommt.
- **Blutproben:** es soll nur venöses Blut verwendet werden. Am einfachsten sollte für die wiederholten Messungen ein Zugang gelegt werden. Aus dem Röhrchen für die Labormessung kann bei unklaren Symptomen mittels einer Kapillare parallel mit dem BZ-Messgerät oder BGA-Gerät kontrolliert werden, um einen unmittelbaren orientierenden Wert zu erhalten.
- **Diagnosestellung:** für die Diagnosestellung des DM reicht **ein** pathologischer Wert, also entweder erhöhter Nüchtern-BZ oder ein erhöhter 2-Stunden-BZ.
- **Normwerte:** gelten für venöses Vollblut mit einer qualitätsgesicherten Methode

	Nüchtern (mg/dl)	1 Stunde* (mg/dl)	2 Stunden (mg/dl)
<b>Normwerte (mg/dl)</b>			
<b>oGTT (nüchtern, 2 h)</b>	<100	entfällt	<140
<b>oGTT (nüchtern, 1 h, 2 h) in der Schwangerschaft</b>	<92	<180	<153
<b>Bewertung</b>			
<b>Abnorme Nüchternglukose (IFG)</b>	100 - 125		
<b>Gestörte Glukosetoleranz (IGT)</b>	< 126	entfällt	140 - 199
<b>Diabetes mellitus</b>	≥ 126	entfällt	> 200
<b>Gestationsdiabetes</b>	≥ 92	> 180	> 153

\*dient nicht der Diagnose, ist ggf. für die prognostische Einschätzung und Ernährungsberatung relevant

Tabelle 3: Normwerte und deren Bewertung

- **Aktivität** vor Testbeginn: es wird empfohlen, den Test ohne wesentliche körperliche Aktivität im Vorfeld zu beginnen (z.B. keine längere Fahrradanreise).
- **Aktivität** während des Testes muss vermieden werden (z.B. Test im Rahmen des Jahres-Check-Programms mit Sonografie, Röntgen etc. zwischen den einzelnen Messungen)
- **Einfluss durch andere Medikamente:** Orale Steroide, in geringerem Ausmaß auch inhalative Steroide, inhalativ verabreichte Betamimetika in hoher Dosierung können die Werte erhöhen.

- Faktoren, die einen **Einfluss auf das Ergebnis** haben können, sind u.a. Fasten in den drei Tagen vor dem Test, Testbeginn nach 9 Uhr, große körperliche Belastung vor Testbeginn, akute Infekte, Menstruation (Empfehlungen der DDG)
- während einer akuten pulmonalen Exazerbation sollte in der Regel der oGTT verschoben werden
- zum Vorgehen bei nächtlicher PEG-Sondierung s.u.

Hypoglykämien im Rahmen eines oGTT sind ein unterschätztes und nicht sehr seltenes Phänomen (45). Männer und MmCF mit compound-Heterozygotie f508del/xx haben ein höheres Risiko (43).

Sollte im Rahmen des oGTT eine symptomatische Hypoglykämie auftreten, was besonders häufig zwischen dem 120- und 180-Minuten-Wert vorkommt, ist der Test abubrechen und die Hypoglykämie zu behandeln. Die parallele Insulin-Bestimmung ist wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

Praktischer Hinweis: Für den oGTT-Termin sollte ein Frühstück und die Medikamente für die morgendliche Einnahme (z.B. ETI) mitgenommen und unmittelbar nach Beendigung des Tests eingenommen werden.

### 3.2.1 Wie häufig sollte ein oGTT als Screening durchgeführt werden?

Unabhängig vom Alter sollte bei nicht erklärbarem Rückgang der Lungenfunktion und/oder des Körpergewichts oder Gedeihstörung ein oGTT erfolgen (im Einzelfall auch schon bei älteren Säuglingen beschrieben).

Als breiter Konsens hat sich der regelhaft jährlich durchzuführende oGTT ab dem vollendeten 10. Lebensjahr etabliert. Die Rationale dahinter ist die Tatsache, dass die Häufigkeit des CFRD im zweiten Lebensjahrzehnt deutlich steigt und bei Kindern unter 10 Jahren ein CFRD eine Ausnahme darstellt. Bei klinischen Hinweisen wie z.B. einer unzureichenden Gewichtszunahme (ggf. nach Ausschluss anderer Ursachen) sollte ein oGTT auch bei jüngeren Kindern durchgeführt werden.

Als Routine hat sich etabliert, dass der oGTT jährlich im Rahmen der Routineuntersuchungen wiederholt wird. Kürzere Abstände sind bei uneindeutigem Ergebnis überlegenswert vor allem bei IGT und IFG.

Bei Erwachsenen mit Pankreassuffizienz (PS)-Status ist die Indikation zum oGTT gleich, auch wenn ein CFRD bei dieser Gruppe seltener, aber nicht ungewöhnlich ist. Dies gilt besonders für MmCF mit rezidivierenden oder chronischen Pankreatitiden. Bei Erwachsenen mit PS-Status kann der Abstand zwischen den Kontrollen auf 3 bis 5 Jahre ausgedehnt werden (50). Dies gilt nicht für MmCF mit PS-Status und Übergewicht/ Adipositas.

Bei MmCF und Restfunktions-Mutationen kann man die Abstände ebenfalls auf 3-5 Jahre verlängern, solange keine Symptome bestehen und keine Adipositas vorliegt.

### 3.2.2 Sollte ein oGTT bei bereits gesichertem CFRD durchgeführt werden?

Nach Diagnosestellung CFRD ist ein erneuter oGTT nicht indiziert. Der oGTT ist ein Diagnostikum und ist bei bereits bestehender Diagnose und begonnener Therapie nicht sinnvoll.

Wenn bei MmCF unter Modulatortherapie der Insulinbedarf sehr stark rückläufig ist bzw. die Insulintherapie beendet wurde, ist ein erneutes CFRD-Screening mittels Nüchtern-BZ-Messung, BZ-Tagesprofil, HbA1c, CGM sinnvoll.



### **Empfehlung**

Bei bestehendem CFRD sollen weitere oGTT-Messungen nicht durchgeführt werden.

Konsensstärke 92%

### **3.3 Welchen Stellenwert haben HbA1c und Fruktosamin bei der Diagnosestellung CFRD?**

Der HbA1c-Wert ist ein guter Parameter, um die BZ-Durchschnittswerte in den letzten Wochen retrospektiv zu bestimmen. Es gibt eine gute Korrelation zwischen HbA1c-Werten und CGM-Protokollen bei Jugendlichen mit CF (n=93, davon 23 mit Insulin-Therapie) (46). Es gibt nur wenige Untersuchungen, in denen HbA1c als sinnvoller Screening-Parameter für einen CFRD eingestuft wird. Dabei kommt es sehr darauf an, welchen Grenzwert man nutzt. Die Voraussage bezüglich eines CFRD ist bei einem Grenzwert von 5,8% wesentlich besser als bei 6,1% (51).

- HbA1c ist als zuverlässiges Screening-Instrument für einen CFRD nicht geeignet. Es gibt keine Beweise, dass damit eine sinnvolle Früherkennung möglich ist (52,53). Viele MmCF mit CFRD haben bei Diagnosestellung einen unauffälligen HbA1c-Wert. Außerdem muss bedacht werden, dass zahlreiche Fehlerquellen wie beispielsweise der Lebenszyklus der Erythrozyten (z.B. durch Infektionen, bei hämatologischen Erkrankungen) sowie bei häufigen spontanen Hypoglykämien zu Verfälschungen führen kann.
- Pathologische HbA1c-Werte über 6,5% haben einen diagnostischen Wert.
- Der HbA1c-Wert sollte zur Therapiekontrolle entsprechend den Diabetes-Leitlinien verwendet werden.

Es gibt eine Korrelation zwischen Fruktosamin und 120-Minuten-oGTT bei MmCF. Bisher existieren aber nur kleine Fallserien zu dieser Frage, so dass keine Schlussfolgerungen gezogen werden können und damit keine Empfehlung zur routinemäßigen Bestimmung ausgesprochen werden kann. Die Bestimmung von Fruktosamin ist bei MmCF und hämatologischen Erkrankungen mit Störungen des Hämoglobin-Turnovers sinnvoll.

### **Empfehlung**

HbA1c und Fruktosamin sollen als Screening-Tests für den CFRD nicht durchgeführt werden.

Konsensstärke 93%

### **3.4 Welchen Stellenwert hat eine kontinuierliche Glukosemessung (CGM)?**

Die CGM misst die Gewebe-Glukose. Daher sind die Werte nicht direkt mit den kapillären oder venösen Glukose-Messungen vergleichbar. Die Korrelation ist aber auch bei CF hinreichend gut. Schnelle Schwankungen des BZ werden aufgrund des Messprinzips nicht unmittelbar erkannt. Mit CGM können kontinuierliche Werte erhoben werden, vor allem auch nachts. Wenn parallel zur Messung Mahlzeiten, Aktivitäten etc. protokolliert werden, ist die diagnostische Sicherheit weiter verbessert.

Die Übereinstimmung zwischen CGM-Werten und dem oGTT reicht nicht aus, um eine diagnostische Sicherheit zu erreichen, viele Menschen mit CFRD-Diagnose werden allein mit CGM nicht erkannt (54,55). Insbesondere können einzelne Spitzenwerte über 200 mg/dl im CGM die Diagnose CFRD nicht sichern (56). Wenn allerdings CGM-Werte über 200 mg/dl in Verbindung mit Polyurie und Polydipsie auftreten, hat dies eine diagnostische Aussage bezüglich CFRD (57).

Bei Erwachsenen waren die CGM-Werte bei Zugrundelegung der Kriterien 17,5% der Zeit über 140 mg/dl und 3,4% der Zeit über 200 mg/dl aussagekräftiger zur Diagnosestellung CFRD als die parallel erhobenen HbA1c-Werte (58). Bei derselben weiterhin untersuchten Kohorte konnte gezeigt werden, dass mittels CGM kein CFRD mittelfristig vorausgesagt werden kann, allerdings Hinweise auf den Ernährungsstatus im folgenden Jahr (53). Wachstumsretardierung, Gewichtsverlust und abnehmende Lungenfunktion sind wichtige Parameter, die einem CFRD vorausgehen (52), insofern kann es in Zukunft sinnvoll sein, MmCF mit auffälligem CGM genauer und vor allem engmaschiger bezüglich CFRD zu screenen.

Ein Vorteil der CGM besteht darin, dass häusliche Messungen möglich sind. Dabei sind die Werte bei mehrfacher CGM-Messung relativ gut reproduzierbar. Allerdings gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Interpretation (zeitlicher Anteil über 140 mg/dl und/oder 200 mg/dl) (59).

Bei einer Metaanalyse wird beschrieben, dass eine CGM-Messung über drei Tage die beste Übereinstimmung mit dem oGTT hat (60).

- CGM-Messungen sind geeignet, eine Auffälligkeit im Glukosestoffwechsel frühzeitig zu entdecken, weil die Messung kontinuierlich über mehrere Tage durchgeführt werden kann und die Real-Life-Situation widerspiegelt (61). Aktuell existieren noch keine validierten Standards für die Beurteilung der Parameter „Zeitanteil über z.B. 140 mg/dl, einzelne Episoden über z.B. 200 mg/dl“.
- Zum aktuellen Zeitpunkt kann die CGM-Messung den oGTT nicht ersetzen (Review: (55), jedoch bei auffälligem oGTT als diagnostischer Folgeschritt herangezogen werden.
- Therapiemonitoring: die Verwendung von CGM gehört inzwischen zur Routine beim Therapiemonitoring. Bei der zunehmend häufigeren Anwendung von Closed-Loop-Systemen ist es sogar eine Grundvoraussetzung.

### **Empfehlung**

CGM-Messungen sollen nicht zur Diagnose des CFRD verwendet werden.

Konsensstärke 87%

#### **3.4.1 Welchen Stellenwert hat ein Blutzucker-Tagesprofil bei der CFRD-Diagnose?**

Das BZ-Tagesprofil ist kein Diagnostikum für den CFRD. Ein unauffälliges BZ-Tagesprofil bei diabetischem oGTT ist kein Grund, die Diagnose CFRD zu widerrufen. Das Ziel ist, katabole Zustände zu vermeiden.

Das BZ-Tagesprofil kann nicht generell durch CGM-Messungen ersetzt werden, vor allem bei Hautproblemen, Unverträglichkeit, Problemen bei der Messgenauigkeit und auch angesichts von Kosten und Verfügbarkeit.

Normalerweise werden die BZ-Werte nüchtern, vor den Hauptmahlzeiten und jeweils zwei Stunden danach erhoben. Es gibt keine einheitliche Empfehlung. Nächtliche Werte werden normalerweise nicht gemessen.

Weniger gebräuchlich ist der „mixed meal tolerance test“, der nach Anweisung auch zu Hause z.B. unter CGM-Messung durchgeführt werden kann (59). Aktuell kann der Stellenwert dieser Untersuchung nicht beurteilt werden.

### **Empfehlung**

BZ-Tagesprofile sollen nicht verwendet werden, um die Diagnose CFRD zu stellen oder zu widerrufen.

Konsensstärke 93%

### **3.5 Welchen Stellenwert haben HOMA-Index, Insulin und C-Peptid in der Erstdiagnostik?**

Der HOMA-Index berechnet sich aus Plasma-Glukose und Insulinspiegel und ist ein Maß für die Insulinresistenz. Er wird bei T2DM als Kriterium für den Stoffwechsel-Zustand verwendet. Aufgrund der anderen Pathophysiologie ist eine Anwendung auf den klassischen CFRD weder sinnvoll noch üblich. Wenn es durch die Modulatortherapie häufiger zu der Kombination von Adipositas, T2DM und CFRD kommen sollte, muss die Verwendung des HOMA-Index überdacht werden, vor allem anhand der bis dahin vorliegenden wissenschaftlichen Daten.

Insulin-, Glukose- und C-Peptid-Spiegel können zur Klassifikation von unklaren Diabetesformen hilfreich sein, z.B. bei Antikörper-negativen T1DM-Erkrankungen. Bei der Diagnostik und Therapieplanung des CFRD spielen diese Parameter keine Rolle.

#### **Empfehlung**

HOMA-Index, Messungen von Insulin oder C-Peptid sollen nicht verwendet werden, um die Diagnose CFRD zu stellen.

Konsensstärke 93%

### **3.6 Welchen Stellenwert haben HOMA-Index, Insulin und C-Peptid in der Verlaufsdagnostik?**

Beim klassischen CFRD ist die Verwendung dieser Parameter nicht üblich.

## 4. Therapie

### 4.1 Wann wird ein CFRD therapiert?

Eine frühe Therapie des CFRD bei Diagnosestellung ist für Menschen mit CFRD von großem prognostischem Vorteil bezüglich des Erhalts von Lungenfunktion, Körpergewicht und -zusammensetzung und hat direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben (62).

Die Pathophysiologie des CFRD ist komplex, wird aber in erster Linie durch einen progredienten Insulinmangel aufgrund des Verlustes von Beta-Zellen im Pankreas durch eine chronische Inflammation verursacht. Zusätzlich werden Sekretionsstörungen durch die CFTR-Mutation diskutiert. Wechselnd ausgeprägte Insulinresistenz im Rahmen von Exazerbationen und chronischer Inflammation, genetische Disposition und Ernährungszustand sind ebenfalls wichtige Einflussgrößen der diabetischen Stoffwechsellaage.

Das Resultat obiger Faktoren ist ein progredienter Insulinmangel, der eine Insulinsubstitution notwendig macht. Die Standardtherapie sollte daher bei CFRD die Insulintherapie in Kombination mit einer auf Menschen mit CFRD ausgerichteten Ernährungsberatung sein. Alternative Therapieoptionen, wie z.B. orale Antidiabetika, können im Einzelfall erwogen werden. Ein möglicher Stellenwert von Nicht-Insulin-Antidiabetika bei übermäßiger Gewichtszunahme unter Modulatortherapie wird diskutiert, ist derzeit jedoch nicht etabliert.

### Welche Therapieindikation gib es für Prädiabetes?

Zwei Studien zu dieser Thematik wurden durchgeführt. Die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht. Da bereits Jahre vor der Diagnosestellung eines CFRD Lungenfunktion und Körpergewicht abnehmen können, wäre eine frühe Insulintherapie möglicherweise hilfreich, um diesen Abbau frühzeitig zu verhindern. Zum aktuellen Zeitpunkt kann eine Insulintherapie bei MmCF und abnormer Glukosetoleranz (Prädiabetes) nicht empfohlen werden.

#### 4.1.1 Wie werden Spontan-Hypoglykämien behandelt?

Eine Hypoglykämie ist definiert als eine Episode mit so stark erniedrigter Plasmaglukose, dass eine klassische Symptomatik mit autonomen (Schwitzen, Zittern, Herzrasen, Blässe) und/oder neuroglykopenischen Beschwerden (Konzentrationsstörungen, Sehstörungen, verwaschene Sprache, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Schwindel, Bewusstseinsverlust) auftritt. Es können folgende Ausprägungen unterschieden werden (nach (63–65)):

- Gefahr der Hypoglykämie: Glukose < 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Gegenmaßnahmen erforderlich.
- Klinisch relevante Hypoglykämie: Glukose < 54 mg/dl (3,0 mmol/l). Sofortige Reaktion erforderlich.
- Schwere Hypoglykämie (Koma, Krämpfe, schwere kognitive Dysfunktion): keine spezifische Glukoseschwelle; nur durch Fremdhilfe zu beheben.

Eine blutzuckersenkende Therapie ist grundsätzlich mit dem Risiko von Hypoglykämien vergesellschaftet. Das Risiko für das Auftreten ist von vielen Faktoren abhängig. In Anlehnung an die S3-Leitlinie für die Behandlung von T1DM im Kindes- und Jugendalter (64) und (37) sind dies:

- Intensivierte Insulintherapie
- Fortgeschrittenes Lebensalter
- Längere Diabetesdauer
- Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z.B. außergewöhnliche sportliche Aktivität)
- Ernährungsfehler (Überschätzen des Kohlenhydratanteils mit zu hoher Insulindosis)

- Vorangegangene schwere Hypoglykämien in den letzten 4 Jahren
- Eingeschränkte Hypoglykämie-Wahrnehmung
- Nach Alkoholkonsum
- Niereninsuffizienz
- Lebererkrankung
- Dosierungsfehler
- Fehlinjektionen bei fehlendem Unterhautfettgewebe und Verwendung von langen Subkutan-Nadeln
- Assoziierte Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison

Eine normnahe BZ-Einstellung galt lange Zeit als Risiko für schwere Hypoglykämien, was sich in neuen Untersuchungen (66,67) als falsch herausstellte. Durch den frühzeitigen Einsatz von kontinuierlicher Glukoseüberwachung kann das Risiko für schwere Hypoglykämien zusätzlich verringert werden (68,69). Selbiges gilt für den Einsatz moderner Diabetestechnologien wie Insulinpumpensystemen mit vorausschauender Basalratenabschaltung (PLGS) (70) oder mit automatisierter Insulindosierung (AID).

Menschen mit CFRD und einer Insulintherapie müssen über das Risiko von Hypoglykämien aufgeklärt und in der Behandlung geschult werden. Zudem sollen alle Menschen unter Insulintherapie rasch resorbierbare Kohlenhydrate mit sich führen, um beim Auftreten von Unterzuckern früh intervenieren zu können und so eine schwere Hypoglykämie zu verhindern. Die notwendige Menge an Kohlenhydraten ist individuell sehr unterschiedlich. Eine ungefähre Abschätzung kann mit 0,3 g Kohlenhydrate/kgKG gemacht werden. Bei Verwendung von Insulinpumpensystemen mit vorausschauender Basalratenabschaltung oder automatisierter Insulindosierung sind in der Regel deutlich niedrigere Mengen von 5-10 g Kohlenhydraten für einen BZ-Anstieg von ca. 50 mg/dl notwendig.

Eine Schulung zur Glukagon-Gabe soll allen engeren Personen angeboten werden. Betreuer von Kindern und Jugendlichen mit CFRD sollten diesbezüglich ebenfalls unterrichtet und geschult werden.

Von den therapieinduzierten Hypoglykämien sind Spontan-Hypoglykämien bei CF zu unterscheiden. Die Genese dieser Hypoglykämien ist nicht im Detail verstanden (43,71). Diskutiert werden mehrere Faktoren, die zu einer zu starken Absenkung des BZ führen:

1. Nüchtern-Hypoglykämie durch Mangelernährung kombiniert mit erhöhtem Energiebedarf bei akuter oder chronischer Entzündung, eventuell in Kombination mit fehlender Gegenregulation bei iatrogenen Nebennierenrindeninsuffizienz durch systemische Cortisontherapie
2. Postprandiale Hypoglykämien durch Sekretionsstörung der Beta-Zelle mit Verlust der ersten schnellen Insulinausschüttung mit konsekutiv vermehrter und zu langer Insulinsekretion in der zweiten Phase
3. Unzureichende Glukagon-Gegenregulation bei MmCF und EPI

Es gibt keine Berichte über schwere Spontan-Hypoglykämien bei Menschen mit CFRD. Das Auftreten von Hypoglykämien kann aber die Lebensqualität beeinträchtigen und beunruhigen. Die Behandlung kann bei starker Ausprägung der Hypoglykämien mit schnell-resorbierbaren Kohlenhydraten erfolgen.

## Empfehlungen

Menschen mit CF sollen über das mögliche Auftreten von Spontan-Hypoglykämien informiert und hinsichtlich Symptomerkenkung geschult werden.

Konsensstärke 93%

Spontan-Hypoglykämien sollten bei starker Ausprägung mit schnell resorbierbaren Kohlenhydraten behandelt werden (z.B. Traubenzucker, Fruchtsaft)

Konsensstärke 93%

Bei rezidivierenden Spontan-Hypoglykämien sollte eine differenzialdiagnostische Abklärung erfolgen (z.B. Ernährungsstatus, Nebennierenfunktion, Therapieanamnese).

Konsensstärke 100%

Eine routinemäßige Glukagon-Schulung sollte bei isolierten Spontan-Hypoglykämien nicht durchgeführt werden.

Konsensstärke 80%

## 4.2 Wie ist der Stellenwert der Insulintherapie?

Eine früh begonnene Insulintherapie stabilisiert die Lungenfunktion und verbessert den Ernährungszustand von Personen mit CFRD und hat damit direkten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der Regel ist der Insulinbedarf in den ersten Jahren der Behandlung gering bei erhaltener endogener Pankreasrestfunktion, ähnlich dem Krankheitsverlauf eines neu manifesten T1DM in der Teilremission. Insulindosen von 0,5-0,8 Einheiten (E)/kgKG/Tag sind gängig und häufig sind die präprandialen BZ-Werte nicht oder nur unwesentlich erhöht. Die Neigung zur Ketoazidose ist gering.

Die Wahl der Insulinpräparate und die Therapieform sind individuell sehr unterschiedlich und bedarf einer individuellen Beratung anhand von oGTT-Befund, Ernährungs- und Krankheitszustand sowie anhand von BZ-Tagesprofilen oder CGM-Profilen. Anzumerken ist, dass es keinen Konsens über die optimale Insulintherapie bei Menschen mit CFRD gibt und die Verwendung von Basalinsulin, Prandialinsulin oder Insulinpumpentherapie sehr individuell erfolgt. Dies ist sicherlich Folge der Heterogenität der Erkrankung bedingt durch CFTR-Mutation, Krankheitsverlauf und Möglichkeit einer Modulatortherapie. Die Wahl der Therapie sollte sich nach dem Grad der Hyperglykämie, dem Vorliegen von Nüchtern-Hyperglykämie und Zeitpunkt des Auftretens von Hyperglykämien (nüchtern oder postprandial).

### Standard-Diabetestechnologie:

Die Standard-Therapie eines CFRD ist die subkutane Insulingabe. Der Beginn der Insulintherapie erfolgt üblicherweise mittels Insulinpens. In besonderen Fällen kann aber auch eine Insulinpumpentherapie zum Therapiebeginn die geeignete Applikationsform sein.

Die Insulingaben zu den Mahlzeiten sollte an die in der Nahrung enthaltenen Kohlenhydratmengen angepasst sein und sollte mit schnell- oder ultraschnellwirkenden Insulinen erfolgen (62). Ob eine zusätzliche Basalinsulintherapie notwendig ist, ist abhängig vom Ausmaß der endogenen Restsekretion, Ernährungsgewohnheiten und postprandialen BZ-Verläufen. Meist liegt zu Beginn keine pathologische Nüchternglukose vor, so dass auf eine Basalinsulingabe verzichtet werden kann.

Allgemeine Grundsätze	<p>Menschen mit CFRD benötigen im Durchschnitt 0,5 bis 0,8 E Insulin/kgKG/Tag außerhalb von akuter Erkrankung. Bei Stress, Krankheit, systemischer Glukokortikoid-Einnahme oder in der Pubertät kann der Bedarf deutlich erhöht sein. Bei Erkrankungsbeginn ist der Insulinbedarf oft niedriger.</p> <p>Die Insulintherapie sollte mit der maximal möglicher Insulindosis erfolgen, ohne dass gehäuft Hypoglykämien auftreten.</p> <p>Die Wahl des Insulinregimes – Insulintyp oder Insulinpumpe – sollte individuell auf die Bedürfnisse der Menschen mit CFRD abgestimmt sein und sollte auch die Besonderheiten der CF-Therapie berücksichtigen.</p>
Basalinsulin	Der Basalinsulinbedarf kann mit 0,25 E/kgKG/Tag angenommen werden.
Abdeckung der Mahlzeiten mit Insulin	<p>Die Kohlenhydratfaktoren sind individuell festzulegen. Üblicherweise kann von 0,5-1 E/10 g Kohlenhydraten ausgegangen werden.</p> <p>Die Anpassung der Kohlenhydratfaktoren erfolgt nach den 2-Stunden-postprandialen BZ-Werten. Übliche Schrittweiten der Anpassung sind 0,25-0,5 E/10 g Kohlenhydraten.</p> <p>Die Insulininjektionen sollten vor den Mahlzeiten erfolgen, um einen zu starken postprandialen BZ-Anstieg zu vermeiden. Ausnahmen müssen bei Problemen wie Übelkeit, Unmöglichkeit des vorherigen Abschätzens der Mahlzeit oder Gastroparese besprochen werden.</p> <p>Eine präprandiale Insulingabe von normal und schnellwirkenden Analoginsulinen sollte die Standardtherapie sein. In Ausnahmen ist auch eine reine Basalinsulintherapie möglich, wenn Menschen mit CFRD über den Tag verteilt viele kleine Mahlzeiten mit langsam resorbierbaren Kohlenhydraten verzehren.</p>
Insulingaben zur Blutzuckerkorrektur	<p>Meist ist zu Beginn der Erkrankung aufgrund der erhaltenen endogenen Insulinproduktion keine BZ-Korrektur vor den Mahlzeiten notwendig. Typischerweise kann von einer Insulinempfindlichkeit von 0,5-1,0 E/50 mg/dl ausgegangen werden. Das Korrekturziel sollte bei 100 -150 mg/dl individuell festgelegt werden.</p>
Insulintherapie für nächtliche enterale Dauersondierung	<p>Zur Abdeckung einer nächtlichen 8-stündigen par- oder enteralen Ernährung sollte mit einer Kombination aus einer Einzeldosis von Normal- und Basalinsulin abgedeckt werden. Das Normalinsulin deckt die erste Hälfte und langwirkende Analoginsulin die zweite Hälfte der Nahrung ab. Anpassungen der Insulindosis erfolgt anhand des BZ-Verlaufs.</p> <p>Die Anfangsdosis berechnet sich wie folgt: Berechnung der Gesamtinsulindosis anhand der Kohlenhydratmenge in der Nahrung auf der Grundlage des Verhältnisses von Insulin zu Kohlenhydraten zu diesem Zeitpunkt (typischerweise 0,5-1 E/10 g), Aufteilung hälftig auf Normal- und Basalinsulin.</p> <p>Die Glukosebestimmung 4 Stunden nach Beginn der Sondierung werden zur Anpassung des Normalinsulin-Anteils verwendet, die Werte am Ende der Sondierung zur Anpassung der Basalinsulindosis. Gelegentlich wird zu Beginn der Sondierung auch eine geringe Menge schnell wirkendes Insulin zur Korrektur benötigt.</p> <p>Wichtig: Die errechnete Insulinmenge ist zusätzlich im Sinne einer "langen Mahlzeit" zusehen und ersetzt oder reduziert weder die Basalinsulingabe noch eine mögliche BZ-Korrektur zur Nacht. Diese Insulindosis ist nur zur Abdeckung der nächtlichen par-/enteralen Ernährung notwendig.</p>

Tabelle 4: Grundlagen der Insulintherapie bei CFRD; nach (50,72)



Zur Durchführung einer Insulintherapie sind Glukosemessungen essenziell. Zum einen zur Anpassung der Insulindosis an den vorliegenden BZ-Wert aber auch, um Hypoglykämien zu erkennen und frühzeitig zu behandeln. Menschen mit CFRD unter Insulintherapie sollen mindestens 3-4 Mal am Tag Glukosemessungen durchführen (72). Für eine optimale Einstellung sind 7-8 Messungen notwendig. Die Anzahl der Glukosemessungen sollte nicht limitiert sein, um auf unvorhersehbare Ereignisse wie Hypoglykämien rasch reagieren zu können (72). Alternativ soll allen Menschen mit einer Insulintherapie eine unblutige Glukosemessung (CGM) angeboten werden.

### Empfehlungen

Die Standardtherapie bei CFRD soll die subkutane Insulingabe sein.

Die Auswahl des Insulinregimes sowie der Messmethode sollen individuell erfolgen, unter Berücksichtigung der Krankheitsheterogenität (CFTR-Mutation, Krankheitsverlauf, Modulatortherapie).

Prandiale Insulingaben sollen an die Kohlenhydratmenge angepasst werden und mit schnell- oder ultraschnellwirkenden Insulinen erfolgen.

Für eine optimale BZ-Einstellung sollen eine kontinuierliche Glukosemessung (CGM) oder 7–8 blutige Messungen pro Tag angewandt werden.

Konsensstärke 100%

#### 4.2.1 Wie ist die Indikation für eine Insulinpumpe/AID-System?

Zur Vereinfachung der Insulintherapie und zur Reduktion von Krankheitslast haben sich in der Behandlung von T1DM Insulinpumpensysteme mit automatisierter Insulindosierung (AID) etabliert. Durch die Kombination aus Insulinpumpe und kontinuierlicher Glukosemessung ist eine AID möglich, was zu einer deutlichen Vereinfachung der Insulintherapie und zur Reduktion der Krankheitslast bei der Behandlung von T1DM geführt hat. Diese Systeme sind mittlerweile in der Diabetologie etabliert und insbesondere bei Kindern und Jugendlichen weit verbreitet (73,74). Der Einsatz von AID-Systemen bei CFRD ist dagegen nur wenig untersucht. Kleine Studien konnten ähnliche Effekte bei Menschen mit CFRD wie bei Menschen mit T1DM zeigen (75,76). Durch die Verwendung von kurz- oder ultrakurzwirksamen Insulinen in Insulinpumpensystemen ist die Abdeckung von Kohlenhydraten in der Nahrung vereinfacht, insbesondere bei Menschen, die viele kleine Mahlzeiten zu sich nehmen.

Die täglich blutige Bestimmung der Glukosekonzentration zur Anpassung der Insulindosis ist neben der Insulininjektion eine große Belastung für Menschen mit DM. Als Ersatz stehen seit Jahren unblutige Gewebsglukosemesssysteme zur Verfügung, die eine kontinuierliche Glukosemessung im Interstitium ermöglichen. Studien konnten bei CGM-Verwendung bei CFRD keine HbA1c-Verbesserung gegenüber der Verwendung von BZ-Messungen nachweisen (77), aber eine Verbesserung der Lebensqualität wie bei Menschen mit T1DM ist anzunehmen und es sollte sowohl die Nutzung von Insulinpumpen, CGM als auch von AID-Systemen allen Menschen mit CFRD offenstehen.

Eine Insulinpumpentherapie in Kombination mit einem CGM-System sollte allen Frauen mit CF und CFRD mit einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) vor einer geplanten Schwangerschaft angeboten werden, um die in dieser Zeit geltenden niedrigeren Glukoseziele zu erreichen. Dies ist notwendig zur Reduktion von fetalen aber auch maternalen Komplikationen durch eine hyperglykämie Stoffwechsellaage vor, während und auch nach der Schwangerschaft (siehe Kapitel 10). Zu beachten sind die Zulassungen der einzelnen Systeme für schwangere Frauen mit CFRD. Dies betrifft vor allem die Möglichkeit, den Ziel-BZ des Automodus auf Wert unter 100 mg/dl einstellen zu können.



### Empfehlungen

Allen Menschen mit CFRD soll der Einsatz von Diabetestechnologien (Insulinpumpen, kontinuierliche Glukosemessung (CGM)), Systeme mit automatisierter Insulindosierung (AID)) angeboten werden.

Konsensstärke 93%

Insbesondere schwangeren Frauen mit CFRD, oder die eine Schwangerschaft planen, soll eine Insulinpumpentherapie in Kombination mit einem CGM-System angeboten werden, um die in dieser Zeit geltenden niedrigeren Glukoseziele sicher erreichen zu können.

Konsensstärke 87%

### Therapieziele:

In der Literatur werden keine für CFRD spezifischen Therapieziele definiert. Es sollen die aktuellen Empfehlungen der American Diabetes Association für die Therapieeinstellung zur Anwendung kommen (78).

Als HbA1c-Ziel für nicht-schwangere Menschen mit CFRD soll ein HbA1c-Wert  $<7\%$  /  $<53$  mmol/mol, ohne dass relevante Hypoglykämien auftreten, angestrebt werden. Bei Verwendung eines CGM-Systems sollen folgende Ziele erreicht werden: Zeit im Zielbereich (TIR)  $>70\%$ , Zeit unterhalb des Zielbereichs (TBR)  $<4\%$  und Zeit in Hypoglykämie ( $<54$  mg/dl/3 mmol/l)  $<1\%$ . (siehe DDG-Leitlinie T1DM (72)).

Bei Menschen mit CFRD und erhöhter Hypoglykämierate sind die Glukoseziele individuell anzupassen und abzuschwächen.

Aufgrund pathophysiologischer Überlegungen mit vermehrter Diffusion von Glukose in die Lungenflüssigkeit bei postprandialen BZ-Spitzen  $>250$  mg/dl sollten diese möglichst minimiert werden. Eine wissenschaftliche Untersuchung des Einflusses dieser Glukosespitzen auf die Lungenfunktion gibt es jedoch nicht.

### Empfehlungen

Bei nicht schwangeren Menschen mit CFRD soll ein HbA1c  $<7\%$  ( $<53$  mmol/mol) angestrebt werden, ohne dass relevante Hypoglykämien auftreten.

Bei erhöhter Hypoglykämierate sollen die Glukoseziele individuell angepasst und ggf. abgeschwächt werden.

Bei Verwendung eines CGM-Systems sollten folgende Glukoseziele erreicht werden:

- Zeit im Zielbereich (TIR, 70-180 mg/dl):  $>70\%$
- Zeit unterhalb des Zielbereichs (TBR,  $<70$  mg/dl):  $<4\%$
- Zeit in Hypoglykämie ( $<54$  mg/dl/3 mmol/l):  $<1\%$

Konsensstärke 93%

### 4.2.2 Wie kann Hypoglykämien unter Therapie vorgebeugt werden?

Hypoglykämien unter Insulin-Therapie sind häufig und nicht gänzlich zu vermeiden. Es bedarf der korrekten Anpassung der Insulindosis (sowohl Prandial- und Korrekturinsulin als auch Basalinsulin) an die Mahlzeiten, den aktuellen Glukosewert aber auch an die körperliche Belastung im Rahmen von Sport und Krankheit, wechselnde Aktivität im Alltag, etc.. Dies erfordert eine gute Grundschulung durch das Diabetesteam. In dieser Schulung muss auf die klinischen Zeichen einer sich anbahnenden Hypoglykämie geschult und

interindividuelle Unterschiede besprochen werden. Hypoglykämien können durch eine kontinuierliche Glukoseüberwachung deutlich reduziert werden (69). Das Mitführen von rasch resorbierbaren Kohlenhydraten in Form von Traubenzucker in fester oder flüssiger Form ist obligat.

### Empfehlungen

Alle Menschen mit CFRD unter Insulintherapie sollen auf Risiken, Symptome und den Umgang mit Hypoglykämien geschult werden.

Alle Menschen mit CFRD unter Insulintherapie sollen schnell resorbierbare Kohlenhydrate (z.B. Traubenzucker in fester oder flüssiger Form) mitführen.

Konsensstärke 93%

## Nicht-Insulin-Behandlungen

### 4.3 Wie ist der Stellenwert von oralen Antidiabetika?

Eine Insulintherapie ist in den international anerkannten Leitlinien und Statements von Fachgesellschaften zur Behandlung des CFRD (34,50,79,80) als die Therapie die Wahl empfohlen, obwohl die Evidenz hierfür nicht ausreichend ist. Eine Insulintherapie bedeutet für Menschen mit CFRD eine nicht unerhebliche zusätzliche Belastung und Einschränkung ihres Alltags. Alternative Therapieformen sind vor diesem Hintergrund gewünscht und werden in einigen Zentren eingesetzt, wenn eine Insulintherapie nicht umsetzbar ist.

Dem breiten Einsatz von alternativen Medikamenten, wie z.B. orale Antidiabetika wie Metformin, SGLT2-Inhibitoren, DPP4-Inhibitoren oder den GLP-1-Agonisten stehen Bedenken vor unerwünschten Nebenwirkungen entgegen, die durch das Fehlen von Studien bisher nicht ausgeräumt oder bestätigt werden konnten.

Eine aktuelle Cochrane-Analyse konnte keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie zur Behandlung des CFRDs – weder für eine Insulin- noch für eine Alternativtherapie wie Repaglide oder Placebo geben (81).

Es gibt jedoch plausible theoretische Bedenken gegenüber alternativen Therapien ohne Insulin. Eine Therapie mit Insulinsekretagogika wie Sulfonylharnstoffen, kann aufgrund des erhöhten oxidativen Stresses analog dem T2DM zu einem beschleunigten Beta-Zell-Verlust führen. Eine Therapie zur Erhöhung der Insulinempfindlichkeit durch den Einsatz von Metformin kann prinzipiell eine Therapieoption sein. Allerdings ist die primäre Ätiologie des CFRD der Insulinmangel und nur in Sondersituationen die Insulinresistenz. In Zeiten von erhöhter Insulinresistenz, z.B. durch Infektion oder Adipositas durch den Einsatz von Modulatortherapien, wäre eine Therapie mit Metformin trotz des primären Insulinmangels denkbar. Allerdings könnten gastrointestinale Nebenwirkungen (verzögerte Magenentleerung, Bauchschmerzen mit Gefahr von reduzierter Kalorienzufuhr und Gewichtsverlust) für Menschen mit CFRD den Einsatz limitieren.

### 4.4 Welchen Stellenwert haben GLP1-Analoga?

Studien zu GLP-1-Agonisten sind Gegenstand der aktuellen Forschung und können im Moment nicht beurteilt werden. Positive Effekte auf die Insulinausschüttung wurde von (22) an einer kleinen Gruppe an MmCF und EPI gezeigt werden. Daten zu HbA1c-Veränderungen liegen jedoch nicht vor. Auch beim Einsatz dieser Substanzklasse sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen und der bei Adipositas gewünschte Gewichtsverlust bei Menschen mit CFRD nicht gewünscht und in kleinen Fallserien auch beschrieben (82,83).

Die Datenlage zu DDP4-(Dipeptidylpeptidase-4)-Inhibitoren ist nicht ausreichend für eine generelle Empfehlung zum Einsatz dieser Substanzklasse bei Menschen mit CFRD. Es gibt einzelne Untersuchungen, die eine Verbesserung der Inkretinwirkung auf die Insulin- und Glukagonsekretion berichten, ohne dass es zu einer Verbesserung der postprandialen Hyperglykämien kommt (84). Santhakumar berichtet in einer unverblindeten nicht-placebokontrollierten Untersuchung an einer kleinen Kohorte von Verbesserungen der CGM-Parameter Zeit-im-Zielbereich und Glukosevariabilität. Eine Veränderung des Gewichts und des HbA1c-Wertes im dreimonatigen Behandlungsintervall wurde nicht gesehen (85).

Studien zum Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei CFRD existieren zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Zudem ist bei dieser Substanzklasse der Kalorienverlust über die Glukosurie als Begleiteffekt gut bekannt, so dass der Einsatz zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine Alternativtherapie zur Insulintherapie nicht abschließend beurteilbar und auch nicht zu empfehlen.

### Empfehlungen

Der Einsatz oraler Antidiabetika oder anderer nicht-insulinbasierter Therapien (z.B. Metformin, SGLT2-Inhibitoren, DPP4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten, Insulinsekretagoga) soll zur Behandlung des CFRD derzeit nicht empfohlen werden, da keine ausreichende Evidenz für Sicherheit und Wirksamkeit vorliegt.

In begründeten Ausnahmefällen kann der Einsatz von Repaglinid\* in Erwägung gezogen werden, wenn eine Insulintherapie nicht möglich ist oder abgelehnt wird.

Konsensstärke 100%

\*Wechselwirkungen zwischen Repaglinid und Medikamenten der Modulatortherapie sind beschrieben und können zu unerwünschten Spiegelerhöhungen beider Medikamentenklassen mit hieraus resultierend verstärkten Nebenwirkungen führen. Eine gleichzeitige Anwendung beider Substanzklassen bedarf einer besonderen Abwägung und Aufmerksamkeit während der Behandlung.

## 5. Monitoring

### 5.1 Wie oft sollten sich Menschen mit CFRD in einer Diabetes-Ambulanz/beim Diabetologen vorstellen? Wie sollte das behandelnde Team zusammengesetzt sein?

Menschen mit CFRD und auch MmCF und abnormer Glukosetoleranz sollten regelmäßig, idealerweise vierteljährlich, von einem multidisziplinären auf die Behandlung mit Diabetes und CF spezialisiertem Team untersucht werden. Eine umfassende Diabetes-Betreuung macht ein Team bestehend aus Diabetologin oder Diabetologe, Ernährungs- und Diabetesberatung und einer Psychologin oder einem Psychologen mit Erfahrung im Umgang mit Menschen mit DM notwendig. Die Einrichtung sollte allen Menschen mit CFRD Diabetes-Selbstmanagementschulungen im Rahmen von Diabetes-Schulungsprogrammen entsprechend der nationalen Standards anbieten.

Die Messung des HbA1c-Werts als Maß für den durchschnittlichen BZ-Spiegel der letzten 3 Monate, wird für Menschen mit CFRD quartalsweise empfohlen, um Entscheidungen über die Insulintherapie treffen zu können. Hierbei sind intra- und interindividuelle Abweichungen zu beachten, die durch eine chronische oder akute Inflammation bedingt sein können. Aufgrund der zum Teil eingeschränkten Beurteilbarkeit von HbA1c-Werten bei Menschen mit CFRD ist die Beurteilung der CGM-Profile hilfreich, insbesondere zur Beurteilung postprandialer Glukosespitzen.

Für die meisten Menschen mit CFRD liegt das HbA1c-Behandlungsziel bei  $\leq 7\%$  (53 mmol/mol) um das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen zu verringern und einen Abfall der Lungenfunktion zu verhindern. Es ist zu bedenken, dass bei Menschen mit CFRD, bei denen klinisch relevante und gehäufte Hypoglykämien auftreten, die Ziele individuell angepasst und abgeschwächt werden sollten (siehe Kapitel 4: Therapieziele).

#### Empfehlungen

Menschen mit CFRD sowie Menschen mit CF und abnormer Glukosetoleranz sollen regelmäßig, idealerweise vierteljährlich, von einem multidisziplinären, auf CF und Diabetes spezialisierten Team betreut werden.

Allen Betroffenen sollen regelmäßig Diabetes-Selbstmanagementschulungen nach nationalen Standards angeboten werden.

HbA1c-Kontrollen sollen allen Menschen mit CFRD mindestens vierteljährlich angeboten werden.

Konsensstärke 100%

Zur Beurteilung der Qualität der BZ-Einstellung sollen neben der HbA1c-Beurteilung auch CGM-Daten und/oder BZ-Messungen sowie die Anzahl der symptomatischen Hypoglykämien berücksichtigt werden.

Konsensstärke 80%

### 5.2 Welche diagnostischen Verlaufskontrollen sind nötig (Folgeerkrankungen)?

Menschen mit CFRD erkranken im Laufe ihrer Erkrankung typischerweise an mikrovaskulären und selten an makrovaskulären Erkrankungen. Durch den breiten Einsatz der Modulatortherapie treten neben den positiven Entwicklungen wie z.B. Gewichtszunahme und Abnahme von Exazerbationen, auch negative Veränderungen wie arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie auf. Ob dies auch zu einer Zunahme makrovaskulärer Komplikationen führen wird, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beantworten. Der Fokus liegt aktuell auf dem Erkennen von mikrovaskulären Erkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie.

## Screening auf mikrovaskuläre Erkrankungen

Eine jährliche Untersuchung auf mikrovaskuläre Komplikationen soll 1 Jahr nach Diagnosestellung erfolgen. Dies soll die Bestimmung von Albumin im Spontanurin (normiert auf Urin-Kreatinin) sowie die jährliche Untersuchung der Netzhaut auf Retinopathia diabetica in Mydriasis beinhalten. Wenn das Diagnosedatum nicht bekannt ist, sollte die Routineuntersuchung 1 Jahr nach dem Auftreten einer pathologischen Nüchternglukose beginnen. Das Screening auf diabetische sensomotorische Polyneuropathie und des Fußstatus (Inspektion, Vibrations- und Temperaturempfinden) sollten nach den Empfehlungen der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes (86) erfolgen, beginnend 5 Jahre nach Diagnosestellung bzw 5 Jahre nach erstmaligem Auftreten einer pathologischen Nüchternglukose bei unbekanntem Diagnosedatum.

Bei Menschen mit CFRD und Pankreasinsuffizienz wird ein jährliches Lipidscreening gemäß den Leitlinien für die Allgemeinbevölkerung bei Personen mit niedrigem Risiko empfohlen.

### Blutdruckkontrolle:

Menschen mit CFRD sollten ihren Blutdruck bei jedem Besuch gemäß der Nationalen Versorgungs-Leitlinie Hypertonie messen lassen (87). Eine Kontrolle pathologischer Blutdruckwerte sollte zeitnah, spätestens bei der nächsten Vorstellung erfolgen. Personen mit diagnostiziertem Bluthochdruck oder mikrovaskulären Komplikationen sollten eine Standardbehandlung – Salz- und Proteinrestriktion ausgenommen – erhalten, wie sie nach (87) empfohlen wird. Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine ausreichende Evidenz vor, hiervon bei MmCF unter Modulatortherapie abzuweichen.

## Screening auf makrovaskuläre Erkrankungen

Derzeit liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um ein routinemäßiges Screening auf makrovaskuläre Komplikationen bei Menschen mit CFRD und Pankreasinsuffizienz zu empfehlen.

## Empfehlungen

Menschen mit CFRD sollen regelmäßig auf das Vorliegen mikrovaskulärer Komplikationen untersucht werden.

Ein **jährliches** Screening soll bei Diagnosestellung des CFRD beginnen und folgende Untersuchungen umfassen:

- Bestimmung von Albumin im Spontanurin (normiert auf Kreatinin)
- Augenhintergrunduntersuchung in Mydriasis zur Erfassung einer Retinopathia diabetica

Ein jährliches Screening soll **5 Jahre** nach Diagnosestellung des CFRD beginnen und folgende Untersuchungen umfassen:

- Screening auf diabetische sensomotorische Polyneuropathie gemäß Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes
- Inspektion der Füße

Menschen mit CFRD sollen ein jährliches Lipidscreening nach den Leitlinien für die Allgemeinbevölkerung mit niedrigem Risiko erhalten.

Menschen mit CFRD sollen bei jedem Ambulanzbesuch eine Blutdruckmessung gemäß Nationale Versorgungs-Leitlinie Hypertonie erhalten.

Pathologische Werte sollen zeitnah, spätestens bei der nächsten Vorstellung, kontrolliert werden.

Bei diagnostizierter Hypertonie oder mikrovaskulären Komplikationen soll eine Standardbehandlung erfolgen (Salz- und Proteinrestriktion ausgenommen).

Konsensstärke 100%

Bei Nicht-Erreichen der Therapieziele sollte das Screening-Intervall individuell verkürzt werden.

Konsensstärke 93%

### **5.3 Welche zusätzlichen Kontrollen/ Untersuchungen sollten während der Schwangerschaft durchgeführt werden?**

Es wird auf das Kapitel 10 dieser Leitlinie und die Leitlinie „Diabetes in der Schwangerschaft“ der DDG verwiesen (88). Eine Betreuung der Schwangeren erfolgt idealerweise in enger Kooperation zwischen den Fachdisziplinen der Diabetologie und Gynäkologie unter Einbeziehung der CF-Ambulanz.

### **5.4 Welchen Einfluss haben pulmonale Exazerbationen auf die Blutzucker-Kontrolle bei Menschen mit CF?**

Es wird auf das Kapitel 8.3 dieser Leitlinie verwiesen. Exazerbationen können durch die Inflammation zu einer Veränderung der Insulinsensitivität führen. Dies kann zusätzlich iatrogen durch den Einsatz z.B. von Glukokortikoiden verstärkt werden, was zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellaage führen kann. Im Rahmen von Exazerbationen sollen von den Betroffenen häufigere BZ-Kontrollen durchgeführt werden und eine Anpassung der Insulindosis erfolgen. Im Rahmen von Akutverschlechterungen sind eventuell häufigere Vorstellungen zur Anpassung des Therapieregimes notwendig.



## 6. Einfluss der Modulatortherapie

### 6.1 Welchen Einfluss hat die Modulatortherapie auf den Glukosestoffwechsel?

Der CFRD beruht auf einer reduzierten Menge an Inselzellen, indirekten Effekten der EPI, sowie einer Insulinresistenz (89). Der direkte Einfluss der Modulatoren auf die Beta-Zellen wird diskutiert und lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten (90).

Die Modulatortherapie kann zahlreiche indirekte Auswirkungen auf endokrine Pankreasfunktion und Insulinsensitivität haben (Reduktion inflammatorischer Prozesse im Pankreas, Reduktion systemischer Inflammation, Steigerung körperlicher Aktivität, Appetit-/Gewichtszunahme) (6). Daher ist der Gesamteinfluss auf den Glukosestoffwechsel von verschiedenen Faktoren abhängig und individuell unterschiedlich. Bereits unter der Monotherapie mit Ivacaftor wurde beschrieben, dass es zur gesteigerten Insulinsekretion, einer niedrigeren Rate neu auftretender CFRD und sogar zur Remission eines (frisch) manifesten CFRD kommen kann (6,91).

Die aktuell verfügbaren Modulatoren haben keinen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Allerdings ist aufgrund der erheblichen Änderungen in der Physiologie bei MmCF ein indirekter Einfluss im Sinne der Organerhaltung denkbar.

### 6.2 Sind diagnostische Modifikationen notwendig?

Konkrete Fragen seit der Einführung der Modulatortherapie sind:

- Soll man mit dem CFRD-Screening später beginnen (bisher 10. Lebensjahr)?
- Kann man die Abstände bei unauffälligem Befund verlängern (bisher jährlich)?
- Gibt es Kriterien für die Änderung der Screening-Strategie?
- Müssen oGTT oder CGM-Werte oder HbA1c anders beurteilt werden?

Aktuell ist die jährliche Durchführung des oGTT ab dem ca. 10. Lebensjahr als Screening-Instrument für einen CFRD empfohlen (50). In einer aktuellen Untersuchung zeigten sich unter Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor die oGTT-Werte im Durchschnitt deutlich verbessert, allerdings nicht einheitlich. Für den HbA1c ist die Signifikanz gering (92).

Der HbA1c-Wert fällt unter Modulatortherapie bei allen MmCF ab, unabhängig vom Glukosestoffwechsel-Status (Gesamtdurchschnitt  $-2,3 \text{ mmol/mol} = 0,2\%$ ). Dabei war auffällig, dass MmCF und CFRD sogar einen tendenziell etwas höheren Rückgang hatten, aber Insulinbedarf, Anzahl der Hypoglykämien und die CGM-Werte unverändert blieben (93). Klinisch hat dies keine Bedeutung. Außerdem ist denkbar, dass indirekte Einflüsse auch bei gleichbleibendem Insulinbedarf eine größere Rolle spielen können als Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, z.B. durch Änderung der Ernährung, mehr körperliche Aktivität u.a.

Auch die CGM-Werte sind unter Modulatortherapie uneinheitlich und im Durchschnitt nicht relevant verändert, auch wenn die Stoffwechselkontrolle besser ist (94).

#### Empfehlung

Die bisherigen Screening- und Diagnosemethoden sollen beibehalten werden.

Konsensstärke 93%

### 6.3 Sind therapeutische Modifikationen notwendig?

Bei manifestem CFRD und Beginn der Modulatortherapie können sich verschiedene Szenarien ergeben (92):

- Eintreten einer Remission des CFRD, so dass vorerst keine Therapie mehr nötig ist. Dieser Fall scheint aufgrund der bisherigen Erfahrungen bei jüngeren MmCF ohne lange Diabetes-Dauer eher einzutreten
- Rückgang des Insulinbedarfs
- ein zumindest vorübergehend instabiler CFRD mit häufigen Hypoglykämien und starken BZ-Schwankungen, und ggf. auch Anstieg des Insulinbedarfes

### Empfehlung

Nach Beginn der Modulatortherapie sollten engmaschige diabetologische Kontrollen erfolgen. Anpassungen der Insulintherapie können nach Beginn der Modulatortherapie notwendig werden.

Konsensstärke 100%

Welchen Verlauf der CFRD beim individuellen MmCF nehmen wird, lässt sich nach aktueller Kenntnis nicht voraussagen. Daher ist es notwendig, vor Beginn der Modulatortherapie im Patientengespräch diesen Aspekt anzusprechen, wenn bereits eine pathologische Glukosetoleranz oder ein manifester CFRD besteht.

Wenn eine Betreuung des DM in einer Praxis bzw. Institution außerhalb des CF-Zentrums erfolgt, sollte auf diesen Umstand und die Verlaufsmöglichkeiten hingewiesen werden, da dieses Problem unter Diabetologen noch nicht allgemein bekannt sein dürfte.

Im Falle gehäufter Hypoglykämien und offensichtlich reduziertem Insulinbedarf sollte die Insulindosis schrittweise reduziert werden (37). Dies betrifft sowohl das Langzeitinsulin als auch die Insulingaben zu den Mahlzeiten bei der ICT sowie Anpassung von Basalrate, Kohlenhydrat-Insulinverhältnisse und Korrekturfaktoren bei der Insulinpumpentherapie.

Ein zukünftiges Thema ist die Verwendung von nicht-Insulin-Therapien bei CFRD (siehe Kapitel 4). Bisher galt, dass orale Antidiabetika wie sie bei T2DM Verwendung finden, für die Therapie des CFRD ungeeignet sind, weil die anabole Insulinwirkung bei MmCF von großer Bedeutung ist.

Aktuell kommen sowohl GLP1-Rezeptor-Agonisten als auch Metformin und andere orale Antidiabetika (wieder) in der Diskussion und werden in kleinen Fallzahlen auch erfolgreich eingesetzt (95). Wegen der häufiger werdenden Adipositas bei MmCF kann eine insulinsparende Therapie in der Zukunft relevant werden. Eine generelle Beurteilung ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

Bei MmCF und manifestem CFRD ist eine instabile Phase häufig. Von der Remission des CFRD über instabile Verläufe bis hin zur Verschlechterung mit erhöhtem Insulinbedarf ist alles möglich.

## 6.4 Wird der CFRD-Verlauf beeinflusst und (wie) ändert sich die Prognose für den CFRD?

Über die kurzzeitigen Änderungen bzw. Einflüsse auf den CFRD im Rahmen der Modulatortherapie siehe Kapitel 6.3.

Eine Langzeit-Prognose ist aus naheliegenden Gründen noch nicht möglich (9). Denkbar ist, dass bei einer frühzeitig bei Kindern oder Jugendlichen begonnenen Modulatortherapie bei insgesamt gutem Gesundheitszustand und wenig oder nicht beeinträchtigter Lungenfunktion die Manifestation des CFRD seltener wird oder in ein höheres Alter verschoben ist. Belastbare Daten dazu gibt es derzeit nicht. Die Beta-Zell-Reserve ist besser bei jüngeren MmCF, und das C-Peptid ist besser stimulierbar. Denkbar ist, dass ein früher Beginn der Modulatortherapie die Diabetes-Manifestation durch Erhalt der Beta-Zell-Funktion



hinauszögern kann. Eine Zunahme der Insulinresistenz bei ansteigendem BMI in den Bereich von Übergewicht kann diesem Effekt entgegenwirken (89).

Ob eine sehr frühe (intrauterin bzw.) im Säuglingsalter beginnende Modulatortherapie mit Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion das Risiko für eine CFRD günstig beeinflusst, lässt sich noch nicht absehen (6). Es gibt zudem noch keine Daten dazu, wie dauerhaft sich die wiedergewonnene exokrine Pankreasfunktion aufrechterhalten lässt.

Ein zusätzlich zu erwartendes Phänomen ist die zunehmende Frequenz eines metabolischen Syndroms mit Übergang in einen T2DM, wenn die Häufigkeit von Adipositas bei MmCF zunimmt. So kann es auch zum einem CFRD/T2DM-Overlap-Syndrom kommen, was eine neue diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellt.

Bei pathologischer Glukosetoleranz bzw. manifestem CFRD ist festzustellen:

- die Prognose ist uneinheitlich
- bei MmCF kann die individuelle Entwicklung der Stoffwechsel-Situation nicht vorausgesagt werden (alles ist möglich, Tendenz eher zur Besserung, aber nicht vorhersehbar).

## 7. Ernährungstherapie

Die Ernährungsempfehlungen für Menschen mit CFRD unterscheiden sich deutlich von denen mit T1DM oder T2DM (50). Neben der Grunderkrankung CF beeinflussen eine Reihe von Faktoren wie das Ausmaß der Lungenerkrankung, weitere Komorbiditäten oder der allgemeine Ernährungszustand den Bedarf an Energie, Makro- und Mikronährstoffen (96–104).

Bei CFRD müssen die Richtlinien für die ernährungstherapeutische Behandlung der CF mit denen des DM in Einklang gebracht werden (105). Hierbei sind u.U. Kompromisse zugunsten der CF erforderlich (106). Eine Ernährungstherapie, allein, ohne medikamentöse Behandlung wird nicht empfohlen (50).

Das Expertenteam der Leitliniengruppe empfiehlt Menschen mit CFRD eine gesunde, ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung. Die Ernährungsempfehlungen sollen grundsätzlich so gestaltet werden, dass die individuellen und kulturellen Lebens- und Essgewohnheiten sowie die körperliche Bewegung Berücksichtigung finden (106).

Die optimale Ernährung umfasst Gemüse, Salat, Obst, Vollkornprodukte, Fleisch, Fisch, Eier, Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen, Milchprodukte sowie Fette. Bei Malnutrition ist eine ergänzende Ernährung mit energiereichen Lebensmitteln und, je nach Bedarf, diätetische Lebensmittel zur Energieanreicherung sowie enterale Trink- und Sondennahrung einzusetzen, um ein normales Wachstum bei Kindern oder einen guten Ernährungszustand bei Erwachsenen zu erreichen oder aufrechtzuhalten (106). Bei Übergewicht oder Adipositas sollte eine Reduktion der Energiezufuhr in Betracht gezogen werden.

Im Rahmen einer multizentrischen Kohortenstudie an Erwachsenen mit EPI und CF wurde gezeigt, dass Menschen mit CFRD im Vergleich zu denen ohne DM gemäß dem CFAbD-Score eine signifikant höhere gastrointestinale Symptomlast haben (107). Dies sollte im Rahmen der Ernährungstherapie und bei der Behandlung mit Pankreasenzymen Beachtung finden.

Die Menschen mit CFRD oder ihre Sorgeberechtigten sollen bei allen Therapieentscheidungen mit einbezogen werden, um gemeinsame Vereinbarungen zu treffen (72,106).

### Empfehlungen

Menschen mit CFRD sollten sich ausgewogen, abwechslungsreich und gesund ernähren.

Die Ernährungsempfehlungen sollen die individuellen und kulturellen Lebens- und Essgewohnheiten sowie die körperliche Bewegung berücksichtigen.

Die betroffenen Menschen sollen im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung beteiligt werden, um gemeinsame Vereinbarungen zu treffen.

Konsensstärke 92%

### 7.1 Welche Ziele verfolgt die Ernährungstherapie bei CFRD (ernährungstherapeutische Behandlung von Menschen mit CFRD mit und ohne CFTR-Modulatortherapie)

Ziel der Ernährungstherapie bei CF ist, ein altersentsprechendes Gedeihen von Kindern und Jugendlichen bzw. einen normalen Ernährungszustand bei Erwachsenen zu erreichen (siehe Tabellen 6-8). Sowohl Unter- als auch Übergewicht sollen vermieden werden. Der Bedarf aller Makro- und Mikronährstoffe muss gedeckt werden. Ernährungstherapeutische Maßnahmen sollen dazu beitragen, die Progredienz der Erkrankung, gerade auch in Hinblick auf die Lungenfunktion, bestmöglich zu verlangsamen, Komplikationen zu vermeiden sowie die Lebensqualität und -erwartung zu verbessern (108).

Hochwirksame Modulatortherapien haben bei MmCF zu einer deutlichen Zunahme des Körpergewichts bis hin zu Übergewicht oder Adipositas geführt (109). Hypertonie, Hyperlipidämien, Insulinresistenz und kardiometabolische Erkrankungen können resultieren (110,111). Ziel der Ernährungstherapie ist, Übergewicht und Adipositas sowie die damit verbundenen Folgeerkrankungen zu vermeiden bzw. zu behandeln.

Die Ernährungstherapie bei DM hat zum Ziel, eine gute glykämische Kontrolle zu erreichen und Akutkomplikationen wie Hypoglykämien sowie Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen zu vermeiden. Die Menschen sollen in die Lage versetzt werden, die Glukosewirksamkeit ihrer Nahrung korrekt einzuschätzen, um die medikamentöse Therapie darauf abstimmen zu können (72).

Die Zielsetzung der Ernährungstherapie bei CFRD besteht darin, die beiden Ernährungskonzepte personalisiert zu kombinieren (106).

### **Empfehlungen**

Ein altersentsprechendes Gedeihen von Kindern und Jugendlichen bzw. ein guter Ernährungszustand bei Erwachsenen soll angestrebt werden.

Eine gute glykämische Kontrolle sollte angestrebt werden, Akutkomplikationen wie Hypoglykämien sowie Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen sollten vermieden werden.

Die Ziele der Ernährungstherapie bei DM und CF sollen im Rahmen personalisierter Konzepte kombiniert werden.

Die Ernährungstherapie sollte durch eine im Bereich CF und Diabetes-erfahrene Diätassistentin oder einen Diätassistenten<sup>1</sup> angeboten werden.

Konsensstärke 100%

(<sup>1</sup>Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH)

## **7.2 Wie hoch ist der Energiebedarf bei Menschen mit CFRD?**

Der Energiebedarf bei Menschen mit CFRD ist von vielen Einflussgrößen abhängig. Ein erhöhter Energiebedarf besteht vor allem aufgrund von Infektionen, Fieber und vermehrter Atemarbeit (64). Leber- und Nierenerkrankungen können ebenfalls mit einem erhöhten Energiebedarf einhergehen (64,112). Darüber hinaus können maligne Erkrankungen, deren Inzidenz bei CF zunehmend ist, zu einem Anstieg des Energiebedarfs führen (113).

Zu Energieverlusten kann es bei EPI und/oder gestörtem Glukosestoffwechsel bzw. CFRD kommen. Inappetenz, aufgrund akuter und chronischer Infektionen, Erbrechen z.B. im Rahmen von gastroösophagealem Reflux oder Husten sowie Depressionen können die Energieaufnahme beeinträchtigen (50,108,114).

Hochwirksame Modulatortherapien haben bei einem Teil der MmCF zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Exazerbationsrate, der Verdauungs- und Stoffwechselsituation geführt (109,115). Eine signifikante Reduktion des Grundumsatzes (Basal Metabolic Rate, BMR) ist unter der Therapie mit Ivacaftor beschrieben (115). Viele Betroffene berichten darüber hinaus von einem verbesserten Appetit, der bei bestehenden alten Ernährungsgewohnheiten zu einer Erhöhung des Körpergewichts bei MmCF führen kann.

Insgesamt kann es aus unterschiedlichen Gründen im Rahmen einer Modulatortherapie zu einer Abnahme des Energiebedarfs, einer Verbesserung der Energieaufnahme sowie einer Reduktion von Energieverlusten kommen (115,116).

Der Energiebedarf kann bei MmCF bei 110 - 200 % der alters- und geschlechtsspezifischen Norm (D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr) liegen (106). Unter Modulatortherapie und/oder bei mildereren CF-Mutationen kann er auch geringer sein (106). Eine rasche

Gewichtsabnahme bei Übergewicht oder Adipositas ist nicht zu empfehlen, weil zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt ist, ob diese möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die Lungenfunktion oder den Anteil an fettfreier Körpermasse hat.

Zur individuellen Bestimmung des Energiebedarfs eines Menschen mit CFRD ist das Führen eines Ernährungs-, Enzym- und BZ-Protokolls hilfreich, das im Zusammenhang mit dem Körpergewicht Rückschlüsse auf den Bedarf zulässt (117). Diese und weitere ernährungstherapeutischen Maßnahmen, die das Ziel haben, eine ausgewogene Energiebilanz bei den MmCF zu erreichen, sollte durch eine/n im Bereich CF spezialisierte Diätassistenten oder einer Diätassistentin<sup>1</sup> erfolgen.

Aufgrund der Vielzahl an Parameter, die den Energiebedarf beeinflussen, kann keine einheitliche Aussage getroffen werden. Die Energiezufuhr soll demzufolge individuell und bedarfsangepasst erfolgen (Tabelle 5).

### **Empfehlung**

Die Energiezufuhr soll bedarfsangepasst erfolgen.

Konsensstärke 92%

(<sup>1</sup>Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH)

## **7.3 Welche Empfehlungen bestehen bzgl. Makronährstoffen (Zufuhr und Qualität)?**

### **7.3.1 Fett**

Der Vergleich der Registerdaten aus den USA (Boston) und Toronto (Kanada) in den 1980er Jahren, der unter fettreicher Ernährung einen verbesserten Ernährungszustand der MmCF und damit verbunden eine höhere Lebenserwartung zeigte, führte zu einem Paradigmenwechsel in der Ernährungstherapie. Weltweit etablierte sich die Empfehlung einer fettreichen Ernährung (40 Energieprozent Fett) bei CF (114,118). Die Voraussetzung hierfür war eine Verbesserung der PERT, die durch die Markteinführung der ersten magensaftresistenten Pankreatinpellets ermöglicht wurde.

Nicht zuletzt seit Einführung der Modulatortherapie zeigt sich eine positive und teilweise auch überschießende Gewichtsentwicklung. Laut Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers hat sich der Anteil der übergewichtigen MmCF zwischen 2000 und 2021 um 172 % vergrößert (1).

Zu den Risikofaktoren für Übergewicht zählen ein höheres Lebensalter, EPI und CFTR-Mutationen mit Restfunktion (119).

In Anbetracht der steigenden Zahlen von MmCF, die an Übergewicht oder Adipositas leiden, hat in den letzten Jahren innerhalb der Ernährungstherapie ein grundlegendes Umdenken stattgefunden. Anstatt 40 Energieprozent (En%) Fett wird nun eine dem individuellen Energiebedarf angepasste Fettzufuhr empfohlen. Sie kann je nach energetischen Erfordernissen bei 30 bis 40 En% liegen.

Hypertonie, Hypercholesterinämie und Insulinresistenz werden bei CF in den letzten Jahren zunehmend beobachtet. Diese kardiovaskulären Risikofaktoren sind bei übergewichtigen oder adipösen MmCF signifikant stärker ausgeprägt (110,111).

Der CF-Phänotyp ist mit Lipidanomalien assoziiert. Dies gilt insbesondere für die essenziellen oder semi-essenziellen Fettsäuren. Seit über 60 Jahren ist beispielsweise der Mangel an Linolsäure bekannt und bestätigt (98).

Deshalb sollte der Qualität der Fettversorgung deutlich mehr Beachtung geschenkt werden (120). Empfehlenswert sind linolsäurereiche Fette wie Sojaöl, Sonnenblumenöl, Maiskeimöl

und Nüsse. Darüber hinaus ist der Verzehr von fettreichen Kaltwasser-Meeresfischen wie Lachs, Hering, Makrele, Thunfisch oder Sardinen vorteilhaft, die gute Lieferanten für EPA (Eicosapentaensäure) und DHA (Docosahexaensäure) darstellen.

Menschen mit CF sollten Lebensmittel, die reichlich gesättigte und/oder Trans-Fettsäuren enthalten, analog zur gesunden Allgemeinbevölkerung, weitgehend meiden. Auch hier gilt es, bei Personen mit Untergewicht individuelle Kompromisse zu finden.

Fette beeinflussen indirekt den BZ-Verlauf, indem sie die Magenentleerung und die Kohlenhydratresorption verzögern und dadurch postprandiale Hyperglykämien abmildern können.

Ketogene Diäten, die zu einem unbeabsichtigten Gewichtsverlust führen können, sind bei CF zu meiden. Ob für Menschen mit CFRD und Übergewicht eine ketogene Diät zur Gewichtsreduktion sinnvoll ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund mangelnder Daten nicht beantwortet werden. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass bei den Menschen zusätzlich eine EPI vorliegen kann und extreme Gewichtsabnahmen nach dem jetzigen Wissensstand nicht sinnvoll erscheinen.

### **Empfehlungen**

Die Fettzufuhr soll personalisiert nach dem Energiebedarf und dem Körpergewicht des MmCF empfohlen werden.

Auf die Qualität der Nahrungsfette sollte geachtet werden.

Konsensstärke 86%

### **7.3.2 Eiweiß**

Es wird angenommen, dass zu den Hauptmechanismen, die die Prognose bei CFRD negativ beeinflusst, eine Kombination aus

1. Proteinkatabolismus, verminderter fettfreier Körpermasse und Unterernährung infolge von Insulininsuffizienz und
2. einem erhöhten proinflammatorischen und proinfektiösen Zustand im Zusammenhang mit intermittierender Hyperglykämie gehören (121).

Hieraus resultiert ein erhöhter Eiweißbedarf.

Bei EPI ist die Eiweißresorption im gleichen Maße wie die Fettaufnahme eingeschränkt. Die PERT verbessert die Resorption erheblich, korrigiert sie allerdings nicht vollständig, wodurch es zu einer Proteinmalabsorption kommt (104).

Aufgrund eines erhöhten Bedarfs an Eiweiß einerseits und einer möglicherweise verminderten Zufuhr andererseits benötigen Menschen mit CFRD im Vergleich zu Personen mit anderen Diabetestypen deutlich mehr Eiweiß. Die Zufuhr sollte bei 15-20 En% Eiweiß liegen.

### **Empfehlung**

Die Eiweißzufuhr sollte 15-20 En% betragen.

Konsensstärke 100%

### 7.3.3 Kohlenhydrate

Eine ausgewogene, abwechslungsreiche, gesunde Ernährung ist auch hinsichtlich kohlenhydrathaltiger Lebensmittel und zugunsten einer guten glykämischen Kontrolle zu empfehlen.

Die medikamentöse Therapie ist der Ernährung bzw. der Kohlenhydratzufuhr anzupassen. Im Rahmen der Schulung (siehe Kapitel 12) lernen die Menschen mit CFRD in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung (AGT, INDET, IGT, IFG, CFRD) und der Art der Diabeseinstellung, Kohlenhydrate in Lebensmitteln zu erkennen, deren BZ-Wirksamkeit einzuschätzen bzw. die aufgenommenen Kohlenhydrate pro Mahlzeit richtig abzuschätzen (106).

Kohlenhydrate sollten nicht zugunsten der glykämischen Kontrolle reduziert werden. Auch eine „Low Carb“-Diät ist nicht empfehlenswert, da es zu einer ungewollten Gewichtsabnahme kommen könnte.

Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt keine qualitativ hochwertige Evidenz für die Auswahl von Lebensmitteln mit niedrigem glykämischen Index (GI) bei CF und CFRD (122).

Dennoch wird Menschen mit CFRD und Normal-, Übergewicht oder Adipositas der Verzehr von Kohlenhydraten mit einem niedrigen GI empfohlen (106).

Das individuelle Testen der Glykämieantwort (durch Glukose-Selbstkontrollen) auf kohlenhydrathaltige Lebensmittel und Mahlzeiten ist analog zu den Empfehlungen zur Ernährung von Menschen mit T1DM vorteilhaft (123).

Die isolierte Aufnahme von Lebensmitteln und Getränken mit hohem Zuckeranteil, die keine anderen Nährstoffe wie Fett, Eiweiß und/oder Ballaststoffe beinhalten, sollten vermieden werden, da sie mit einem raschen BZ-Anstieg einhergeht (106,124). Diese Lebensmittel, die einen sehr hohen GI aufweisen, wie beispielsweise zuckergesüßte Getränke, eignen sich eher zur Behandlung von Hypoglykämien.

Bei untergewichtigen Menschen mit CFRD oder denen, die Probleme haben, ihr Zielgewicht zu halten, können raffinierte Kohlenhydrate eine wichtige Energiequelle sein. In diesem Fall müssen personalisierte Lösungen gefunden werden (124).

Mit einfachen ernährungstherapeutischen Maßnahmen kann die postprandiale BZ-Antwort auf Lebensmittel mit Haushaltszucker positiv beeinflusst werden. Falls gesüßte Speisen verzehrt werden, sollten solche bevorzugt werden, die gleichzeitig Fett, Eiweiß und/oder Ballaststoffe enthalten. Als Beispiele sind fetthaltige Backwaren, Schokolade, Süßigkeiten mit Nüssen und Samen, Desserts mit Früchten, Nüssen und/oder Sahne zu nennen (125). Die Magenverweildauer wird dadurch erhöht, die Glukoseresorption verzögert und der BZ-Anstieg verlangsamt. Alternativ können in einer Mahlzeit Lebensmittel so kombiniert werden, dass der postprandiale BZ-Anstieg moderat verläuft. So können mit Haushaltszucker gesüßte Lebensmittel nach einer Mahlzeit mit Fett, Eiweiß und Ballaststoffen verzehrt werden. Darüber hinaus ist die gleichmäßige Verteilung von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln über den Tag zu empfehlen (106).

Falls hochkalorische Trinknahrungen oder Nahrungssupplemente zur Energieanreicherung zum Einsatz kommen, sollten diese nochmals bzgl. ihrer Glukosewirksamkeit überprüft werden. Anstatt Maltodextrin kann ein Kohlenhydrat-Fett-Supplement oder eine Fett-Wasser-Emulsion empfohlen werden.

Hochkalorische Trinknahrungen zählen zu den hochverarbeiteten Lebensmitteln und können erfahrungsgemäß starke postprandiale BZ-Peaks auslösen, was hinsichtlich der Insulintherapie Beachtung finden muss. Allerdings steht das Erreichen von Normalgewicht bei MmCF und das Vermeiden von Untergewicht im Vordergrund, sodass möglicherweise Kompromisse gefunden werden müssen.

Süßstoffe können zugunsten einer guten glykämischen Kontrolle bei normalgewichtigen oder bei übergewichtigen bzw. adipösen Menschen mit CFRD eingesetzt werden. Die jeweilige

akzeptable tägliche Höchstmenge (ADI) ist hierbei zu beachten, um gesundheitliche Risiken zu vermeiden. Der Einsatz von Süßstoffen in der Ernährung wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Nach aktuellem Forschungsstand besteht die Evidenz, dass Süßstoffe keine negativen Effekte auf die BZ- und Insulinregulierung haben (126,127).

Eine sehr hohe Ballaststoffzufuhr kann bei manchen MmCF gastrointestinale Symptome verstärken, während eine zu geringe eine Obstipation fördern kann (128,129). Eine altersentsprechende Ballaststoffzufuhr sollte bei Normalgewicht und Übergewicht bzw. Adipositas angestrebt werden. Hierbei sind gastrointestinale Symptome, die individuelle Verträglichkeit, Ernährungsgewohnheiten und Vorlieben zu berücksichtigen (129,130).

In einer Pilotstudie konnten die Vorteile einer Supplementation von löslichen Ballaststoffen auf postprandiale Glukoseverläufe, die bereits bei T2DM nachgewiesen wurden, bei MmCF und gestörter Glukosetoleranz oder DM nicht bestätigt werden (131). Allerdings handelte es sich hier um eine sehr kleine Studie (IGT: n= 10 und CFRD n=4), und es wurden ausschließlich lösliche Ballaststoffe betrachtet.

Die positiven Effekte einer ballaststoffhaltigen Ernährung auf Stoffwechsel und Verdauung sind in der Allgemeinbevölkerung gut untersucht (132).

*Lösliche Ballaststoffe* können einen positiven Einfluss auf das LDL-Cholesterin haben und dieses senken. Da Hypercholesterinämien bei CF in den letzten Jahren zunehmen, sind Lebensmittel, die lösliche Ballaststoffe enthalten, zu empfehlen. Hierzu zählen Obst, Gemüse, Hafer und Hülsenfrüchte (133).

*Unlösliche Ballaststoffe* erhöhen das Stuhlvolumen und wirken präventiv gegen Obstipation. Da Obstipation ein häufiges Problem bei CF darstellt, sind Speisen, die unlösliche Ballaststoffe beinhalten, vorteilhaft. Hierzu zählen Vollkornprodukte, Nüsse, Samen und die Schalen von Obst und Gemüse (129).

*Resistente Stärke* wird im Colon fermentiert. Bei diesem Prozess entstehen kurzkettige Fettsäuren, die sich vorteilhaft auf die Darmmikrobiota auswirken. Im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass resistente Stärken der Typen 1 und 2 die Glukosehomöostase positiv beeinflussen können. Die Verwendung von resistenter Stärke als diätetische Intervention für Menschen mit T2DM oder Prädiabetes kann, laut Autoren, eine weitere Verschlechterung der glykämischen Kontrolle verhindern (134). Ein hoher Gehalt an resistenter Stärke ist beispielsweise in gekochten und dann abgekühlten Kartoffeln, Reis oder Teigwaren enthalten.

Dysbiose ist bei CF ein vorherrschendes Problem. Die Ursachen sind multifaktoriell (135).

Da eine enge Beziehung zwischen der Mikrobiota und dem Diabetes besteht (136–138), ist die Zufuhr resistenter Stärke, löslicher und unlöslicher Ballaststoffe bei CF im Allgemeinen und auch hinsichtlich CFRD empfehlenswert.

## **Empfehlungen**

Eine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr (im Sinne einer ketogenen Diät oder zur Vermeidung einer Insulintherapie) soll bei CFRD nicht erfolgen.

Konsensstärke 86%

Menschen mit CFRD und Adipositas oder Übergewicht sollen bzgl. Art, Menge und Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag beraten werden, um das Normalgewicht und die glykämischen Ziele zu erreichen.

Konsensstärke 100%

Menschen mit CFRD mit Normalgewicht sollen Ernährungsempfehlungen erhalten, die die Art, Menge und Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag umfassen, um das Körpergewicht beizubehalten und die glykämischen Ziele zu erreichen.

Konsensstärke 100%



Für Menschen mit CFRD, die untergewichtig sind, sollen Ernährungsempfehlungen für CF im Vordergrund stehen, um das Zielgewicht und die glykämischen Ziele zu erreichen.

Konsensstärke 57%

## 7.4 Welche Empfehlungen gelten bzgl. Mikronährstoffen?

Bei MmCF besteht in der Regel ein Mangel an bestimmten Mikronährstoffen. Ursächlich ist die EPI, die die meisten MmCF betrifft. Aber auch unter einer regelrechten PERT kann es zu einer unzureichenden Resorption von Mikronährstoffen kommen. Vermehrt ablaufende Entzündungsprozesse führen darüber hinaus bei allen MmCF zu einem erhöhten oxidativen Stress, was wiederum zu einem höheren Bedarf an Antioxidantien führt. Bei MmCF und CFRD ist deshalb eine besondere Sorgfalt bei der Überwachung und Durchführung der notwendigen Nahrungsergänzung indiziert. Die Supplementation von Mikronährstoffen sollte sich dabei an den allgemeinen Empfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Ernährungsleitlinien für MmCF (z.B. (108,114)) ausrichten.

### 7.4.1 Fettlösliche Vitamine

MmCF leiden häufig an einem Mangel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K, so dass auf eine Nahrungsergänzung nicht verzichtet werden kann. Bei MmCF unter CFTR-Modulatortherapie ist eine sehr sorgfältige Überwachung der Plasmaspiegel fettlöslicher Vitamine wichtig (Kontrolle erstmals 3 Monate nach Therapiestart), um eine Überversorgung (v.a. Vitamin A) bzw. eine Unterversorgung (v.a. Vitamin D, E) mit diesen Vitaminen zu vermeiden. Die im Folgenden aufgeführten Dosen stellen eine Orientierung für den Start der Supplementation für die verschiedenen Altersgruppen dar. Die Dosisfestlegung sollte im Verlauf anhand der Spiegelkontrollen erfolgen.

*Vitamin A:* Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen zur Supplementation beta-Karotin (Pro-Vitamin A) welches zum Erreichen normaler Plasmaspiegel mit 1 mg/kg/d (max. 50 mg/d) für 12 Wochen dosiert werden sollte. Danach sollte auf eine Erhaltungsdosis (maximal 10 mg/d) reduziert werden (108). Für den deutschen Sprachraum wurde zuletzt Retinol in Dosierungen von 1500 IE (0-12 Monate), 5000 IE (1-3 Jahre), 5000-10000 IE (4-8 Jahre) und 10 000 IE (>8 Jahre) empfohlen (114). Erfahrungsgemäß können und sollten diese Dosierungen bei MmCF unter einer effektiven CFTR-Modulatortherapie rasch reduziert werden.

*Vitamin D:* Aufgrund des Risikos von Knochenerkrankungen benötigen MmCF relativ hohe Dosierungen. Eine Besonderheit bei Menschen mit CFRD besteht nicht. Altersgestaffelt sollten Säuglinge 400-1000 IE/Tag, Kinder von 1-10 Jahren 800-2000 IE/Tag und ältere MmCF bis zu 4000 IE/Tag Cholecalciferol erhalten (108,114).

*Vitamin E:* Die Nahrungsergänzung dieses Antioxidans sollte bei MmCF mit und ohne CFRD mit 40-50 IE (Säuglinge), 80-150 IE (1-3 Jahre), 100-200 IE (4-8 Jahre) und 400 IE (>8 Jahre) durchgeführt werden (108,114).

*Vitamin K:* Aufgrund seiner Rolle bei der Blutgerinnung und Knochengesundheit sollten MmCF mit und ohne CFRD täglich 0,3–1,0 mg/Tag Vitamin K einnehmen.

Bei älteren Kindern kann die Dosis auf bis zu 10 mg/Woche erhöht werden. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Gerinnung (Quick/INR) zur Kontrolle einer ausreichenden Ausstattung mit Vitamin K ungeeignet ist. Jedoch erlaubt die Bestimmung der Prothrombinzeit eine gewisse Einschätzung der Vitamin K-Versorgung, da diese vor allem Faktor VII-abhängig ist. Die Bestimmung von Vitamin K1 oder K2 im Serum ist nicht zielführend.

Bei Vitamin-K-Mangel werden nichtcarboxylierte und somit funktionsuntüchtige Vorstufen sezerniert. Diese sogenannten PIVKA-II (protein induced in vitamin K absence, auch bekannt als Desgammacarboxyprothrombin) zeigen den Vitamin-K-Status an. Eine entsprechende laborchemische routinemäßige Bestimmung von PIVKA-II steht zurzeit nicht zur Verfügung.



Da Vitamin K unabhängig von der Dosis, die oral aufgenommen wird, nicht toxisch wirkt, sollte es auch bei normalen Gerinnungswerten leitlinienkonform substituiert werden.

### Empfehlungen

Bei MmCF und CFRD sollte eine Nahrungsergänzung mit fettlöslichen Vitaminen, wie in den einschlägigen Leitlinien empfohlen, vorgenommen werden.

MmCF und CFRD unter Supplementation mit fettlöslichen Vitaminen und Modulatortherapie sollten eine sorgfältige Überwachung der Plasmaspiegel der Vitamine A, D und E erhalten. Dabei sollte die erste Kontrolle 3 Monate nach Start der Modulatortherapie erfolgen. Um Über- oder Unterdosierungen der fettlöslichen Vitamine zu vermeiden, sollten die Dosierungen anhand der Plasmaspiegel der Vitamine A, D und E angepasst, sowie Vitamin K leitlinienkonform gegeben werden.

Konsensstärke 100%

### 7.4.2 NaCl

MmCF verlieren durch Schwitzen mehr NaCl, insbesondere bei heißem Wetter, körperlicher Aktivität und Krankheit, was das Risiko eines Natriummangels bedingen kann. Menschen mit CFRD müssen möglicherweise genauer überwacht werden, da es zusätzlich auch Diabetesbedingt zu Störungen des Elektrolythaushalts kommen kann. Der Natriumstatus kann dabei durch fraktionierte Natriumausscheidung (FENa) oder das Natrium-Kreatinin-Verhältnis im Urin überwacht werden.

Für Säuglinge wird eine Natriumergänzung von 1–2 mmol pro kgKG/Tag empfohlen, bei Krankheit oder erhöhtem Flüssigkeitsverlust bis zu 4 mmol/kg. Bei älteren Kindern und Erwachsenen sollte der Natriumbedarf auf der Grundlage individueller Faktoren wie Klima, Bewegung und Ernährung angepasst werden (108). Unter Modulatortherapie kann der Verlust an Natrium abnehmen, so dass hier personalisierte Empfehlungen bzgl. NaCl gegeben werden sollten.

### Empfehlung

MmCF und CFRD sollen bezüglich eines Natriummangels genau überwacht und bei Bedarf mit NaCl substituiert werden. Eine Initiierung einer Modulatortherapie ändert den bisherigen, erwarteten Natriumverlust, weshalb dann angepasste Empfehlungen gegeben werden sollten.

Konsensstärke 100%

### 7.4.3 Zink, Selen, essenzielle Fettsäuren

**Zink:** MmCF, insbesondere solche mit CFRD, sind aufgrund von Malabsorption und erhöhtem Stoffwechselbedarf einem Zinkmangelrisiko ausgesetzt. Chronische Entzündungen und oxidativer Stress erhöhen das Risiko zusätzlich. Bei Verdacht oder bestätigtem Zinkmangel sollte eine Nahrungsergänzung für Säuglinge (1 mg/kgKG/Tag), Kinder (15 mg/Tag) und Erwachsene (25 mg/Tag) für sechs Monate in Betracht gezogen werden.

**Selen:** Es gibt nicht genügend Evidenz, um eine routinemäßige Selensupplementierung bei MmCF mit oder ohne CFRD zu empfehlen. Selen ist jedoch an der antioxidativen Abwehr beteiligt. Studien haben jedoch keinen eindeutigen Nutzen einer Supplementierung nachgewiesen, so dass diese nur bei eindeutig nachgewiesenem Mangel erfolgen sollte (108).

**Essenzielle Fettsäuren (Eicosapentaensäure, EPA, und Docosahexaensäure, DHA):** Bei MmCF mit oder ohne CFRD kann es zu einem Mangel an EPA und DHA kommen. Da diese Fettsäuren wichtig für die Abwehr von Entzündungen und zur Unterstützung der allgemeinen Gesundheit sind, sollten MmCF angehalten werden, Omega-3-reiche Lebensmittel wie fettreiche Meeresfische zu verzehren, um allgemeine Ernährungsempfehlungen zu erfüllen (siehe 7.3.1).

#### **Empfehlung**

MmCF und CFRD sollten bezüglich eines potenziell auftretenden Zinkmangels überwacht und bei Bedarf mit Zink substituiert werden.

MmCF und CFRD sollten angehalten werden, Omega-3-reiche Lebensmittel nach den allgemeinen Ernährungsempfehlungen zu verzehren.

Konsensstärke 92%

### **7.5. Alkohol**

Menschen mit CFRD sollten über die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf den BZ-Spiegel beraten werden und wenn Alkohol konsumiert wird, zu einem risikoarmen Konsum angehalten werden. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt als Grenzwerte für einen risikoarmen Konsum <27 g Alkohol pro Woche an (entsprechend 1-2 kleine Gläser Wein oder kleine Flaschen Bier). Diese Mengen gelten auch für Menschen mit CFRD.

Der Genuss von Alkohol kann die BZ-Gegenregulation beeinträchtigen und somit das Risiko für Unterzuckerungen erhöhen. Bei etwa jeder fünften schweren Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, ist die Ursache Alkoholkonsum. Ein Effekt von Alkohol dürfte in der Bewusstseins Einschränkung liegen, die zu einer eingeschränkten Wahrnehmung von Unterzuckerungen führt und Betroffene daran hindert, angemessen zu reagieren. Zu dieser Fragestellung liegt ein systematischer Review aus dem Jahr 2018 vor. Es wurden insgesamt 13 Studien (RCT und Beobachtungsstudien) ausgewertet.

Obwohl die spezifischen Risiken im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum für die Leber von MmCF nur unzureichend definiert sind, ergab eine kürzlich durchgeführte Umfrage zu Alkoholkonsummustern bei 952 MmCF in den USA alarmierende Ergebnisse (139). Von den Befragten konsumierten 77% (n = 729) der eingeschlossenen MmCF derzeit Alkohol, und übermäßiger Alkoholkonsum kam bei einem viel höheren Anteil von 54% (n = 391) vor, verglichen mit 31% in der Allgemeinbevölkerung. Von den MmCF, die übermäßig Alkohol konsumierten, gaben 30% an, Symptome eines schädlichen Alkoholkonsums gehabt zu haben. Bemerkenswerterweise hatte ein erheblicher Prozentsatz der MmCF, die die Kriterien für übermäßigen Alkoholkonsum erfüllten, auch medizinische Komorbiditäten, einschließlich Diabetes (32%) und CFLD (10%), trotz der bekannten Hepatotoxizität von Alkohol.

Daher wird für die gesamte CF-Population ein Screening auf Alkoholkonsum und dessen übermäßigen Konsum empfohlen. Darüber hinaus besteht ein dringender Bedarf an Aufklärungsmaßnahmen und der Überweisung zur Behandlung bei übermäßigem Konsum, insbesondere bei CF mit Leberfunktionsstörung jeglichen Schweregrades.

#### **Empfehlung**

Menschen mit CFRD sollen darauf hingewiesen werden, dass bei Konsum von Alkohol das Risiko für schwere Hypoglykämien ansteigt und dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholkonsums reduziert wird.

Menschen mit CFRD mit einem riskanten Alkoholkonsum bzw. einer Alkoholabhängigkeit sollen über die Gefahren des Alkohols, speziell auch in Bezug auf eine verschlechterte Stoffwechseleinstellung sowie die Gefahr von Folgeerkrankungen, aufgeklärt werden.

Konsensstärke 100%

(64,140)

## 7.6. Was ist bei nächtlicher Ernährung über PEG zu beachten?

Bei persistierender Malnutrition trotz ernährungstherapeutischer Maßnahmen – wie der Einsatz von Nahrungssupplementen oder hochkalorischer Trinknahrungen – wird eine ergänzende Ernährung über perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) als invasiver Ernährungssupport empfohlen (108). Die nächtliche Ernährung über PEG geht mit einem 2-fach erhöhten Risiko für Hyperglykämien einher (141,142) und stellt ein Risiko für die Entwicklung eines CFRD dar. Erhöhte BZ-Spiegel im Rahmen einer Sondierung beeinträchtigen die Bemühungen um Gewichtszunahme. Bei geplanter Anlage einer PEG soll zunächst ein oGTT durchgeführt werden. Da es trotz unauffälliger Testergebnisse des oGTT bei der nächtlichen Ernährung zu erhöhten BZ-Spiegeln kommen kann, sollte bei Abschluss des Kostaufbaus eine Glukoseüberwachung per BZ-Messung vor, in der Mitte und nach der Sondierung erfolgen. Alternativ kann ein kontinuierliches Glukosemonitoring mittels real-time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) durchgeführt werden. Sind diese unauffällig, sollte im Verlauf einmal pro Monat eine entsprechende Blutglukose-Selbstmessung (BGSM) stattfinden (34,50). Erhöhte Glukosewerte, die durch BGSM festgestellt werden, müssen von einem zertifizierten Labor bestätigt werden (34).

Die Diagnose eines CFRD ist gestellt, wenn die BZ-Spiegel während oder nach der Sondierung  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) an zwei verschiedenen Tagen betragen (50).

Da es im Rahmen des zirkadianen Rhythmus in den frühen Morgenstunden zu einem Peak der kontrainsulinären Hormone Somatotropin und Cortisol kommt, ist es vorteilhaft, die nächtliche Sondierung so zu planen, dass sie spätestens um 2 Uhr morgens abgeschlossen ist (Best Practice).

Die Sondennahrung sollte energiereich und somit fettreich sein, um mit einem niedrigen Volumen ein Optimum an Kalorien zu liefern und die Gesamtdauer der Sondierung möglichst kurz zu gestalten. Bei Vorliegen einer EPI ist darüber hinaus eine Nahrung auszuwählen, die einen hohen Anteil an mittelkettigen Fettsäuren (MCT) enthält, da diese unabhängig von Pankreasenzymen resorbiert werden (125).

Die Pankreasenzyme werden pro Gramm Nahrungsfett abzüglich der MCT-Fette berechnet, wobei etwa 2000-4000 IE Lipase/g Nahrungsfett benötigt werden (114).

Die Gesamtdosis der berechneten Enzymdosis sollte gesplittet erfolgen. Empfehlenswert ist die Einnahme von einem Drittel der Dosis nach Beginn der Sondierung und die restlichen zwei Drittel vor dem Schlafengehen. Im Falle nächtlichen Aufwachens während oder am Ende der Sondierung kann eine zusätzliche Enzymeinnahme erfolgen. Ein Wecken zur Einnahme von Pankreasenzymen wird im Routinefall nicht empfohlen (125).

Das Insulinregime sollte dem Gehalt an Kohlenhydraten der Nahrung, der Einlaufgeschwindigkeit und der Dauer der Sondierung entsprechen (50).

Zu bedenken ist, dass es bei technischem Defekt der Pumpe und somit Unterbrechung der Sondierung oder bei Erbrechen zu Hypoglykämien kommen kann. Hier ist der Einsatz von Echtzeit- beziehungsweise real-time-CGM mit Alarmfunktion hilfreich.

### Empfehlung

Vor geplanter Anlage einer PEG soll bei Menschen mit CF ohne CFRD ein oGTT durchgeführt werden.

Wenn der Kostaufbau erfolgt ist, sollte eine Glukoseüberwachung (BGSM oder rtCGM) durchgeführt werden.

Die Sondennahrung sollte energie- und fettreich sein, um mit einem niedrigen Volumen ein Optimum an Kalorien zu gewährleisten und die Gesamtdauer der Sondierung möglichst kurz zu gestalten.

Auswahl und Dosis des Insulins soll dem Gehalt an Kohlenhydraten der Nahrung, der Einlaufgeschwindigkeit und der Dauer der Sondierung entsprechen.

Konsensstärke 86%

## 7.7 Nieren- und Leberinsuffizienz

Menschen mit CFRD und Leberinsuffizienz haben ein hohes Risiko für Mangelernährung. Daher sollte die Energie- und Proteinzufuhr normal bis erhöht sein, je nach Krankheitsstadium und orientiert an den Leitlinien für andere Personen mit Leberinsuffizienz. Nur in sehr wenigen Ausnahmefällen besteht bei Leberzirrhose eine sog. Eiweißintoleranz, sodass eine (in der Regel zeitlich limitierte) Restriktion notwendig ist. Hierfür ist immer die Hinzuziehung eines Hepatologen und einer in der Hepatologie geschulten Diätassistentin oder eines Diätassistenten<sup>1</sup> notwendig.

(<sup>1</sup> Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH)

Menschen mit CFRD und Niereninsuffizienz in den Stadien 3-5 sollten nach Empfehlung der KDOQI eine Eiweißzufuhr von mind. 0,8 g/kgKG Eiweiß anstreben. Eine Eiweißzufuhr von >1,3 g/kg KG und insbesondere Eiweißexzesse sollten vermieden werden. Menschen mit CFRD und Dialysepflichtigkeit haben einen erhöhten Eiweißbedarf (1,2 g/kgKG/Tag).

### Empfehlungen

Menschen mit CFRD und Leber- oder Niereninsuffizienz sollten die Eiweißzufuhr nicht begrenzen (d.h. diese sollte mind. 0,8 -1,3 g/kgKG/Tag betragen).

Bei Menschen mit CFRD und Leberzirrhose und/oder Dialysepflichtigkeit soll auf den erhöhten Eiweißbedarf geachtet werden (d.h. 1,2 g/kgKG/Tag).

Bei Menschen mit CFRD und Leber- oder Niereninsuffizienz sollte keine Reduzierung der Natriumzufuhr erfolgen\*.

Konsensstärke 100%

(140,143)

\*Anpassungen hinsichtlich der Phosphat- und Kaliumaufnahme sollten nur durch nephrologisch geschulte Ernährungsfachkräfte in Absprache mit dem behandelnden Nephrologen durchgeführt werden. Eine Abstimmung auf die individuellen Bedürfnisse und den Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung und anderer komorbider Erkrankungen ist notwendig.

	Körpergewicht unter Zielbereich	Körpergewicht im Zielbereich	Körpergewicht über Zielbereich
Energie	Personalisiert, um Zielgewicht zu erreichen;  120-200% der DACH-Referenzwerte	Personalisiert, um ein altersentsprechendes Gedeihen zu ermöglichen bzw. einen guten Ernährungszustand zu halten;  110-150% der DACH-Referenzwerte	Kalorienrestriktion sollte in Betracht gezogen werden, eine rasche oder extreme Gewichtsreduktion ist zu vermeiden;  ≤ 110% der DACH-Referenzwerte
Fett	40 En%	30-40 En%	30 En%
	Hoher Fettanteil, zugunsten einer Gewichtszunahme;  Ungesättigte Fettsäuren empfehlenswert	Auf Fettqualität achten:  Einschränkung von gesättigten Fettsäuren und Transfettsäuren;  mehrfach ungesättigte Fettsäuren empfehlenswert;	
	Keine Ketogene Diät		
Eiweiß	15 – 20 Energieprozent Eiweiß (DACH-Referenzwerte)		
	Keine Einschränkung bei Leberzirrhose  Mind. 0,8 – max. 1,3 g E/kg KG bei Niereninsuffizienz (Stadien 3-5)		
Kohlenhydrate	Monitoring hinsichtlich glykämischer Kontrolle und Therapieziele;  Personalisierte Empfehlungen bzgl. Zuckerkonsum;	Lebensmittel mit niedrigem glykämischen Index bevorzugen;  BZ-Wirksamkeit von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln beachten;  Reine zuckerhaltige Getränke oder Lebensmittel vermeiden;  Kohlenhydrate gleichmäßig über den Tag verteilen;	
	Keine Low-Carb-Diät; keine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr		
Ballaststoffe	Personalisierte Empfehlungen;	Empfehlenswert zugunsten einer günstigen Glykämieantwort und zur positiven Beeinflussung von Dyslipidämien; Altersentsprechende Ballaststoffzufuhr – im Rahmen der persönlichen Verträglichkeit;	
Künstliche Süßstoffe	Personalisierte Empfehlungen  Cave: Einsatz könnte zu einer Reduktion der Energieaufnahme führen	können zugunsten der glykämischen Kontrolle eingesetzt werden;  Akzeptable tägliche Höchstmengen beachten;	
Mikronährstoffe, wie fettlösliche Vitamine, NaCl, Zink, Selen, essentielle Fettsäuren (EPA/DHA)	MmCFRD sollten genauer überwacht werden, da es sowohl CF- als auch Diabetes-bedingt zu Störungen des Elektrolythaushalts bzw. Verschiebungen kommen kann. Grundsätzlich richtet sich die Supplementation dabei an den Empfehlungen der aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien (z.B. (108,114)). Cave: CFTR-Modulator-Therapie! Spätestens drei Monate nach Start, Kontrolle der Spiegel der lipidlöslichen Vitamine und ggf. Korrektur der Supplementation!		
Alkohol	<27g pro Woche		

Tabelle 5: Ernährungsempfehlungen bei CFRD

Kategorien	Längen-/Sollgewicht (LSG)
Untergewicht	< 90 %
Normalgewicht	90 – 110 %
Übergewicht/Adipositas	> 110 %

Tabelle 6: Gewichtskategorien von Kindern unter 2 Jahren (1)

Kategorien	BMI-Perzentile
Untergewicht	< 10
Normalgewicht	10 - 49
Optimalgewicht	50 - 89
Übergewicht	90 - 96
Adipositas	>= 97

Tabelle 7: Gewichtskategorien von Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 17 Jahren (1)

Kategorien	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	Männer	Frauen
Untergewicht	< 18,5	
Normalgewicht	18,5 – 22,9	18,5 – 21,9
Optimalgewicht	23,0 - 24,9	22,0 – 24,9
Übergewicht	25, 0 – 29,9	
Adipositas	>= 30,0	

Tabelle 8: Gewichtskategorien von Erwachsenen ab 18 Jahren (1)

### 7.8 Welche Rolle spielt die Pankreasenzym-Ersatztherapie (PERT) bei der Behandlung des CFRD?

Bei Nachweis einer EPI ist eine Supplementierung mit einem säurefesten Pankreatinpräparat evtl. in Kombination mit Rizoenzymen erforderlich, um eine normale Gewichtsentwicklung, eine optimale Versorgung mit Mikronährstoffen und möglichst einen Fettabsorptions-Koeffizient von >85% zu erreichen (114).

Bei Säuglingen werden 2000-4000 IE Lipase/120 ml Säuglingsnahrung oder Muttermilch bzw. 2000 IE Lipase/g Nahrungsfett empfohlen (144), bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 2000-4000 IE Lipase/Gramm Nahrungsfett (108).

Die Dosisanpassung wird anhand der klinischen Symptomatik (Bauchschmerzen, Flatulenz, gehäufte massige übelriechende Stühle, sichtbare Fettauflagerung auf dem Stuhl, mangelnde Gewichtsentwicklung) und Stuhlfettanalysen gesteuert (114).

Wenngleich die Fettausscheidung über den Stuhl und die klinischen Symptome einer unzureichenden PERT als Marker für eine suffiziente PERT gelten, muss auch die Verdauung von Eiweiß und Stärke Beachtung finden (104,145).

Am Tiermodell Pankreasgang-ligierter und ileo-caecal fistulierter Schweine konnte gezeigt werden, dass sich die Verdaulichkeit von Stärke unter PERT signifikant verbesserte. Bei Verzicht einer PERT zu stärkereichen und fettarmen Lebensmitteln muss mit einer Fermentierung der Stärke im Colon und massiver intestinalen Gasbildung gerechnet werden (145,146).

Wenn zu o.g. Lebensmitteln wie beispielsweise Laugenbackwaren, Reiswaffeln, Brot ohne Fettbelag keine Pankreasenzyme eingenommen werden, aber Insulin injiziert wird, kann es daher zu Hypoglykämien kommen.

Perano et al. zeigte im Rahmen einer kleinen randomisierten doppelblinden Crossover-Studie, dass sich bei Jugendlichen mit CF und EPI unter PERT die postprandialen Hyperglykämien signifikant verbesserten, indem sich die Magenentleerung verlangsamt und die Inkretin-Hormonsekretion (GLP-1- und GIP-Sekretion) signifikant erhöhte (23).

### **Empfehlung**

Bei EPI soll eine Optimierung der PERT erfolgen, um die Therapieziele bzgl. Körpergewicht, bedarfsgerechte Versorgung aller Nährstoffe, Vermeiden von Hypoglykämien und Verbesserung der Inkretin-Hormonsekretion zu erreichen.

Konsensstärke 92%



## **8. Komplikationen, Folgeerkrankungen und Spätkomplikationen, Komorbiditäten**

### **8.1 Welche Komplikationen können auftreten?**

Komplikation, Folgeerkrankungen oder auch sekundäre Erkrankungen spielen eine wichtige Rolle allgemein beim DM und dementsprechend auch beim CFRD. Daten von großen Kohorten gibt es bei CF nicht, jedoch zu den unterschiedlichen DM-Typen in der Normalbevölkerung. Über die Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen bei MmCF und DM ist dementsprechend noch keine aktuelle Datenlage vorhanden. Die Expertengruppe möchte aber in Anlehnung an die Leitlinien zum T1DM und T2DM bei Erwachsenen und Kindern die häufigsten und wichtigsten Folgeerkrankungen und Komplikationen in dieser Leitlinie bearbeiten.

Die Relevanz von Folgeerkrankungen beim DM wird sehr deutlich anhand einer Querschnittsstudie auf Basis ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2019, in der die Prävalenz von Begleiterkrankungen (Adipositas, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Depression) bei Personen mit (ICD-10: E10–E14) und ohne Diabetes berechnet wurden (147).

Über alle Altersgruppen hinweg waren Menschen mit Diabetes häufiger von Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Depressionen betroffen und zeigten im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes eine 1,4- bis 1,9-fach höhere Prävalenz (z.B. Bluthochdruck: Frauen mit Diabetes 80,7%, ohne 56%; Männer mit Diabetes 79%, ohne 55,1%). Bezogen auf die Adipositas lag die Prävalenz 3,8- bzw. 3,7-fach höher als ohne Diabetes (Prävalenz: Frauen mit Diabetes 34,2%, ohne 9,1%; Männer mit Diabetes 30,2%, ohne 8,1%) (147).

Laut dem Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zur Indikation Diabetes (Berichtszeitraum 2003 bis 2019) liegen bei einem Teil der Personen bei Eintritt in das DMP-Programm bereits diabetesspezifische Komplikationen und/oder kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vor (im Beitrittsjahr: diabetische Neuropathie 10,34%, diabetische Nephropathie 5,18%, diabetische Retinopathie 3,09%, koronare Herzkrankheit 16,44%). Insgesamt wurden 11.773.687 Patienten und Patientinnen bzw. Fälle ausgewertet (148).

Diese Daten beleuchten, welche Langzeitkomplikationen auch bei MmCF in Zukunft eine relevante Rolle spielen können.

### **Abschätzung des Risikos für Langzeitschäden mittels HbA1c**

Der HbA1c-Wert als Surrogatparameter für die glykämische Stoffwechsellage galt lange als einziger Messwert mit gesicherten Daten zur Prädiktion von Langzeitkomplikationen. Der HbA1c-Wert ist in seiner Aussage bezüglich der Stoffwechsellage jedoch begrenzt, da er die auftretenden BZ-Schwankungen nicht abbildet. Durch kontinuierliche Glukosemessungen mittels CGM können die oben erwähnten Schwächen des HbA1c-Wertes ausgeglichen werden. So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen und einer verminderten Zeit im Zielbereich zwischen 70-180 mg/dl (Time-in-Range, TIR)(149).

#### **Statement**

Bei MmCF können alle relevanten Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus eine wichtige Rolle einnehmen.

Konsensstärke 92%



## Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen

Durch die strukturierten und regelmäßigen Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen lassen sich diese frühzeitig erfassen und ermöglichen so rechtzeitige therapeutische Interventionen. Der Nutzen liegt in der Verzögerung bzw. Verhinderung der Progression der Erkrankung und in der Verbesserung der Lebensqualität und eventuell der Lebenszeit. Es gilt bei der Implementierung der Screening-Untersuchungen aber immer auch abzuwägen, wie viel an Morbidität verringert werden kann gegenüber dem zusätzlichen Aufwand durch die Untersuchungen und der damit verbundenen Belastung. Aus diesem Grund sollten die Screening-Untersuchungen in individuellen Gesprächen thematisiert werden, sodass ein Mitentscheiden des MmCF möglich ist.

Aus der Literatur zu Screening-Untersuchungen auf diabetische Folgeerkrankungen sind aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen und Studiendesigns keine evidenzbasierten Aussagen zu Screening-Beginn und zeitlichen Abständen der Untersuchungen möglich.

### Empfehlungen

MmCF und CFRD sollen bei der Erstdiagnose und dann in regelmäßigen Abständen strukturiert auf Folge- und Begleiterkrankungen untersucht werden.

Die Befunde sollen erhoben und mit den Betroffenen besprochen werden und in die Therapie einfließen.

Konsensstärke 100%

## 8.1.1 Mikroangiopathische Komplikationen

Bei der Mikroangiopathie spielen vor allem die Nerven (Neuropathie), Füße (Fußläsionen), Nieren (Nephropathie), Netzhäute der Augen (Retinopathie), Gehirn und Herzmuskel (small vessel disease) eine Rolle.

### Diabetische Neuropathie

In Bezug auf die Häufigkeit der diabetischen Neuropathie liegen für den T1DM und den T2DM unterschiedliche Daten vor. Laut Angaben des RKI variieren die Prävalenzschätzungen zwischen 14 und 28% und für weitere Studien außerhalb Deutschlands zwischen 8-51% (150).

Da bei MmCF der CFRD vergleichsweise früh im Leben auftritt und ca. 50% der 50-Jährigen einen CFRD entwickeln, ist von einer ähnlich hohen oder noch höheren Prävalenz auszugehen. Dementsprechend sollte frühzeitig auf die Entstehung einer diabetischen Neuropathie bei MmCF und CFRD untersucht werden.

### Empfehlungen

MmCFRD sollen regelmäßig auf diabetische Neuropathie gescreent werden.

Das Screening soll 5 Jahre nach Diagnosestellung des CFRD beginnen und dann jährlich weitergeführt werden. Bei Nicht-Erreichen der geforderten Glukose-Ziele (HbA1c und TIR) soll das Screening-Intervall verkürzt werden.

Konsensstärke 100%

### Diabetische Fußläsionen

Nach Angaben des RKIs beträgt bei Menschen mit Diabetes der Anteil, bei dem im Jahr 2013 ein diabetisches Fußsyndrom dokumentiert wurde bei 6,2% (Frauen 5,7%, Männer 6,6%) (150). Die geschätzte Prävalenz steigt annähernd linear mit dem Alter an. Nach Daten

des DMP Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2020 hatten 9,6% der Betroffenen einen auffälligen Fußstatus (148).

Aufgrund der hohen CFRD-Inzidenz ist bei CF von einer ähnlich hohen oder noch höheren Anzahl auszugehen. Dementsprechend sollten MmCF und CFRD frühzeitig auf eine diabetische Fußläsion untersucht werden.

### **Empfehlungen**

MmCFRD sollen regelmäßig auf diabetische Fußläsionen gescreent werden.

Die Inspektion der Füße soll 5 Jahre nach Diagnosestellung des CFRD und dann jährlich durchgeführt werden. Bei Nicht-Erreichen der geforderten Glukose-Ziele (HbA1c und TIR) soll das Screening-Intervall verkürzt werden.

Konsensstärke 93%

### **Nephropathie bei Diabetes**

Nach Daten des RKI lag der Anteil an gesetzlich krankenversicherten Personen mit Diabetes, bei denen eine chronische Niereninsuffizienz dokumentiert wurde, im Jahr 2013 insgesamt bei 15,1%. Hierbei zeigt sich ein altersabhängiger Anstieg der Nephropathie-Rate (151).

Aufgrund der hohen CFRD-Inzidenz ist bei CF von einer ähnlich hohen oder noch höheren Anzahl auszugehen. Dementsprechend sollte frühzeitig auf die Entstehung einer Nephropathie bei MmCF und CFRD gescreent werden. Abweichend von der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (64) von 2023 wird in dieser Leitlinie ein früherer Beginn des Screenings empfohlen, da die Schädigung der Nieren durch zusätzliche nephrotoxische Medikamente wie Aminoglykoside und nicht-steroidale Antiphlogistika bei CF deutlich erhöht sein kann.

### **Empfehlungen**

MmCFRD sollen regelmäßig auf Nephropathie gescreent werden.

Die Bestimmung von Albumin und Kreatinin im Spontanurin soll bei Diagnosestellung des CFRD erfolgen und dann jährlich weitergeführt werden. Bei Nicht-Erreichen der geforderten Glukose-Ziele (HbA1c und TIR) soll das Screening-Intervall verkürzt werden.

Konsensstärke 100%

### **Diabetische Retinopathie**

Auch bei der diabetischen Retinopathie ist die Datenlage nicht eindeutig. Der Qualitätsbericht des DMP Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2020 (insgesamt 970 423 Personen mit Typ-2-Diabetes) ergab bei 7,4% der Frauen und 8,0% der Männer in der Altersgruppe der 66- bis 75-Jährigen eine diabetische Retinopathie. In der Altersgruppe ab 75 Jahren waren es 10,6% (Frauen) bzw. 11,4% (Männer) und insgesamt über alle Altersgruppen 7,3% für beide Geschlechter (148).

In einer bevölkerungsbasierten Studie, der Gutenberg Health Study, wurden 15.010 Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren untersucht. 7,5% der Personen in der Kohorte waren von einem Diabetes betroffen, 27,7% der Erkrankungen waren bis zur Studienteilnahme unerkannt. Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie (Diagnose anhand einer Fundusfotografie) betrug 21,7%, eine diabetische Makulopathie trat in 2,3% der Fälle auf (152).

Aufgrund der hohen CFRD-Inzidenz ist bei CF von einer ähnlich hohen oder noch höheren Anzahl auszugehen. Dementsprechend sollte bei Menschen mit CFRD frühzeitig auf die Entstehung einer diabetischen Retinopathie gescreent werden. Abweichend von der Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (64) von 2023 wird hier ein früherer Beginn des Screenings empfohlen, da hier insbesondere durch Beginn der Modulatortherapie eine potenzielle Schädigung der Augen vorliegen kann.

### **Empfehlungen**

MmCFRD sollen regelmäßig auf diabetische Retinopathie gescreent werden.

Die Netzhautkontrolle soll bei Diagnosestellung des CFRD und dann jährlich durchgeführt werden. Bei Nicht-Erreichen der geforderten Glukose-Ziele (HbA1c und TIR) soll das Screening-Intervall verkürzt werden.

Konsensstärke 57%

## **8.1.2 Makroangiopathische Komplikationen**

Bei der Makroangiopathie, also der Erkrankung der großen Blutgefäße, spielen vor allem die Gefäße des Gehirns, des Herzens (Koronararterien) und der Beine (periphere, arterielle Verschlusskrankheit) eine Rolle.

### **Kardiovaskuläre Erkrankungen**

In einer Querschnittsstudie auf Basis ambulanter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2019 waren Menschen mit Diabetes im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes häufiger von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Schlaganfall betroffen (koronare Herzkrankheit: Frauen mit Diabetes 20,7%, ohne 10,6%; Männer mit Diabetes 31,2%, ohne 17,8%; Herzinsuffizienz: Frauen und Männer mit Diabetes 20,2%, ohne 10,8%; Schlaganfall: Frauen mit Diabetes 6,8%, ohne 3,9%; Männer mit Diabetes 8,0%, ohne 4,9%) (147).

Das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung zeigte mit dem Disease-Management-Programm in Nordrhein-Westfalen für das Jahr 2020, dass 34,3% der Menschen im DMP T2DM entweder eine kardiovaskuläre Folgeerkrankung allein (17%) oder eine kardiovaskuläre als auch diabetische Folgeerkrankungen hatte (17,3%) (148).

Aufgrund der hohen CFRD-Inzidenz ist bei CF von einer ähnlich hohen oder noch höheren Anzahl auszugehen. Dementsprechend sollte bei MmCF und CFRD frühzeitig auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz gescreent werden.

### **Empfehlungen**

Bei MmCFRD sollen Untersuchungen zur koronaren Herzkrankheit und Herzinsuffizienz anhand des individuellen Risikoprofils durchgeführt werden.

Abhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren soll das Screening bei Diagnosestellung des CFRD erfolgen und 5 Jahre danach jährlich weitergeführt werden. Bei Nicht-Erreichen der geforderten Glukose-Ziele (HbA1c und TIR) soll das Screening-Intervall verkürzt werden.

Konsensstärke 100%

## **Hypertonie**

In einer Studie an Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes konnte für den deutschen Raum (n = 79.849 Patienten) eine arterielle Hypertension bei bis zu 31% in der

Altersgruppe von <15 Jahren und bei 53% der 15 bis 20-jährigen nachgewiesen werden, wobei 59% der männlichen und 46% der weiblichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen eine arterielle Hypertonie aufwiesen (153). Unter Modulatortherapie steigt der Blutdruck durchschnittlich um 4.1 mmHg diastolisch und 5.1 mmHg systolisch (154).

Eine Blutfettbestimmung (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie) soll jährlich nüchtern erfolgen.

### **Empfehlung**

Die Blutdruckkontrolle soll bei Diagnosestellung des CFRD und dann bei jeder ambulanten Vorstellung und mindestens vierteljährlich durchgeführt werden. Kontrollen können ergänzend auch vom MmCFRD selbst durchgeführt werden.

Konsensstärke 100%

## **8.2 Welche CF-spezifischen Komplikationen können auftreten?**

### **Abfall der Lungenfunktion und des BMI**

Im Rahmen der Diagnose eines CFRD kann es im Laufe der Zeit zu einem Einfluss auf die Lungenfunktion und auch auf den BMI kommen. Da die FEV<sub>1</sub> und der BMI maßgeblich die Prognose der MmCF beeinflussen, ist der Hinweis auf das erhöhte Risiko bei unzureichend eingestelltem CFRD eine wichtige Erkenntnis für Menschen mit CFRD und Behandler und Behandlerinnen.

### **Empfehlung**

Bei Verschlechterung der Lungenfunktion und/oder BMI-Abfall soll immer auch an den CFRD als differentialdiagnostische Ursache gedacht werden und es soll eine Optimierung der BZ-Einstellung erfolgen.

Konsensstärke 93%

### **Gehäufte pulmonale Infekte**

Da ein unzureichend eingestellter DM die Immunabwehr schwächen kann, sind pulmonale Exazerbationen bei Vorliegen eines CFRD eventuell häufiger. Aus diesem Grund sind Abfragen nach Exazerbationen bei CFRD noch wichtiger als sonst bei MmCF.

### **Empfehlungen**

Bei gehäuften pulmonalen Infekten soll immer auch an den CFRD als differentialdiagnostische Ursache gedacht werden und es soll eine Optimierung der BZ-Einstellung erfolgen.

Es soll regelmäßig bei jeder ambulanten Kontrolle nach Exazerbationen gefragt werden.

Es sollen Impfungen nach STIKO-Empfehlung durchgeführt werden.

Konsensstärke 86%

### **Leber**

Bei MmCF ist eine erhöhte Prävalenz von Steatosis hepatis sowie Leberzirrhose bekannt (1). Zusätzlich gehört die Fettleber zu den assoziierten und manifestationsfördernden Faktoren bei Diabetes mellitus (155).

Aufgrund der hohen CFRD-Inzidenz ist bei CF von einer ähnlich hohen oder noch höheren Assoziation auszugehen. Dementsprechend sollte eine Leberverfettung bei MmCF und CFRD frühzeitig festgestellt werden, um entsprechende Maßnahmen (Ernährungstherapie, Lebensstil-Änderungen) einleiten zu können.

#### **Empfehlung**

Ein Screening auf Leberverfettung (Leberenzyme, Sonographie) soll jährlich stattfinden.

Konsensstärke 93%

### **Depressive Störungen**

Nach dem bundesweiten RKI-Befragungssurvey (156) lag eine depressive Symptomatik bei 15,4% (Frauen 19,2%, Männer 12,3%) der Menschen mit T2DM vor. Altersadjustiert fiel zwischen den Gruppen die Chance auf Vorliegen einer depressiven Symptomatik bei Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mehr als doppelt so hoch aus (OR gesamt 2,20; Frauen 2,47; Männer 2,06) (151).

Da bei CF bereits eine hohe Anzahl an Depressionen vorkommt (157), kann es durch den CFRD zu einer weiteren Zunahme an Depressionen im Rahmen der Diagnose kommen.

#### **Empfehlung**

MmCFRD sollen in der CF-Ambulanz jährlich auf Depressionen gescreent werden (Mental Health Fragebogen) und die Ergebnisse sollten an die behandelnden Diabetologen kommuniziert werden.

Konsensstärke 100%

### **8.3 Welchen Einfluss haben pulmonale Exazerbationen auf die BZ-Kontrolle bei MmCF?**

Im Rahmen von bronchopulmonalen Infekten ändert sich sehr häufig der Stoffwechsel und damit auch der Glukosestoffwechsel. Ähnlich wie bei Stresssituationen wird vermehrt Cortisol als Stresshormon ausgeschüttet, was zu einer vermehrten Glykogenolyse und einer vermehrten Glukoneogenese sowie einer Insulinresistenz führen kann. Deshalb bedarf es bei bronchopulmonalen Exazerbationen –vor allem mit Fieber– einer besonderen Aufmerksamkeit in Bezug auf den CFRD (158). Häufig sind Anpassungen des Insulins und häufigere BZ-Messungen, wie z.B. bei Stresssituationen, notwendig, um hyperglykämische Entgleisungen festzustellen und dementsprechend mit erhöhten Dosierungen des Insulins entgegenzusteuern. Je nachdem wie der MmCF den BZ misst, sollte die Messung häufiger erfolgen oder bei CGM die Werte häufiger gewürdigt werden.

#### **Empfehlung**

Bei MmCFRD soll ein verändertes Insulin-Management im Krankheitsfall besprochen werden, das eine individuelle Anpassung der Insulintherapie beinhaltet.

Konsensstärke 100%

Akute Erkrankungen, insbesondere solche, die mit Fieber einhergehen, können zu erhöhten BZ-Werten und einem erhöhten Insulinbedarf führen (159). Im Gegensatz dazu führen im Allgemeinen Erkrankungen, die mit Übelkeit, Durchfall und Erbrechen einhergehen, eher zu niedrigen BZ-Werten durch geringere Nahrungsaufnahme oder schlechtere Nährstoffabsorption im Gastrointestinaltrakt. Dementsprechend ist das Risiko für eine Stoffwechselentgleisung im Sinne einer schweren Hypoglykämie erhöht.

Damit ein adäquater Umgang mit dem Diabetes in solch einer Situation möglich ist sollten Handlungsanweisungen für das Management bei akuten Erkrankungen –möglichst in schriftlicher Form– besprochen werden.

**Empfehlungen**

Bei bronchopulmonalen Exazerbationen und anderen akuten Erkrankungen sollen Glukose-Werte engmaschiger kontrolliert werden.

Je nach Insulinschema soll die Insulintherapie angepasst werden.

Die Anpassungen sollten mit den behandelnden CF- oder Diabetes-Ärzten und -Ärztinnen abgesprochen werden.

Konsensstärke 100%

Screening auf	Zeitintervall
Neuropathie	5 Jahre nach Erstdiagnose, dann jährlich
Fußläsion	5 Jahre nach Erstdiagnose, jährlich
Nephropathie	jährlich
Retinopathie	jährlich
Kardiovaskuläres Risiko	5 Jahre nach Erstdiagnose, dann jährlich
Arterieller Hypertonus	Bei jedem Ambulanzbesuch, mind. vierteljährlich
Depressive Störungen und andere psychische Komorbiditäten	jährlich
Fettstoffwechselstörungen	jährlich
Fettleber	jährlich
Zähne	jährlich
Haut	jährlich

Tabelle 9: Zeitintervalle für das Screening auf Komplikationen bei Menschen mit CFRD



## 9. Diabetes bei transplantierten Patienten

Es gibt nur wenig Literatur zum New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) bei MmCF und Lungen-Transplantation (TX). Die meisten Studien zum NODAT beziehen sich auf verschiedene Solid-Organ-TX-Situationen (Niere, Leber, Herz, Lunge). Die Daten lassen sich aber teilweise auf MmCF übertragen. Eine Besonderheit ist der oft vorbestehende CFRD. Nach einer Lungen- und/oder Leber-TX bei MmCF ist die Differenzierung zwischen CFRD und NODAT meist schwierig.

### 9.1 Wie wird der New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) definiert?

Von einem NODAT spricht man, wenn vor einer Solid-Organ-TX kein DM vorlag und dieser sich nach der TX manifestiert, ohne dass entsprechende Antikörper vereinbar mit einem T1DM nachgewiesen werden können.

Bei MmCF kann man nur dann einen NODAT diagnostizieren, wenn vorher der oGTT, HbA1c und die Nüchtern glukose immer in den geforderten Normbereichen lagen.

Da das Risiko für einen DM bei Solid-Organ-TX bei MmCF doppelt so hoch ist wie bei Menschen mit TX ohne CF, muss man davon ausgehen, dass bei einem erheblichen Teil der nach TX bei MmCF auftretenden Diabetes-Manifestationen ein neu manifester CFRD vorliegt (160). Hinweisend hierauf können akute hyperglykämie Entgleisungen mit gleichzeitigem Nachweis einer Ketoazidose sein. MmCF haben verschiedene diabetogene Faktoren (Grunderkrankung, Steroidtherapie, TX und Immunsuppression), so dass eine eindeutige Definition und Zuordnung gerade im Anfangsstadium eines sich manifestierenden CFRD schwerfallen kann.

Im direkten Anschluss an eine TX kann es zur Hyperglykämie kommen (EPTH, Early Post-Transplant Hyperglykemia), was nach Herz-TX bei 76% der Fälle beschrieben ist (161), aber auch nach anderen Solid-Organ-TX vorkommt, und nur bei knapp 40% zu einem späteren NODAT führte. Wie weit sich diese Daten auf MmCF übertragen lassen, ist unklar.

#### Statement

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich auf den neu auftretenden DM nach TX: New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT).

Konsensstärke 100%

### 9.2 Welche Pathophysiologie liegt dem NODAT zugrunde?

Die Pathophysiologie des NODAT ist komplex und noch nicht in allen Einzelheiten verstanden. Dabei spielen Vor- und Begleiterkrankungen und das transplantierte Organsystem eine entscheidende Rolle.

Prinzipiell definiert sich der NODAT über eine Insulinresistenz. In Einzelfällen kann es auch über immunologische Phänomene nach der Transplantation zum Auftreten eines Insulinmangels kommen. Beim NODAT spielt vor allem die Steroidtherapie eine Rolle in Bezug auf die Entwicklung einer Insulinresistenz.

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines NODAT sind:

- CF als Grunderkrankung (s.o.)
- Eine wichtige Rolle zur Manifestation eine NODAT/CFRD hat die hochdosierte Steroidtherapie in der unmittelbaren post-TX-Phase im Hinblick auf die Insulinresistenz, wobei die unvermeidliche Immobilisierung eine verschlechternde Rolle spielt.
- Art der Immunsuppression: Insbesondere scheint die Immunsuppression mit Tacrolimus und Everolimus sowie auch anderen mTOR-Inhibitoren manifestationsfördernd zu sein

(162). Daneben sind auch Mycophenolat und Ciclosporin diesbezüglich als kritisch anzusehen (163,164)

- Genetische und epigenetische Risiken spielen eine zunehmend als problematisch erkannte Rolle (165).
- Eine Infektion mit CMV (Cytomegalievirus) kann direkt die Beta-Zellen schädigen (162).
- Die bekannten Risikofaktoren für einen T2DM wie Adipositas, Alter, Immobilisierung gelten als Zusatzfaktoren für die Entwicklung eines NODAT (166).

(Early Post-transplant Hyperglykemia (EPTH) siehe Kapitel 9.1)

#### **Statement**

Die zugrunde liegende Pathophysiologie des NODAT ist multifaktoriell. Neben genetischen Faktoren spielt die Immunsuppression die wichtigste Rolle bei der Entstehung des NODAT.

Konsensstärke 100%

### **9.3 Wie häufig manifestiert sich ein NODAT?**

Die Entwicklung eines DM nach Doppel-Lungen-TX ist bei MmCF ein sehr häufiges Problem. Aufgrund des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation muss mit einer bereits hohen Rate von bestehendem CFRD gerechnet werden. In einer großen Kohorte (167) stieg die Häufigkeit des DM von ca. 63% unmittelbar nach TX auf 90% nach 15 Jahren an. Das 15-Jahr-Überleben lag bei ca. 45%.

Im Vergleich mit non-CF- Doppel-Lungen-TX trat innerhalb der Beobachtungszeit von bis zu 15 Jahren trotz etwas höherem Alter und höherem BMI nur bei 42% ein NODAT auf, im Vergleich zu 84% bei MmCF (160). Die Überlebenswahrscheinlichkeit unterschied sich bei beiden Gruppen nicht signifikant.

Nach Leber-TX kann ein NODAT ebenfalls auftreten. Ein fortbestehender DM gleich welcher Ursache ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Fibrose in der transplantierten Leber (168).

(Early Post-transplant Hyperglykemia (EPTH) siehe Kapitel 9.1)

#### **Statement**

Die Häufigkeit des NODAT steigt auch in längerem Abstand zur TX weiter an.

#### **Empfehlung**

Ein regelmäßiges Screening auf einen DM nach solider Organ-TX soll erfolgen.

Konsensstärke 100%

### **9.4 Zu welchem Zeitpunkt und wie soll nach einer Organtransplantation nach einem NODAT gescreent werden?**

Wegen der erheblichen Konsequenzen eines NODAT sollte dieser auf keinen Fall übersehen bzw. spät diagnostiziert werden. Die Rate dem NODAT steigt bei MmCF nach der Transplantation in den ersten Jahren deutlich auf ca. 90% an.

In der unmittelbaren Post-TX-Phase gehört das BZ-Monitoring zum Standard.

Hyperglykämien in dieser Zeit mit Hochdosis-Steroid-Therapie können passager sein (161).

In der unmittelbaren Post-TX-Phase ist ein Monitoring mittels CGM gut geeignet, um EPTH zu erkennen (169).



Die Diagnostik bezüglich eines NODAT sollte optimalerweise erfolgen, sobald der MmCF auf eine stabile immunsuppressive Therapie eingestellt ist und kein akuter Infekt vorliegt (170). Die Durchführung eines oGTT 1 Jahr nach TX wird als Goldstandard zur Diagnose eines NODAT gesehen (171). Nüchtern-Plasmaglukose und HbA1c können darüber hinaus MmCF identifizieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines NODAT aufweisen.

### **Empfehlung**

Nach solider Organ-TX soll ein oGTT-Screening zunächst engmaschig, dann jährlich durchgeführt und um eine regelmäßige Bestimmung von Nüchtern-Plasmaglukose und HbA1c ergänzt werden (170).

Konsensstärke 100%

## **9.5 Wie soll der NODAT behandelt werden?**

In der frühen Phase nach TX sollten Hyperglykämien mit einer eventuell intermittierenden Insulin-Gabe behandelt werden, um sekundäre Risiken zu reduzieren (170).

Welche Rolle neue und individualisierte Therapien spielen, lässt sich noch nicht eindeutig definieren. In der Diskussion sind GLP-1 Antagonisten, Metformin, SGLT2-Inhibitoren, DPP4-Inhibitoren und weitere Optionen.

Die Therapie des NODAT erfolgt mit Insulin.

### **Empfehlungen**

Akute Hyperglykämien, ein NODAT oder ein präexistierender Diabetes (inklusive CFRD) sollten mittels einer Insulintherapie behandelt werden.

Wegen der dramatischen Konsequenzen eines instabilen oder unzureichend behandelten DM bezüglich Transplantat-Überleben und Mortalität soll eine stabile Stoffwechsel-Einstellung (z.B. TIR) angestrebt werden (161,170).

Übergewicht sollte vermieden werden.

Ein Lebensstil mit ausreichender Bewegung, gesunder Ernährung und Gewichtskontrolle soll gefördert werden (170).

Konsensstärke 100%

## **9.6 Welche Bedeutung hat ein präexistenter CFRD (oder T1DM) auf die Transplantation?**

Ein manifester DM gleich welcher Ursache ist ein großer Risikofaktor für das Transplantat-Überleben und die allgemeine Mortalität nach Solid-Organ-TX (161,166). Die post-TX-Sterblichkeit ist bei MmCF und präexistentem CFRD höher (172).

Dabei spielt eine unzureichende Stoffwechselkontrolle eine sehr große Rolle. Hauptrisiken sind Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Nierenversagen durch schnell verlaufende Angiopathien und alle anderen Sekundärprobleme bei allen anderen Diabetes-Formen.

Eine optimale Diabetes-Therapie und Monitoring unter Einschluss aller technischen Möglichkeiten (CGM, AID, etc.) ist besonders wichtig.

Bei vorbestehendem CFRD kann es nach TX aufgrund der besseren Belastbarkeit und Abnahme der chronischen Entzündung auch zu einem verminderten Insulinbedarf kommen. Daher ist eine sehr engmaschige diabetologische Kontrolle nötig.

## **Empfehlungen**

Bei Aufnahme auf die TX-Warteliste soll ein aktueller oGTT vorliegen (170), der während der Wartezeit je nach Komplikationen und Therapie in drei- bis 12monatigen Abständen zu wiederholen ist.

Eine Optimierung der BZ-Lage bei vor TX bestehendem CFRD soll vor einer TX angestrebt werden (Zielwerte HbA1c unter 7%, TIR über 70%). Ein unzureichend eingestellter oder instabiler CFRD kann ein Transplantations-Hindernis darstellen und soll vermieden werden.

Konsensstärke 100%

## **9.7 Welche Rolle spielt die Pankreas-TX bei MmCF?**

Es gibt zahlreiche Kasuistiken und Fallserien mit begleitender Pankreas-TX meist parallel zur Leber-TX bei MmCF (173–176).

Die Immunsuppression wird in der Regel durch das transplantierte „Hauptorgan“, in der Regel die Leber, bestimmt.

Einige Daten zeigen, dass das transplantierte Pankreas nach mehreren Jahren sukzessive an Funktionsfähigkeit verliert, so dass die endokrine Funktion zurückgeht.

Neben der Transplantation des gesamten Pankreas wurde bei MmCF auch verschiedentlich über Inselzell-TX berichtet (177,178). Hierbei steht die kausale Therapie der endokrinen Funktion im Vordergrund.

Die Pankreas-TX ist kein Hauptthema dieser Leitlinie.

## **Statement**

Es gibt keine grundsätzliche Empfehlung für eine Pankreas-TX/Inselzell-TX mit dem Ziel, einen CFRD zu behandeln, bei gleichzeitiger Leber-TX oder Lungen-TX.

Konsensstärke 100%

## 10. Diabetes und Schwangerschaft

Schwangere mit Mukoviszidose mit und ohne bereits bestehenden CFRD sollten sorgfältig überwacht werden, da sie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Schwangerschafts-assoziierten DM haben und während der Schwangerschaft aufgrund eines vorliegenden DM besondere Fürsorge benötigen.

### 10.1 Welche Risikofaktoren für das Auftreten eines Gestationsdiabetes (GDM) sind bei CF-Schwangeren bekannt?

Aufgrund der CF bestehen bei schwangeren CF-Frauen besondere Risikofaktoren, die das Auftreten eines GDM begünstigen. Dazu gehören:

- **Pankreasinsuffizienz (PI):** Ein Vorliegen einer PI erhöht das Risiko für eine gestörte Insulinsekretion und damit für GDM.
- **CF-assoziierte Glukose-Stoffwechselstörung:** Durch Schwangerschaftshormone wird bei bestehendem gestörtem Glukosestoffwechsel die Prädisposition für CFRD und GDM verstärkt.
- **Unterernährung oder Mangelernährung:** Bei Unterernährung oder Mangelernährung, die in der Regel bei PI auftritt, kommt es zu einer Verdauungsstörung, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen und zur Entwicklung eines GDM beitragen kann.
- **CF-bedingte Keimbesiedlung und chronische Entzündungen** beeinflussen den Glukosestoffwechsel, wodurch die Prädisposition für CFRD und GDM verstärkt wird.
- Allgemein gilt, dass die in der Allgemeinbevölkerung auftretenden Risikofaktoren für GDM auch bei Menschen mit CF relevant sind (Übergewicht/Adipositas, Ethnizität, Alter, Transplantation).

### 10.2 Wann, wie und bei wem (Gynäkologie, CF-Ambulanz) sollen Schwangere ohne CFRD auf therapiebedürftigen Diabetes gescreent werden?

#### Empfehlungen

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte ein 75 g-oGTT bzw. als Pre-Screening ein 50 g-oGTT durchgeführt werden, wenn in den letzten sechs Monaten kein normales CFRD-Screening erfolgt ist (34).

Ein oGTT sollte zwischen der 12. bis 16. und der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche erfolgen, wobei die BZ-Werte zu den Zeitpunkten Null, nach der 1. und 2. Stunde gemessen werden sollen.

Bei CF-Frauen, bei denen während der Schwangerschaft ein DM diagnostiziert wurde, sollte ein erneuter oGTT 6-12 Wochen nach der Entbindung durchgeführt werden, wenn der DM nicht fortbesteht (34).

Der BZ sollte bei jedem Routinekontrollbesuch und insbesondere während Exazerbationen bestimmt werden (179).

Um Schwankungen im Glukosespiegel über einen längeren Zeitraum zu überwachen, kann eine kontinuierliche Glukosemessung (CGM) durchgeführt werden.

Konsensstärke 100%

Zuständigkeit und Koordination:

- Das Screening auf Gestationsdiabetes wird in der Regel durch den behandelnden Gynäkologen/die behandelnde Gynäkologin routinemäßig im Rahmen des Schwangerschaftsmanagements übernommen.

- Eine enge Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen der CF-Ambulanz, Gynäkologie und Endokrinologie/Diabetologie sollte vorausgesetzt werden, um eine optimale Versorgung sicherzustellen.
- In der CF-Ambulanz sollten während der Schwangerschaft regelmäßig der allgemeine Stoffwechselstatus (Überwachung der Pankreasfunktion) und die spezifischen CF-relevanten Aspekte überwacht werden (Abfrage akute Infekte, Lungenfunktion, Sputum/Rachenabstrich-Mikrobiologie, Körpergewichtsentwicklung).

### **10.3 Welche Auswirkungen hat ein vorbestehender CFRD auf den Verlauf der Schwangerschaft?**

Für die Schwangere kann ein vorbestehender CFRD Auswirkungen haben, wie Infektionen der Atemwege bzw. pulmonale Exazerbation, Verschlechterung der Lungenfunktion über den physiologischen Rückgang in der Spätschwangerschaft hinaus und eine unzureichende Gewichtszunahme (siehe 10.5). Valide Daten zur Häufung der Frühgeburtlichkeit bei CF-Schwangeren über die durchschnittlichen 7% hinaus gibt es nicht.

### **10.4 Wie häufig und welche Kontrollen durch das CF-Zentrum sind während der Schwangerschaft erforderlich und wie häufig soll sich eine CF-Schwangere beim Gynäkologen vorstellen?**

Bei schwangeren Frauen mit CF sollten die regelmäßigen CF-Quartalskontrollen sowie bei Bedarf häufigere Untersuchungen mit der üblichen Diagnostik weiterhin durchgeführt werden.

Aufgrund eines höheren Erythrozyten-Umsatzes während der Schwangerschaft fallen die HbA1c-Werte in diesem Zeitraum generell etwas niedriger aus. Im Verlauf der Schwangerschaft sollte deshalb ein HbA1c-Wert im oberen Normbereich – unter Beachtung des Hypoglykämie-Risikos – angestrebt werden (88).

#### **Empfehlungen**

Die regelmäßigen CF-Routine-Kontrollen in der CF-Ambulanz sollen stattfinden und je nach Situation intensiviert werden.

Über die Häufigkeit der Vorstellungen einer CF-Schwangeren in der Gynäkologie soll der Gynäkologe/die Gynäkologin nach geltenden Leitlinien entscheiden.

Konsensstärke 100%

### **10.5. Gibt es bei Schwangeren mit CFRD Unterschiede im therapeutischen Procedere zu Frauen mit CFRD, die nicht schwanger sind?**

Die Insulintherapie ist Mittel der Wahl wegen der anabolen Wirkung. Eine Pumpentherapie ist wie beim T1DM anzuraten – in Abwägung sind ggf. Loop-Systeme einzusetzen. Orale Antidiabetika und GLP-1-Analoga sind nicht zu empfehlen.

#### **Soll bei der Therapie Closed-Loop eingesetzt werden?**

Die Pumpen lassen sich aktuell nur programmieren mit höheren Zielwerten als den Empfehlungen für eine Schwangere entsprechen. Über die CamAPS-FX-App sind Zielwerte aktuell bis 4,4 mmol/l möglich. Dafür ist eine relativ aufwändige Schulung erforderlich. Damit können 50% der Schwangeren den Zielwert erreichen, während diesen bei klassischer Closed-Loop Einstellung nur 5% erreichen (180). Daher ist aktuell eine Einstellung mit solchen Systemen nicht generell zu empfehlen, sondern es ist eine Einzelfallentscheidung,

Closed-Loop-System z.B. bei unzureichend einstellbarem CFRD und/oder unzureichender Adhärenz zu erwägen.

Die programmierbaren Zielwerte sollten den Einstellungen für Schwangere mit T1DM entsprechen.

### Empfehlungen

Analog zu den Empfehlungen der Therapie des GDM ohne CF soll eine Insulintherapie durchgeführt werden.

Die Insulinpumpentherapie soll analog zur Behandlung des T1DM eingesetzt werden.

Für Schwangere zugelassene Closed-Loop-Systeme können eingesetzt werden.

Konsensstärke 93%

## 10.6 Wie soll die CFRD/GDM-Therapie während der Schwangerschaft überwacht werden?

### Empfehlung

Wie bei vorbestehendem CFRD sollte auch bei GDM zusätzlich eine Mitbetreuung durch eine Diabetologin/einen Diabetologen mit entsprechender Erfahrung erfolgen.

Konsensstärke 100%

## 10.7 Welche Gewichtszunahme ist zu erwarten/anzustreben?

Die Gewichtszunahme während einer normalen Schwangerschaft bei einer gesunden Frau mit Einlings-Schwangerschaft beträgt 11 bis 16 kg. Dies ist bei MmCF meistens nicht zu erzielen, auch nicht unter Modulatortherapie. Dies sollte dennoch angestrebt werden.

Bei einer Fallkontroll-Studie (vor der Modulator-Ära) mit 33 Frauen mit CF war die durchschnittliche Gewichtszunahme 9,1 kg vs. 13,3 kg bei den non-CF-Schwangeren (181) (bei 10 dieser CF-Schwangeren bestand ein CFRD, die Gewichtszunahme ist nicht getrennt berichtet).

In den wenigen Fallserien mit nennenswerter Anzahl von Schwangerschaften werden keine konkreten Angaben zum Gewichtsverlauf gemacht. Eine französische Übersicht mit 189 Schwangeren mit CF, davon 29 mit CFRD, zeigt den BMI-Verlauf vor und nach der Schwangerschaft. Die non-CFRD-Schwangeren hatten im Jahr der Geburt einen höheren BMI-Anstieg als die Frauen mit CFRD, in den ersten zwei Jahren nach der Geburt verloren beide Gruppen parallel an BMI (182). Auch diese Daten stammen noch aus der Ära vor der Modulatortherapie.

Präkonzeptioneller BMI (kg/qm)	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft in kg	Gewichtszunahme/Woche 2. und 3. Trimenon in kg
<18,5	12,5 - 18	0,5 – 0,6
18,5 - 24,9	11,5 - 16	0,4 – 0,5
25,9 - 29,9	7 – 11,5	0,2 – 0,3
>30	5 - 9	0,2 – 0,3

Hierbei wird von einer Gewichtszunahme im 1. Trimenon von 0,5 – 2 kg ausgegangen.

Tabelle 10: Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft (183)

### **Empfehlung**

Bei Schwangeren mit CF und DM soll besonders auf eine adäquate Gewichtszunahme geachtet werden.

Konsensstärke 100%

## **10.8. Ist die Infektanfälligkeit (Häufigkeit der Infekte) bei CFRD und GDM erhöht?**

In Untersuchungen bei T2DM konnte gezeigt werden, dass erhöhte BZ-Spiegel die Aktivität des Immunsystems verringern. Dadurch steigt insbesondere das Infektionsrisiko von Haut, Knochen, Auge, Ohr, Magen-Darm-Trakt und der Harn- und Atemwege.

Als Folge der Immunreaktion auf hohe BZ-Spiegel sowie der Anwesenheit von Entzündungsmediatoren, die von Adipozyten und Makrophagen im Fettgewebe produziert werden, kommt es zu einer Entzündungsreaktion. Diese niedrige und chronische Entzündung schädigt die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse und führt zu einer unzureichenden Insulinproduktion, was eine Hyperglykämie zur Folge hat. Es wird angenommen, dass die Hyperglykämie bei DM zu einer Dysfunktion der Immunantwort führt, die die Ausbreitung eindringender Krankheitserreger bei Menschen mit DM nicht kontrollieren kann. Daher sind Menschen mit DM anfälliger für Infektionen.

Eine normnahe BZ-Einstellung bei DM wirkt sich günstig auf das Immunsystem aus (184).

Eine Schwangerschaft bei Frauen mit CF ist mit einer verminderten Insulinsensitivität und einem hohen HGP (hepatische Glukoseproduktion)-Wert verbunden, zusätzlich zu einer inhärent verminderten Insulinsekretion. Weiterhin ist auch mit einem erhöhten Proteinumsatz und einer geringeren Reaktion auf die anabole Wirkung von Insulin verbunden. Diese Veränderungen scheinen die schwangeren Frauen mit CF für eine frühe Entwicklung von DM und eine geringe Gewichtszunahme zu prädisponieren (185).

### **Empfehlung:**

Auch aus Gründen der Infektionsprävention soll eine optimale Stoffwechseleinstellung bei CFRD oder GDM angestrebt werden.

Besonderes Augenmerk soll auf die frühzeitige Erkennung und Behandlung pulmonaler Exazerbationen und anderer Infektionen gerichtet werden.

Konsensstärke 100%

### **Pulmonale Infekte**

Frauen mit CF haben aufgrund ihrer Grunderkrankung im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Infektanfälligkeit, insbesondere der Atemwege. Während einer Schwangerschaft bleibt diese Anfälligkeit in der Regel auf dem gleichen Niveau wie vor der Schwangerschaft. Das bedeutet, dass Infekte und Krankheitsschübe ähnlich häufig auftreten wie zuvor (186).

### **Extrapulmonale Infekte**

Es bestehen bei schwangeren Frauen mit CF erhöhte Risiken für Harnwegsinfekte und vaginale Infektionen. Die Schwangere soll sich bei entsprechenden Symptomen aktiv melden, damit eine frühzeitige Therapie eingeleitet werden kann.



## **10.9 Welche Auswirkungen auf den Embryo bzw. Feten sind zu erwarten?**

### **10.9.1 Ist mit erhöhter Abort-Rate zu rechnen?**

Bei stark verbesserungswürdiger Stoffwechsel-Einstellung und vorbestehendem CFRD ist eine erhöhte Abort-Rate denkbar. Valide aktuelle Daten dazu gibt es nicht.

Frauen mit DM in der Allgemeinbevölkerung haben ein erhöhtes Risiko für frühe Spontanaborte, was mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert (180).

### **10.9.2 Ist mit häufigeren Fehlbildungen zu rechnen?**

Da es keine diesbezüglichen Daten über Schwangere mit CFRD gibt, muss man davon ausgehen, dass die Daten über Fehlbildungsrisiken bei vorbestehendem mütterlichem DM auf CF-Schwangere im Wesentlichen übertragbar sind. Daher sollte man sich an den einschlägigen Leitlinien orientieren:

Eine diabetische Stoffwechsellaage während der Organogenese erhöht die Rate von Fehlbildungen (diabetische Embryopathie). Das Fehlbildungsrisiko steigt linear mit dem Ausmaß perikonzeptioneller Hyperglykämien, gemessen etwa am HbA1c. Das Fehlbildungsmuster der diabetischen Embryopathie ist unspezifisch (Neuralrohrdefekte, konotrunkale Herzfehler, Omphalozenen, Skelettanomalien, Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Nur bei einigen sehr seltenen Fehlbildungen (kaudales Regressionssyndrom, small-left-colon-Syndrom) kann die Assoziation mit einem mütterlichen DM als charakteristisch gelten (187).

Eine leitliniengerechte Ersttrimester-Diagnostik bezüglich Fehlbildungen sollte erfolgen (188).

Auch bei non-CF-GDM ist eine leicht erhöhte Fehlbildungsrate beschrieben (187), was mit einem eventuell vorbestehenden nicht diagnostizierten subklinischen DM erklärt wird.

### **Empfehlung**

Zur Früherkennung von Fehlbildungen soll eine leitliniengerechte Ersttrimester-Diagnostik durchgeführt werden (187,188).

Konsensstärke 100%

### **10.9.3 Sind Organkomplikationen beim Kind zu erwarten?**

Bei einem präkonzeptionell bestehenden DM ist aufgrund der Embryopathie (s.o.) mit Organkomplikationen im Rahmen der Fehlbildungen zu rechnen.

Die diabetische Fetopathie kann zu einer septal betonten Myokardhypertrophie führen, was aber in der Regel klinisch nicht relevant ist. Bei Neugeborenen kann es aufgrund der relativen Lungenunreife zu einem atypischen Atemnotsyndrom kommen. Das erhöhte Risiko für Geburtsverletzungen bei Spontangeburt aufgrund der Makrosomie muss beachtet werden.

Postpartal kann es zur Hypoglykämie und Hypocalziämie des Neugeborenen vor allem in den ersten 24 Lebensstunden kommen. Die leitliniengerechte Überwachung des Neugeborenen sollte erfolgen, da eine mangelnde Überwachung und verzögerte Intervention zu Sekundärschäden führen kann (187).

### **Perinatale Morbidität und Mortalität:**

Kinder diabetischer Mütter haben ein im Mittel 1,5- bis 3-fach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen, Frühgeburtslichkeit, Makrosomie, Lungenhypoplasie, Kardiomyopathie, Plexusparese und Asphyxie (189,190), wobei das Ausmaß der Risikoerhöhung jeweils

größer bei prägravidem DM als bei reinem GDM ist. Das Risiko für Totgeburt und Tod in den ersten sieben Lebenstagen ist bei prägravidem DM erhöht, während die perinatale Mortalität bei reinem GDM sogar niedriger ist als bei Kindern von Müttern ohne DM. In den letzten zwanzig Jahren ist in Deutschland ein leichter Rückgang der kindlichen Komplikationsraten für den (im gleichen Zeitraum wesentlich häufiger diagnostizierten) GDM zu verzeichnen, während sich die Komplikationsraten bei prägravidem DM im gleichen Zeitraum nicht verändert haben. Die mit Abstand häufigste Komplikation bei Neugeborenen diabetischer Mütter ist die postnatale Hypoglykämie, die unter diesen ca. 200-400-fach häufiger auftritt als bei Kindern nicht-diabetischer Mütter (siehe auch Kapitel 4 Beratung bei Kinderwunsch) (88).

### Empfehlungen

Das Neugeborene soll einer leitliniengerechten Überwachung unterzogen werden (187).

Für die Betreuung von Neugeborenen soll die unmittelbare Verfügbarkeit einer neonatologischen Abteilung mindestens Level 2 gewährleistet werden.

Konsensstärke 93%

### 10.10 Sind Auswirkungen auf die Geburtsart zu erwarten?

Die folgenden Empfehlungen gelten für Schwangere mit DM, unabhängig von einer CF-Erkrankung. Nach aktueller Studienlage ergeben sich keine eindeutigen Vorteile für ein frühzeitiges Einleiten der Geburt, wenn es keine Komplikationen bei Mutter und Kind gibt. Die Einleitung wird am Termin (40 + 0) empfohlen (88).

Bei Schwangeren mit Insulintherapie soll die Entbindung richtlinienkonform in einer Geburtsklinik mit angeschlossener Neonatologie (Perinatalzentrum Level 1 oder 2) erfolgen, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten.

Schwangere mit GDM sind Risikoschwangere.

**GDM mit Ernährungstherapie:** Die Entbindung in einer Geburtsklinik mit diabetologischer Erfahrung und angeschlossener Neonatologie sollte angeraten werden.

**GDM mit Insulintherapie:** Die Entbindung muss richtlinienkonform in einer Geburtsklinik mit angeschlossener Neonatologie (Perinatalzentrum Level 1 oder 2) erfolgen, um eine optimale Primärversorgung des Kindes zu gewährleisten.

**Geburtszeitpunkt und Einleitungsindikation:** Eine Einleitung <39+0 SSW erhöht die neonatale Morbidität und Verlegungsrate und soll vermieden werden. Eine Einleitung mit 39+0 bis 39+6 SSW kann erwogen werden, ist jedoch mit einer 50%igen Erhöhung der Einleitungsrate verbunden und verringert nicht die neonatale Morbidität. Eine vorzeitige (vor 38+0) Einleitung aufgrund unzureichender BZ-Einstellung soll nicht angestrebt werden aufgrund der mit Frühgeburtslichkeit assoziierten Morbidität. Eine pränatale Optimierung der BZ-Einstellung ist anzustreben. Es gibt Hinweise, dass sich die fetale Morbidität bei insulinpflichtigem GDM durch Einleitung mit 40 SSW verringern lässt und soll deshalb angeboten werden. Bei GDM und ultrasonografischem fetalen Schätzwert >95. Perzentile sollten mögliche Vorteile der Einleitung ab 37+0 SSW mit den Auswirkungen eines früheren Gestationsalters bei Geburt abgewogen werden.

### Sectio und Entbindung:

Bei einem geschätzten Geburtsgewicht von  $\geq 4500$  g steigt das Schulterdystokie-Risiko signifikant: primäre Sectio sollte empfohlen werden.

Schätzwert 4000-4499 g: Differenzierte Aufklärung der Schwangeren über individuell erhöhtes Schulterdystokie-Risiko nach fetaler Biometrie, insbesondere bei ausgeprägter Kopf-Abdomen-Differenz. Die Schwangere sollte jedoch auf die Ungenauigkeit der Schätzung, die mit steigendem Geburtsgewicht zunimmt, das Risiko der Sectio und die



Konsequenzen für plazentare Nidationsstörungen in der folgenden Schwangerschaft aufmerksam gemacht werden (183).

### **Empfehlungen**

Der Geburtsmodus sollte sich nach den Empfehlungen für Schwangere mit T1DM bzw. GDM richten.

Bei einem fetalen Schätzwert über 4500 g soll eine primäre Sectio durchgeführt werden, bei einem Schätzwert über 4000 g bis 4500 g soll eine individuelle Entscheidung zur Sectio-Indikation getroffen werden.

Konsensstärke 93%

### **10.11 Sollte die Entbindung am Standort des CF-Zentrums stattfinden?**

Viele CF-Zentren haben keine Entbindungsklinik vor Ort, deshalb kann eine solche Empfehlung nicht erfolgen. Die Strukturen vor Ort sind entscheidend.

Die meisten Entbindungen bei mütterlicher CF stellen keine besondere Herausforderung mehr dar. Bei vorbestehendem CFRD oder bei einem CF-GDM sind diese als Risikofaktoren bedeutsamer als die CF selbst. Daher ist es wichtig und unbedingt zu fordern, dass die Entbindung in einer Geburtsklinik erfolgen sollte, bei der eine Kinderklinik mit Neonatologie mindestens Level 2 vor Ort zur Verfügung steht.

### **Empfehlung**

Wenn die gewählte Entbindungsklinik nicht in einem Krankenhaus mit einem CF-Zentrum liegt, dann soll eine enge Kommunikation zur CF-Ambulanz erfolgen.

Konsensstärke 100%

### **10.12 Gibt es Besonderheiten bezüglich Stillen?**

Eine Mutter mit CF kann im Normalfall ihr Kind stillen. Wenn der mütterliche Gesundheitszustand schlecht ist oder nach einer unzureichenden Gewichtszunahme in der Schwangerschaft bzw. relevantem Gewichtsverlust postpartal im Vergleich zum Vorjahr vorliegt, muss überlegt werden, ob man die Stilldauer auf wenige Wochen begrenzt. Dann sollte auch das Neugeborene bezüglich ausreichender Gewichtszunahme kontrolliert werden.

### **Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit**

Manche Medikamente sind milchgängig und können beim Neugeborenen bzw. Säugling in therapeutischer Konzentration auftauchen.

Folgende Medikamente der Basistherapie sind in Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich:

- oral: Pankreasenzyme, fettlösliche Vitamin in Substitutionsdosis, Ursodeoxycholsäure
- inhalativ: Kochsalz-Lösung (in allen üblichen Konzentrationen), Salbutamol, Salmeterol, Budesonid, Tiotropium
- inhalative Antibiotika in Standarddosierung sind bei entsprechender Indikation vertretbar

Zur Modulatortherapie gibt es erst seit wenigen Jahren Erfahrungen. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine Embryotoxizität durch Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor. Seit ca. 2020 sind vermehrt Schwangerschaften mit durchgängiger Modulatortherapie gut

dokumentiert. Wegen der meist erreichten guten Stabilität des Gesundheitszustandes der Frauen mit CF kann die Modulatortherapie in der Schwangerschaft nach Aufklärung und Absprache in Erwägung gezogen werden.

Modulatoren sind nicht nur plazentagängig, sondern auch in therapeutischer Dosis in der Muttermilch enthalten. Daher entwickeln Feten bzw. Säuglinge mit einer solchen indirekten Modulatortherapie häufig keine CF-typischen Symptome, wie man aus mehreren einschlägigen Kasuistiken erkennen kann. Das CF-Screening kann daher bei mütterlicher Modulatortherapie falsch negativ ausfallen.

Wegen vereinzelter Fälle mit (nicht visusrelevanten) kleinen Katarakten wird eine entsprechende Kontrolle bei gestillten Säuglingen mit mütterlicher Modulatortherapie angeraten. Die Fachinformationen enthalten erwartungsgemäß Warnhinweise, dass keine ausreichenden Erfahrungen in Schwangerschaft und Stillzeit bestehen und eine Einzelfallentscheidung in Abstimmung mit dem Arzt zu treffen ist.

Bei mütterlichem CFRD oder CF-GDM sind die Risiken für den Feten nicht durch die Insulintherapie bedingt, sondern durch eine suboptimale oder unzureichende Stoffwechselkontrolle.

Medikamente im Rahmen von pulmonalen Exazerbationen und anderen Komplikationen können im Einzelfall embryotoxisch oder fetotoxisch sein bzw. über die Muttermilch beim gestillten Säugling unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

Als besonders kritisch gelten Aminoglykoside und Gyrasehemmer bei systemischer Anwendung, sowie Chloramphenicol. Fosfomycin ist nach aktueller Datenlage unkritisch. Cefalosporine gelten als Antibiose der ersten Wahl.

Makrolide werden über die Muttermilch in teils therapeutischer Dosis an den Säugling weitergegeben.

Bezüglich weiterer Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit sollten aktuelle Informationen eingeholt werden. z.B. bei [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

#### **Statement**

Die Stillempfehlungen für Frauen mit CF und DM unterscheiden sich nicht von den allgemeinen Empfehlungen.

#### **Empfehlungen**

Der erhöhte Nährstoff- und Flüssigkeitsbedarf der Mutter soll beachtet werden.

Bei jeglicher medikamentöser Therapie der stillenden Mutter sollen Warnhinweise und Kontraindikationen beachtet und eine individuelle Stillempfehlung erarbeitet werden.

Konsensstärke 100%

### **10.13 Welche Besonderheiten sind bei der Schulung und Ernährungstherapie zu beachten?**

Der Mikro- und Makronährstoffbedarf der Frau mit CF erhöht sich um den Schwangerschaftsbedarf (siehe Kapitel 7).

## **11. Diabetes und Steroidtherapie**

### **11.1 Welche pathophysiologischen Mechanismen liegen dem Glukokortikoid-induzierten Diabetes zugrunde?**

In diesem Kapitel wird eingegangen auf Menschen mit vorbestehendem CFRD unter Kortikoidtherapie sowie auf Menschen ohne vorbekanntem CFRD, die unter Kortikoidtherapie einen DM entwickeln.

#### **Pathophysiologie des Glukokortikoid-induzierten Diabetes mellitus**

Der Glukokortikoid-induzierter DM zeichnet sich aus durch

- gesteigerte Glukoneogenese in der Leber
- reduzierte Glykogensynthese in der Muskulatur
- gesteigerte Lipolyse
- Anstieg der freien Fettsäuren im Blut
- reduzierte Insulinsekretion in der Bauchspeicheldrüse
- reduzierte periphere Glukoseaufnahme (Insulinresistenz)(191)

Die vorgenannten Faktoren werden durch eine phasenweise verstärkte Insulinresistenz im akuten Infekt aggraviert. Es kann angenommen werden, dass diese Wirkung durch die Glukokortikoide noch verstärkt wird. Somit besteht zusammen mit reduzierter Insulinsekretion und reduzierter peripherer Glukoseaufnahme eine deutlich höhere Belastung der diabetischen Stoffwechsellage.

Das Risiko eines Glukokortikoid-induzierten DM steigt in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis der Steroide, der Länge der Therapie (es scheint hierbei vor allem um die gegebene Gesamtmenge zu gehen), mit zunehmendem Alter der Menschen und ebenfalls mit steigendem Gewicht bzw. reduzierter Lean Body Mass (LBM).

Das Problem des Glukokortikoid-induzierten DM existiert vor allem postprandial, dadurch sind der HbA1c und Nüchtern-BZ keine guten Parameter für die Diagnose.

### **11.2 Gibt es bevorzugte Therapieansätze für den Glukokortikoid-induzierten Diabetes bei CF?**

Zur Therapie eines Glukokortikoid-induzierten DM bei CF beziehungsweise Steroid-aggravierten CFRD wurden in der Literatur verschiedene Therapieansätze vorgeschlagen. Zu berücksichtigen ist die tägliche Steroid-Expositions-dauer (Dosierintervall, Halbwertszeit des Präparates), die Höhe der Steroiddosis und die vorliegende Insulinresistenz, die außer von exo- und endogener Glukokortikoid-Exposition auch u.a. von Körpergewicht und Infektsituation abhängig ist.

Menschen mit CFRD sind im infektfreien Intervall in der Regel deutlich insulinempfindlicher als Menschen mit T2DM, vergleichbar mit Menschen mit T1DM in der Honeymoonphase (192). Allerdings gibt es auch Subgruppen bzw. unter Glukokortikoid-Therapie mit zumindest phasenweise deutlich reduzierter Insulinempfindlichkeit, was sich z.B. durch einen auf das Körpergewicht bezogen hohen Insulintagesbedarf quantifizieren lässt (Insulin-Tagesbedarf > 1 IE/kg, entspricht einer deutlichen Insulinresistenz).

Üblicherweise werden zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen oder einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) Steroide mit intermediärer Wirkdauer und guter antiinflammatorischer Potenz wie Prednisolon (PDN) oder Methylprednisolon (MP) morgens verwendet (HWZ 12-16 Stunden, Wirkmaximum 4-6 Stunden nach Einnahme). Je nach Höhe der verwendeten Dosis kommt es zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägtem (insbesondere postprandialem) BZ-Anstieg am frühen Nachmittag bis in den Abend ohne relevanten Einfluss auf den Nüchtern-BZ (193). Die Tagesinsulindosis erhöht sich dabei dosisabhängig häufig um 30-40% (194,195). Glukokortikoid-induzierter DM ist nach dem Abklingen des ABPA-Schubes und dem Absetzen der Glukokortikoide häufig reversibel.

Aufgrund ähnlicher Wirkkinetik stellt die einmal tägliche Gabe eines intermediär lang wirkenden NPH-Insulins (Wirkdauer 10-14 Stunden, Wirkmaximum 4-10 Stunden) zusammen mit der morgendlichen Steroidmedikation eine geeignete und in der Literatur oft empfohlene Therapieoption zum Ausgleich der Steroid-induzierten Hyperglykämie dar (191,192,194,195). Dabei kann die NPH-Insulingabe sowohl als Monotherapie als auch zusätzlich zu einer bestehenden ICT erfolgen.

Als initiale NPH-Insulindosis sind in der Literatur verschiedene Schemata vorgeschlagen worden. Anpassungen der Insulindosis alle 1-2 Tage anhand von Vier- bis Sechs-Punkt-BZ-Tagesprofilen oder entsprechenden CGM-Daten sind obligat.

Rasouli et al. berichten über das Diabetes-Management von 410 Hospitalisationen von Menschen mit CFRD, 238 hiervon mit Steroidmedikation (194). Für Menschen mit bekanntem CFRD und 1x täglicher MP-Dosis werden initial 0,25 IE NPH-Insulin pro 1 mg MP zusätzlich zur vorbestehenden Insulintherapie empfohlen – also beispielsweise 10 IE NPH-Insulin bei 40 mg MP. Für Insulin-naive Menschen mit CF wird eine geringere Dosis von 0,1-0,15 IE pro 1 mg MP empfohlen – bei 40 mg MP entsprechend 4-6 IE NPH-Insulin morgens.

Für Menschen mit CFRD und ausgeprägter Insulinresistenz (z.B. Tagesgesamt-Insulindosis >1 IE/kg) wird folgende Faustformel zur Bestimmung des initialen zusätzlichen NPH-Insulinbedarfs vorgeschlagen:

- 1IE / 1 mg MP für die ersten 20 mg MP,
- 0,5 IE / 1 mg MP für die zweiten 20 mg MP und
- 0,25 IE pro 1 mg MP für jedes weitere Milligramm MP – also z.B. 30 IE NPH bei einem Steroidstoß von 40 mg MP.

In einer kleinen Pilotstudie mit 20 Patienten unter vorbestehender ICT mit Glargin und Lispro zeigte sich eine bessere glykämische Kontrolle unter Hinzunahme von NPH-Insulin nach diesem Schema gegenüber einer protokollbasierten Anpassung der Basis-/Bolusinsulindosen der bestehenden ICT während einer dreitägigen Steroidtherapie (60 mg PDN oral) (195).

Alternativ kann für Menschen mit CFRD und ausgeprägter Insulinresistenz analog zur möglichen Praxis bei Menschen mit Non-CF-Diabetes die zusätzlich benötigte Insulin-Tagesdosis unter Berücksichtigung von Prednisolon-Equivalenzdosis (PED) und des Körpergewichtes wie folgt initial abgeschätzt werden: 0,1 IE/kg/10mg PED (191,196).

Dies entspräche bei einem 70 kg-Menschen mit 40 mg PDN  $0,4\text{IE} \times 70 = 28\text{ IE}$ , die entweder als morgendliches NPH- oder Mischinsulin, auch auf die Mahlzeitenboli einer bestehenden ICT (20% zum Frühstück, 40% zum Mittagessen, 40% zum Abendessen) verteilt werden können. Die initial geschätzte Dosis sollte dann alle 1-2 Tage in z.B. In-/Dekrementen um 20% angepasst werden.

Zu beachten sind die deutlich höheren Insulindosen dieser beiden letzten Faustformeln, so dass diese nur bei hoher Insulinresistenz angewandt werden sollten zur Vermeidung von Hypoglykämien.

Bei >1 Steroiddosis pro Tag sollte ebenfalls eine 2x tägliche Gabe von NPH-Insulin (12-Stunden-Intervall) oder die einmal tägliche Gabe eines langwirksamen Insulinanalogons erfolgen.

Für Menschen mit CF und Erstmanifestation eines (milden) Steroid-Diabetes ohne Risikofaktoren (niedriger BMI, schlechte Lungenfunktion, gastrointestinale Beschwerden) kann es vertretbar sein, alternativ zu einer Insulintherapie eine orale Therapie (z.B. Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide) einzuleiten. In solchen Fällen kann zur Orientierung die folgende Empfehlung für den Glukokortikoid-induzierten DM bei Menschen ohne CF herangezogen werden:

- BZ-Anstiege postprandial weniger als 240 mg/dl oder 13,5 mmol/dl: orale Antidiabetika

- BZ-Anstiege postprandial mehr als 240 mg/dl oder 13,5 mmol/dl: Insulin (modifiziert, nach (197))

Bei o.g. Risikofaktoren sollte allerdings der Insulintherapie der Vorzug gegeben werden.

Nach gestellter Diagnose sollten BZ-Anstiege über 250 mg/dl bzw. 13,8 mmol/l strikt vermieden werden, um weitere proinflammatorische Effekte zu vermeiden.

### Empfehlungen

Menschen mit CF und Glukokortikoid-induziertem DM sollen mit einer individualisierten Insulintherapie behandelt werden.

Alternativ zur Insulintherapie kann für eine Subgruppe von Menschen mit CF und mildem Steroid-induziertem Diabetes ohne Risikofaktoren eine Therapie mit oralen Antidiabetika sinnvoll sein.

Bei CFRD soll eine bereits etablierte Insulintherapie bei Steroid-induzierter BZ-Entgleisung angepasst werden.

Bei niedrigem BMI und/oder Vorliegen von gastrointestinalen Symptomen soll der Insulintherapie der Vorzug gegeben werden. Nach gestellter Diagnose sollen BZ-Anstiege über 250 mg/dl bzw. 13,8 mmol/l strikt vermieden werden, um weitere proinflammatorische Effekte zu vermeiden.

Konsensstärke 100%

## 11.3 Welchen Einfluss hat eine Glukokortikoid-induzierte Nebennierenrinden-Insuffizienz auf die BZ-Werte bei Menschen mit CF?

Generell führen exogene wie endogene Glukokortikoide als kontrainsulinäre Hormone zu einer Erhöhung der BZ-Werte. Bei mehrwöchiger (>3-4 Wochen) exogener Zufuhr supraphysiologischer Cortisol-Dosen (4-6 mg PED) steigt das Risiko einer Glukokortikoid-induzierten Nebennieren-Insuffizienz durch Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Nebennierenrinden-Atrophie und folglich insuffizienter endogener Kortisolproduktion (198). In diesem Fall führt ein Beenden der exogenen Steroidzufuhr oder ungenügende Dosissteigerung im Falle eines erhöhten Bedarfs (Stress, Infekt) zu einem relativen Kortisolmangel, welcher sich zunächst klinisch als Adynamie äußert und in eine Addison-Krise münden kann.

Die Auswirkung auf den BZ hängt letztlich von der Summe aus endo- und exogenen Glukokortikoiden ab. Menschen mit steroidinduzierter Nebenniereninsuffizienz (=verminderte endogene Kortisol-Produktion) können sich also in normoglykämischer Stoffwechsellsage befinden (bei physiologischer exogener Glukokortikoid-Substitution), aber ebenso hyperglykäm (bei supraphysiologischer exogener Zufuhr) oder hypoglykäm (bei unzureichender Substitution, in der Addison-Krise).

### 11.3.1 Wie soll die CFRD-Therapie bei akuter Nebennieren-Krise (Addison-Krise) bei Menschen mit CF erfolgen?

#### Empfehlungen

Bei Menschen mit CFRD und akuter Nebennieren-Krise sollen das erhöhte Risiko für Hypoglykämien und die höhere Insulinempfindlichkeit beachtet und dementsprechend die Insulintherapie ggf. engmaschig angepasst sowie überprüft werden, ob eine behandlungsbedürftige Hypoglykämie vorliegt. Vor allem aber soll die sofortige Therapie einer akuten Nebennieren-Krise mit parenteraler Substitution von Glukokortikoiden (100 mg

Hydrocortison-Bolus, gefolgt von 200 mg/24 Stunden) und Flüssigkeit (initial 1000 ml balancierte Elektrolytlösung) erfolgen.

Zur Prävention einer Nebennieren-Krise soll eine endokrinologische Betreuung erfolgen.

Menschen mit Nebenniereninsuffizienz sollen einen Notfallausweis mitführen und sie, sowie ihre Angehörigen, sollen in der Anpassung der Substitutionsdosis geschult werden.

In Situationen mit Stresserhöhung soll eine Anpassung der Steroiddosis vorgenommen werden.

Konsensstärke 100%

## 12. Schulung

Bei Menschen mit T1DM konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg und die Prognose mit der Fähigkeit zur Selbstbehandlung korreliert (199,200). Es ist davon auszugehen, dass dies analog auch bei CFRD der Fall ist. Daher sollten Menschen mit CFRD die eigene Therapie verstehen und steuern können. Im Rahmen der Schulungsmaßnahmen sollten Empowerment und Selbstwirksamkeit gefördert werden. Grundvoraussetzung ist, dass Menschen mit CFRD und/oder ihre Sorgeberechtigten bei der Festlegung der Therapieziele mit einbezogen werden.

Optimal und wünschenswert ist die Durchführung von strukturierten Gruppenschulungen für Menschen mit CFRD. Aufgrund der geringen Anzahl an MmCFRD und der unterschiedlichen Keimsituation können solche allerdings selten angeboten werden. Als Ausnahme sind Reha-Einrichtungen zu nennen. Demzufolge müssen in der Regel Einzelschulungen angeboten werden.

Einzelne Schulungsinhalte können bei Bedarf im Rahmen von Gruppenschulungen gemeinsam mit Menschen mit T1DM vermittelt werden. CFRD-spezifische Themen müssen dann in Einzelschulungen besprochen werden (siehe 12.3).

### Empfehlungen

Im Rahmen der Schulungsmaßnahmen sollten Empowerment und Selbstwirksamkeit gefördert werden.

Menschen mit CFRD sollen die eigene Therapie verstehen und steuern können.

Bei Minderjährigen oder Menschen mit kognitiven oder anderen relevanten Beeinträchtigungen sollen Sorgeberechtigte, Angehörige und/oder die Personen, die die gesetzliche Vormundschaft innehaben, mitgeschult werden.

Konsensstärke 92%

### 12.1 Wie sollte das interprofessionelle Schulungsteam zusammengesetzt sein?

Das interprofessionelle CF-Behandlungsteam, welches aus Mitgliedern verschiedener Berufsgruppen besteht, soll bei der Entwicklung eines CFRD durch eine Diabetesberaterin oder Diabetesberater und eine Diabetologin oder einen Diabetologen ergänzt werden. Diese beiden für die Betreuung von Menschen mit Diabetes relevanten Berufsgruppen sollten über Kenntnisse im Bereich CF bzw. CFRD verfügen. Falls im Diabetesteam keine Diätassistentin oder Diätassistent\* mit Expertise im Bereich CF vorhanden ist, sollten die spezifischen Schulungsinhalte zur Erreichung der ernährungstherapeutischen Ziele (siehe Kapitel 7.1) durch eine Diätassistentin oder Diätassistent\* des CF-Teams abgedeckt werden.

Gleiches gilt für die Betreuung durch eine Psychologin oder einen Psychologen und eine Sozialarbeiterin oder einen Sozialarbeiter (siehe 12.7).

Wie bei Menschen mit T1 DM oder T2DM wird bei CFRD eine quartalsweise Vorstellung bei in einer Diabetesambulanz oder diabetologischen Schwerpunktpraxis empfohlen (50).

Es sollte eine gute Kommunikation zwischen CF- und Diabetesteam zugunsten einer optimalen Patientenversorgung bestehen. Diese kann z.B. im Rahmen von regelmäßigen gemeinsamen Teambesprechungen erfolgen.

### Empfehlungen

Das interprofessionelle CF-Behandlungsteam soll bei der Erstdiagnose eines CFRD durch eine Diabetesberaterin oder einen Diabetesberater mit entsprechender Erfahrung und eine Diabetologin oder einen Diabetologen mit entsprechender Erfahrung ergänzt werden.



#### Konsensstärke 71%

Falls im Diabetesteam kein Diätassistent oder Diätassistentin\* mit Expertise im Bereich CF vorhanden ist, sollten die spezifischen Schulungsinhalte zur Erreichung der ernährungstherapeutischen Ziele durch einen Diätassistenten oder eine Diätassistentin\* des CF-Teams abgedeckt werden.

Menschen mit CFRD sollten sich quartalsweise in einer Diabetesambulanz oder diabetologischen Schwerpunktpraxis vorstellen.

Die Diabetologin bzw. der Diabetologe und der Diabetesberater bzw. die Diabetesberaterin sollten über Kenntnisse im Bereich CF bzw. CFRD verfügen.

CF-Team und Diabetes-Team sollten regelmäßige gemeinsame Patientenbesprechungen durchführen und ihre Therapiestrategie abstimmen.

#### Konsensstärke 100%

(\*Diätassistent/in bzw. Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe mit vergleichbarer Qualifikation, Diätologe und Ernährungsberater FH)

## **12.2 Welche Schulungsinhalte sollten bereits im Stadium des Prädiabetes (INDET, IFG, IGT) vermittelt werden?**

Im Stadium des Prädiabetes sollte das Thema Pathophysiologie der Erkrankung besprochen werden.

CF geht mit einer gestörten Insulinsekretion einher, was zu einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) mit frühzeitigen postprandialen Glukosespitzen führt (201). Aufgrund des Glukagonmangels können ebenso reaktive und spontane Hypoglykämien auftreten(43).

Es sollte daher über die Glukosewirksamkeit von Nahrungsmitteln aufgeklärt werden, um einerseits starke postprandiale Blutglukoseanstiege und andererseits Hypoglykämien zu vermeiden. Menschen mit Prädiabetes bei CF sollten lernen, wie sie Lebensmittel zugunsten einer guten Glukoseantwort kombinieren können (siehe Kapitel 7). In diesem Zusammenhang sollte auch auf die Mahlzeitenverteilung eingegangen werden.

Bewegung und Sport können einerseits postprandiale Glukoseanstiege reduzieren und andererseits das Risiko für Hypoglykämien verstärken. Menschen mit Prädiabetes bei CF sollten daher über die BZ-Wirksamkeit von Bewegung und Sport aufgeklärt werden. Im Rahmen der Schulung sollten Menschen mit Prädiabetes bei CF mindestens 150 Minuten pro Woche moderate aerobe Bewegung empfohlen werden.

Bereits in diesem Stadium der Erkrankung können reaktive und/oder spontane Hypoglykämien auftreten(36,41,202). Daher soll über Ursachen, Symptome, Prävention und Behandlung von Hypoglykämien aufgeklärt werden (50).

Falls Hypoglykämien auftreten, sollte die Anwendung von Blood Glucose Self Monitoring (BGSM) und/oder rtCGM geschult werden.

Bei stabilen Glukoseverläufen können BGSM und/oder rtCGM den Schulungsinhalt „Blutglukosewirkung von Lebensmitteln“ ergänzen, unterstreichen und unterstützen.

### **Empfehlungen**

Über die Pathophysiologie des CFRD sollte aufgeklärt werden.

Menschen mit Prädiabetes bei CF sollten über die Glukosewirksamkeit von Lebensmitteln und Verteilung der Mahlzeiten über den Tag aufgeklärt werden.

Inhalte der Schulung sollen Ursache, Symptome, Prophylaxe und Therapie von Hypoglykämien sein.

Bei stabilen Glukoseverläufen sollten BGSM und/oder rtCGM Bestandteil der Schulung sein, um den Schulungsinhalt „Blutglukosewirkung von Lebensmitteln“ zu verdeutlichen.

Bei Neigung zu Hypoglykämien soll die Durchführung von BGSM oder rtCGM Thema der Schulung sein.

Konsensstärke 100%

### **12.3 Welche Schulungsinhalte sollten bei CFRD-Manifestation vermittelt werden?**

Bei Diagnosestellung eines CFRD sollten die Themen, die bereits im Stadium des Prädiabetes behandelt wurden, wiederholt und vertieft werden.

Die Pathophysiologie des CFRD unterscheidet sich deutlich von der des T1DM oder T2DM und soll Inhalt der Schulung sein. Insulinmangel und -sensitivität sind individuell und darüber hinaus im Krankheitsverlauf unterschiedlich ausgeprägt (siehe Kapitel 2). Daher ist auch die Therapie nur bedingt mit der anderer Diabetestypen vergleichbar. Während manche Menschen mit CFRD beispielsweise mit einer einmal täglichen Gabe eines langwirkenden Insulins auskommen, benötigen andere eine ICT oder eine Insulinpumpentherapie (siehe Kapitel 4).

Die Schulung bzgl. Insulin und Ernährung richtet sich demzufolge nach dem Krankheitsstadium, den daraus abgeleiteten personalisierten Therapiezielen und im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung nach der Wahl des Therapieschemas. Insulindosisberechnung und -anpassung hängen wiederum von der Art der Therapie ab und müssen beispielsweise bei der konventionellen (CT) oder ICT sowie der Pumpentherapie geschult werden.

Erhält ein Mensch mit CFRD lediglich eine einmalige Gabe eines langwirkenden Insulins, so ist die Kenntnis über kohlenhydrathaltige Lebensmittel und ihre Glukosewirksamkeit sowie die Verteilung der Kohlenhydrate über den Tag ausreichend. Ein genaues Abschätzen der Kohlenhydrate ist in diesem Fall nicht erforderlich.

Menschen mit CFRD und ICT sollten im Gegensatz dazu – genauso wie Menschen mit T1DM – angeleitet werden, den Kohlenhydratgehalt und die BZ-Wirksamkeit von Lebensmittel abschätzen zu können(72). Das Wissen hilft, postprandiale Glukoseanstiege zu beeinflussen und ist zur Berechnung der Insulindosis Voraussetzung. Die Schulungsteilnehmer und -teilnehmerinnen sollten befähigt werden, die Insulindosis eigenständig und in besonderen Situationen (z.B. Sport oder Krankheit) anpassen zu können. Vergleichend konnte bei Menschen mit T1DM gezeigt werden, dass Therapieerfolg und Prognose stark von den Fähigkeiten zur Selbstbehandlung abhängen (199,200). Daher sollen durch die Schulungsmaßnahmen auch Empowerment und Selbstwirksamkeit gefördert werden.

Das Thema Ernährung ist ein wichtiger Bestandteil der Schulung. Die Kenntnisse über Nährstoffe, Verdauung und Stoffwechsel gehören zu den Grundlagen. Das Wissen über eine gesunde abwechslungsreiche Ernährung, eine geeignete Lebensmittelauswahl, BZ-Wirksamkeit von Speisen, Süßungsmittel und der Umgang mit alkoholischen Getränken gehört u.a. zu diesem Themenkomplex (siehe Kapitel 7). Eine personalisierte Schulung ist unerlässlich, um die individuellen ernährungstherapeutischen Ziele zu erreichen (siehe Tabelle 5 „Ernährungsempfehlungen bei CFRD“).

Da Menschen mit CFRD aus verschiedenen Gründen zu Hypoglykämien neigen können, kommt diesem Thema ein besonderer Stellenwert zu (siehe 12.4). Inhalte der Hypoglykämie-Schulung sind Kapitel 12.4 zu entnehmen.

Bei PI sollte eine Wiederholung der Pankreasenzymschulung erfolgen (siehe Kapitel 7.8), denn bei ICT berechnet sich die prandiale Insulinmenge u.a. aus der Menge der verzehrten Kohlenhydrate, wobei rechnerisch davon ausgegangen wird, dass diese auch vollständig

vom Körper resorbiert wird. So führt eine insuffiziente Einnahme von Verdauungsenzymen zu einer verschlechterten Kohlenhydrataufspaltung und damit -aufnahme, wodurch das prandiale Insulin im Rahmen einer ICT möglicherweise überdosiert wird. In der Folge können Hypoglykämien entstehen.

Eine Aufklärung über mögliche diabetesbezogene Folgeerkrankungen (Mikroangiopathien, Neuropathien) und CF-spezifische Auswirkungen von Hyperglykämien sollte erfolgen. In diesem Kontext ist ein verzögerter Pubertätsbeginn, ein vermindertes Längenwachstum, eine Abnahme der Lungenfunktion, häufigere pulmonale Exazerbationen, eine Verschlechterung der Keimbesiedlung in der Lunge und eine Abnahme des Körpergewichts zu nennen (34). Das Thema Folgeerkrankungen sollte sensibel und altersentsprechend erfolgen. Wenn es sich um kleinere Kinder handelt, sollten ausschließlich die Sorgeberechtigten aufgeklärt werden.

Die BZ-Wirksamkeit von Bewegung und Sport sollte wiederholt werden. Im Rahmen von Sportbelastungen kann dieses Themas z.B. durch eine/n Sporttherapeutin/en oder Physiotherapeutin/en verdeutlicht werden.

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist bei CFRD nur sehr selten beschrieben. Da der Insulinmangel nicht absolut ist, scheinen Menschen mit CFRD vor einer Ketoazidose geschützt zu sein. Zur Sicherheit sollte über mögliche Symptome einer DKA aufgeklärt werden, damit sich der Mensch mit CFRD bei Hyperglykämie und entsprechenden Anzeichen einer diabetischen Ketoazidose mit dem Diabetologen oder der Diabetologin in Verbindung setzt.

Die Diabetes-Erkrankung wirkt sich meistens nicht auf die Berufswahl oder die bereits bestehende Tätigkeit aus. In Bezug auf die CF existieren bzgl. der Berufswahl keine generellen Einschränkungen oder Bedingungen. Im Rahmen der Schulung sollte eine individuelle Beratung in Absprache mit dem CF-Team bezüglich der Berufswahl erfolgen.

Bei Bedarf können folgende Themen im Rahmen einer Gruppenschulung mit Menschen mit T1DM:

- Einschätzen von Glukosewerten, TIR und HbA1c
- Durchführung von BGSM oder rtCGM
- Dokumentation der Glukosewerte und weiterer für die Therapie relevanter Informationen
- Insuline und deren Wirkprinzipien, Lagerung, Injektionstechnik, Entsorgung von Insulin
- Insulinpumpentherapie sowie AID-Systeme (automatisierte Insulindosierung)
- Diabetes-Hilfsmittel
- Sport und Bewegung
- Führerschein und Straßenverkehr
- Diabetes und Reisen
- Informationen zu Schwerbehinderung und Soziales

## Empfehlungen

CFRD-spezifische Inhalte sollen im Rahmen von individuellen Einzelschulungen behandelt werden. Allgemeine Themen wie beispielsweise die Durchführung von BGSM oder rtCGM können im Rahmen von Gruppenschulungen gemeinsam mit Menschen mit T1DM erfolgen.

Menschen mit CFRD sollen zu Pathophysiologie geschult werden.

Menschen mit CFRD sollen dazu befähigt werden, die für die Erreichung der Therapieziele erforderlichen Maßnahmen eigenständig anzuwenden.

Menschen mit CFRD sollten über die Auswahl von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln und deren Verteilung über Tag informiert werden und bei Bedarf angeleitet werden, den Kohlenhydratgehalt von Lebensmitteln abschätzen zu können.

Je nach Therapieregime sollen Menschen mit CFRD geschult werden zu Injektionstechnik, Injektionszeitpunkt, Lagerung von Insulin, Entsorgung von Insulin und Diabetes-Hilfsmitteln.

Je nach Therapieregime sollten Menschen mit CFRD dazu befähigt werden, die Insulindosis eigenständig und in besonderen Situationen anpassen zu können.

Menschen mit CFRD sollen hinsichtlich Hypoglykämien geschult werden.

Die Schulung bei CFRD sollte diabetesbezogene Folgeerkrankungen beinhalten.

Menschen mit CFRD und Pankreasinsuffizienz sollten eine Wiederholungsschulung der Pankreasenzym-Ersatztherapie erhalten.

Menschen mit CFRD sollten über die Möglichkeit einer Insulinpumpentherapie, einschließlich der verfügbaren AID-Systeme (automatisierte Insulindosierung), aufgeklärt werden.

Konsensstärke 100%

## **12.4 Welche Empfehlungen sollten im Hinblick auf Prophylaxe und Behandlung von (Spontan-)Hypoglykämien im Rahmen der Schulung vermittelt werden?**

Im Rahmen der Schulung sollen Menschen mit CFRD sensibilisiert werden, Situationen, die mit einer höheren Gefahr für Hypoglykämien einhergehen, zu erkennen. Sie sollen lernen, diese zu vermeiden bzw. zu behandeln.

Neben allgemeinen Ursachen, die auch bei T1DM vorkommen können, existieren CF-spezifische Gründe für Hypoglykämien, die im Rahmen der Schulung thematisiert werden sollten. Hierzu gehören oftmals eine verzögerte und dann überschießende Insulinsekretion, ein Glukagonmangel, eine Leberfunktionsstörung bis hin zur Leberzirrhose und/oder eine unzureichende oder fehlerhafte PERT. Wenn MmCF zusätzlich über eine PEG ernährt werden, kann ein Ausfall der Ernährungspumpe bei gleichzeitiger Insulingabe zu einer Hypoglykämie führen.

Wird eine Modulatortherapie neu begonnen, so verbessert sich häufig die Stoffwechsel-Situation. Die Insulinsensitivität kann infolge reduzierter Entzündungen und erhöhter körperlichen Aktivität zunehmen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich die Insulinsekretion verbessern kann (92). Wird die Insulintherapie nicht angepasst, kann es zu verstärkten Hypoglykämien kommen. Daher sollte dies in der Schulung angesprochen werden.

Nach einer Transplantation der Lunge kann es aufgrund der Abnahme der Entzündungsaktivität und vermehrter Bewegung ebenfalls zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität kommen, wodurch es bei Beibehalten der Insulindosen zu Hypoglykämien kommen kann.

Als allgemeine Gründe für eine Hypoglykämie sind Fehler bei der Insulintherapie, der Lebensmittelauswahl, Mahlzeitenverteilung und beim Abschätzen von Kohlenhydratmengen zu nennen. Darüber hinaus können Erbrechen und/oder Diarrhoe, Alkoholkonsum und Bewegung zu Hypoglykämien führen.

Das Thema BZ-Wirksamkeit von Lebensmitteln und Speisen ist grundsätzlich ein wichtiger Bestandteil der Schulung, um Hypoglykämien vorzubeugen. Zur Prophylaxe von Hypoglykämien wird empfohlen, kohlenhydrathaltige Lebensmittel, vorzugsweise mit niedrigem Glykämischen Index (GI), gleichmäßig über den Tag zu verteilen.

Um reaktive Hypoglykämien zu vermeiden, sollten Menschen mit CFRD, die nicht auf Lebensmittel mit einem hohen GI verzichten möchten, lernen, diese mit anderen Speisen zu kombinieren (z.B. Weingummi als Nachtisch zu einer Hauptmahlzeit mit Ballaststoffen, Fett und Eiweiß). Sie sollten angeleitet werden, die Glukosewerte nach dem Verzehr von Lebensmitteln mit einem hohen GI (z.B. zuckerhaltige Softdrinks) zu kontrollieren, um einen möglichen gegenregulatorischen Abfall der Glukosewerte frühzeitig zu erkennen und prophylaktisch entgegenwirken zu können (Notfall-Kohlenhydrate).

Wie bereits im Stadium des Prädiabetes soll die Schulung die Inhalte Symptome, Prävention und Behandlung vermitteln. Angehörige sollten in die Schulung eingebunden werden, insbesondere bei den Themen Symptome und Behandlung der Hypoglykämie.

Zudem sollen Menschen mit CFRD über schwere Hypoglykämien aufgeklärt werden. Angehörige müssen befähigt werden, die Notfallbehandlung mit Glukagon durchzuführen. Die nasale Anwendung von Glukagon kann nicht für alle Menschen mit CFRD sicher empfohlen werden (siehe Kapitel 4.2.3). Daher sollte vor einer möglichen Schulung eine Rücksprache mit dem CF-Behandlungsteam erfolgen.

### **Empfehlungen**

Menschen mit CFRD sollen über Ursachen, Symptome und Behandlung von Hypoglykämien aufgeklärt werden.

Menschen mit CFRD sollten über eine gleichmäßige Verteilung von kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten über den Tag informiert werden.

Menschen mit CFRD sollten lernen, den Glykämischen Index (GI) von Lebensmitteln abschätzen zu können und Lebensmittel mit niedrigem GI bevorzugen.

Menschen mit CFRD sollten zur Prävention von reaktiven Hypoglykämien lernen, Lebensmittel mit einem hohen GI mit ballaststoff-, fett- und eiweißreichen Lebensmitteln zu kombinieren.

Menschen mit CFRD sollten angeleitet werden, ihre Glukosewerte nach dem alleinigen Verzehr von Lebensmitteln mit einem hohen GI engmaschig zu prüfen, um reaktiven Hypoglykämien frühzeitig vorzubeugen.

Konsensstärke 100%

## **12.5 Wann sind Nachschulungen erforderlich?**

Nachschulungen (Wiederholungsschulungen) sollten in Anlehnung an die Empfehlungen bei T1DM angeboten bzw. durchgeführt werden, wenn die alltägliche Therapieumsetzung Schwierigkeiten aufweist.

Im Rahmen von Ergänzungsschulungen können bedarfsweise besondere Inhalte vermittelt bzw. wiederholt werden. Hierzu zählen u.a. Veränderungen der Lebensumstände, Transplantation, PEG-Anlage, Einführung der Modulator-Therapie, Intensivierung der Insulintherapie, Beginn einer Pumpentherapie oder Einführung eines AID-Systems.

### **Empfehlungen**

Nachschulungen (Wiederholungsschulungen) sollten angeboten werden, wenn die alltägliche Therapieumsetzung Schwierigkeiten bereitet.

Konsensstärke 100%

Ergänzungsschulungen sollen bei Bedarf angeboten werden, z.B. bei Veränderung der Lebensumstände, Transplantation, PEG-Anlage, Wechsel auf Insulinpumpe/AID, Einführung der Modulatortherapie.

Konsensstärke 93%

## **12.6 Welche Schulungsprogramme sind bei CFRD empfehlenswert?**

Das teilevaluierte Schulungsprogramm „Eine Reise durch den Verdauungsapparat“, welches ursprünglich für Kinder mit CF entwickelt wurde, eignet sich auch für die Basisschulung von



Jugendlichen, Erwachsenen mit CF und deren Angehörigen (203). Die Medien, die eine Vielzahl von MmCF bereits in der CF-Ambulanz oder einer Reha-Einrichtung kennengelernt haben, eignen sich, um die Themen Verdauung, PERT, Stoffwechsel, Ernährungslehre und Lebensmittelkunde zu wiederholen und zu vertiefen.

Im Rahmen der Aufbauschulung „Zucker, Brennstoff für die Zelle“ kann die Pathophysiologie des CFRD vermittelt werden (204).

Aufbauend und für diabetespezifische Themen können Teile aus bereits etablierten und anerkannten strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramme für Menschen mit T1DM eingesetzt werden. Hierzu ist anzumerken, dass Inhalte CFRD-spezifisch adaptiert bzw. selektiert werden müssen (siehe 12.3). Einige Schulungsprogramme bedürfen einer dringenden Aktualisierung, insbesondere die Diabetestechnologie betreffend.

Unter den o.g. Bedingungen sind Teile des Schulungsprogramms PRIMAS (Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit T1DM) geeignet, z.B. für Diabetes-spezifische Themen wie

- BZ-Selbstkontrolle
- Insuline und ihre Wirkungsweise
- Schätzen von Kohlenhydratgehalten
- Berechnen der Insulindosis
- Anpassung der Insulindosis (z.B. bei Sport, Feiern, Krankheit)
- Reisen mit Diabetes
- Folgeerkrankungen.

Bei der Nutzung von spezieller Diabetestechnologie (Glukosesensoren, Insulinpumpen) sind Bestandteile der Schulungsprogramme Spectrum (Schulungs- und Behandlungsprogramm zum kontinuierlichen Glukosemonitoring), flash (für den Glukosesensor FreeStyle Libre 3) und INPUT (Schulungs- und Behandlungsprogramm für die Insulinpumpentherapie) als Aufbauschulung geeignet.

Erwähnt werden soll auch das evaluierte DiaLife-Schulungsprogramm (205) für Angehörige von Menschen mit T1DM, welches in Teilen auch bei CFRD geeignet ist.

Als Schulungsmaterial kann zudem die Broschüre „Diabetes bei Mukoviszidose - Ein Leitfaden für Betroffene“ empfohlen werden (206).

## **Empfehlungen**

Bei CFRD können unter Beachtung der CF-spezifischen Inhalte etablierte strukturierte T1DM-Schulungsprogramme Anwendung finden.

Das CF-Basisschulungsprogramm „Eine Reise durch den Verdauungsapparat“ und die Aufbauschulung „Zucker: Brennstoff für die Zelle“ können zur Schulung bei CFRD eingesetzt werden.

Konsensstärke 100%

## **12.7 Welche begleitenden psychosozialen Maßnahmen sind bei Vorliegen eines CFRD zu empfehlen?**

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Diagnose eines CFRD als komorbide Erkrankung auf dem Hintergrund der erbten Multiorganerkrankung CF mit einer erhöhten psychischen Belastung für Menschen mit CFRD und seine Angehörigen einhergehen kann.

Diese resultiert zum einen aus Herausforderungen des konkreten Krankheitsmanagements wie z.B. der erforderlichen Vigilanz für Ernährungszusammenhänge des Kohlenhydratstoffwechsels, dem Erlernen und Umsetzen von Therapieinstruktionen und dem

Erwerb von Kompetenzen zur Therapiesteuerung im Alltag. Aufgrund des CFRD steigt die (Gesamt-)Therapielast. Hierzu gehören auch die Ängste vor der medizinischen Therapie, vor Stoffwechselentgleisungen und Folgeschäden. Überforderungen durch die ernährungstherapeutischen Maßnahmen im Lebensalltag können auftreten, ebenso wie Verunsicherung im sozialen Bereich. Möglicherweise resultiert eine eingeschränkte subjektive Lebensqualität.

Zum anderen können emotionale Belastungsreaktionen auftreten, da die Diagnose des CFRD als bedeutsames kritisches Lebensereignis zu bewerten ist. Dem Menschen mit CFRD und seinen Angehörigen wird erneut die grundsätzlich progrediente und komorbide Entwicklung der Grunderkrankung CF bewusst, nun verbunden mit dem zusätzlichen Risiko, dass sich auch der CFRD lebensverkürzend auswirken kann. Dies kann als bedrohlich erlebt werden, Zukunfts- und Progredienzüngste steigen und depressive Verstimmungen können sich entwickeln.

Ein weiterer Bereich der psychosozialen Belastungen kann sich ergeben, wenn Symptomatik oder Therapie des CFRD im Lebensalltag zu psychisch belastenden Einschränkungen und sozialen Benachteiligungen führen und integrative/inklusive Maßnahmen erforderlich machen, insbesondere in Familien, Kita, Schule, Ausbildung und Beruf.

Zusammengefasst ist davon auszugehen, dass die psychische Bewältigung der Diagnose CFRD sowohl Adhärenz, Therapiequalität und Lebensqualität beeinflussen kann und daher in der multiprofessionellen Schulung einen Stellenwert haben sollte. In der Versorgung des CF Betroffenen mit CFRD sollte aus den genannten Aspekten psychosoziale Mitbetreuung obligatorisch sein.

Es ist davon auszugehen, dass niedergelassene Diabetes-Schwerpunktpraxen nur in Ausnahmefällen über eine eigene psychologische Mitversorgung verfügen. Demgegenüber sind die zertifizierten CF-Ambulanzen mit psychologischen, (sozial-)pädagogischen oder sozialarbeiterisch tätigen Mitarbeitenden ausgestattet, welche die Menschen mit CFRD und ihre Familien bereits aufgrund der Grunderkrankung CF langjährig kennen. Daher sollte diese bestehende Versorgungsstruktur genutzt werden, um die psychosoziale Schulung und Betreuung nach der Diagnose eines CFRD umzusetzen.

Die psychosozialen Schulungsinhalte umfassen u.a.

- Unterstützung von Krankheitsverständnis und -akzeptanz sowie Therapiemotivation für Menschen mit CFRD und ihren Angehörigen
- Bearbeitung von emotionalen Belastungen und Stressoren
- Förderung der Bewältigung von Veränderungen und Einschränkungen in Alltag, Familie, Schule, Ausbildung und Beruf
- Sicherung der sozialen Teilhabe, bei Bedarf Initiierung von Unterstützungsmaßnahmen

Es wird empfohlen, die psychosozialen Mitarbeitenden in der CF Ambulanz regelhaft nach Neudiagnose eines CFRD in die Behandlung einzubinden, um die multiprofessionelle Schulung zu gewährleisten.

## **Empfehlungen**

Die psychische Bewältigung des CFRD beeinflusst Therapieadhärenz, Therapiequalität und Lebensqualität. Daher sollten psychosoziale Mitarbeitende zum Schulungsteam nach Diagnose eines CFRD dazugehören.

Mental Health-Parameter sollten regelmäßig erfasst werden.

Konsensstärke 100%



## Abkürzungen

ABPA: bronchopulmonale Aspergillose  
AGT: Anormale Glukosetoleranz  
AID: automatisierte Insulindosierung  
BGA: Blutgasanalyse  
BGSM: Blutglukose-Selbstmessung  
BMI: Body Mass Index  
BZ: Blutzucker  
CF: Cystische Fibrose / Mukoviszidose  
CFRD: Cystic Fibrosis Related Diabetes  
(rt)CGM: (real time) Continuous Glucose Monitoring  
DM: Diabetes mellitus  
EPI: exokrine Pankreasinsuffizienz  
EPH: Early Post-transplant Hyperglykemia  
FEV<sub>1</sub>: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde  
GDM: Gestationsdiabetes  
GI: glykämischer Index  
GLP: Glucagon-like peptide  
HOMA: Homeostasis Model Assessment  
HWZ: Halbwertszeit  
(I)CT: (intensivierte) konventionelle Insulintherapie  
IE: internationale Einheiten  
IGT: Gestörte Glukosetoleranz  
IFG: Gestörte/abnorme Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose)  
INDET: Ungeklärte Glykämie (Indeterminate Glycemia)  
KG: Körpergewicht  
LBM: Lean Body Mass  
MCT: Mittelkettigen Fettsäuren  
MP: Methylprednisolon  
MmCF: Menschen mit CF  
NGT: Normale Glukosetoleranz  
NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation  
NPH: Neutral Protamin Hagedorn  
oGTT: oraler Glukose Toleranztest  
PDN: Prednisolon  
PED: Prednisolon-Equivalenzdosis  
PEG: perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie  
PERT: Pankreasenzym-Ersatztherapie

PI: Pankreasinsuffizienz

PIVKA: Protein Induced in Vitamin K Absence

PS: Pankreassuffizienz

SGLT: Sodium-dependent Glucose Co-Transporter

T1DM: Typ 1 DM

T2DM: Typ 2 DM

TIR: Time in Range

TX: Transplantation

## Literatur

1. Nährlich L. (Hrsg.), Burkhart M., Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2023. [Internet]. 2024 [zitiert 30. September 2024]. Verfügbar unter: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/was\\_wir\\_tun/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2023.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2023.pdf)
2. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Diagnose der Mukoviszidose, S2k-Leitlinie, AWMF Registernummer 026 - 023 [Internet]. 2023 [zitiert 4. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-023l\\_S2k\\_Diagnose\\_der\\_Mukoviszidose\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-023l_S2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2023-11.pdf)
3. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa, S3-Leitlinie, AWMF Registernummer 026-022 [Internet]. 2023 [zitiert 4. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022l\\_S3\\_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa\\_\\_2023-02\\_02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022l_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa__2023-02_02.pdf)
4. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. J Diabetes Complications. Juni 2021;35(6):107845.
5. Galderisi A, Weiss L, Besançon A, Stremler N, Reix P, Wizla N, u. a. Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Adolescents With Cystic Fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 16. Oktober 2025;110(11):3220–9.
6. Merjaneh L, Hasan S, Kasim N, Ode KL. The role of modulators in cystic fibrosis related diabetes. J Clin Transl Endocrinol. März 2022;27:100286.
7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. CFTR-Modulatortherapie bei Mukoviszidose, S3-Leitlinie angemeldet, AWMF Registernummer 020-026 [Internet]. Living Guideline. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-026#anmeldung>
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, u. a. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care. 1. Januar 2025;48(Supplement\_1):S27–49.
9. Putman MS, Norris AW, Hull RL, Rickels MR, Sussel L, Blackman SM, u. a. Cystic Fibrosis–Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. Diabetes. 1. Juni 2023;72(6):677–89.
10. Edlund A, Pedersen MG, Lindqvist A, Wierup N, Flodström-Tullberg M, Eliasson L. CFTR is involved in the regulation of glucagon secretion in human and rodent alpha cells. Sci Rep. 7. März 2017;7(1):90.
11. Huang WQ, Guo JH, Zhang XH, Yu MK, Chung YW, Ruan YC, u. a. Glucose-Sensitive CFTR Suppresses Glucagon Secretion by Potentiating KATP Channels in Pancreatic Islet  $\alpha$  Cells. Endocrinology. 1. Oktober 2017;158(10):3188–99.
12. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, u. a. Cystic fibrosis–related diabetes is caused by islet loss and inflammation. JCI Insight. 19. April 2018;3(8):e98240.

13. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol.* 30. Juli 2021;12:702823.
14. Rickels MR, Norris AW, Hull RL. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia.* Oktober 2020;63(10):2030–9.
15. Norris AW, Ode KL, Merjaneh L, Sanda S, Yi Y, Sun X, u. a. Survival in a bad neighborhood: pancreatic islets in cystic fibrosis. *J Endocrinol.* April 2019;241(1):R35–50.
16. Westholm E, Wendt A, Eliasson L. Islet Function in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* Januar 2021;14:11795514211031204.
17. Malik SS, Padmanabhan D, Hull-Meichle RL. Pancreas and islet morphology in cystic fibrosis: clues to the etiology of cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol.* 23. November 2023;14:1269139.
18. Nyirjesy SC, Sheikh S, Hadjiliadis D, De Leon DD, Peleckis AJ, Eiel JN, u. a.  $\beta$ -Cell secretory defects are present in pancreatic insufficient cystic fibrosis with 1-hour oral glucose tolerance test glucose  $\geq 155$  mg/dL. *Pediatr Diabetes.* November 2018;19(7):1173–82.
19. Alexandre-Heymann L, Boudreau V, Lim D, Cepeda D, Girouard H, Lavoie A, u. a. 20 years of the Montreal Cystic Fibrosis Related Diabetes Screening Cohort: key insights. *Eur Respir Rev.* April 2025;34(176):240220.
20. Bolduc M, Potter KJ, Olmos M, Bonhoure A, Coriati A, Alexandre-Heymann L, u. a. Cystic fibrosis-related diabetes develops from a combination of insulin secretion defects and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* Oktober 2024;26(10):4744–52.
21. Gharib SA, Vemireddy R, Castillo JJ, Fountaine BS, Bammler TK, MacDonald JW, u. a. Cystic fibrosis-related diabetes is associated with reduced islet protein expression of GLP-1 receptor and perturbation of cell-specific transcriptional programs. *Sci Rep.* 28. Oktober 2024;14(1):25689.
22. Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Eiel JN, Gallagher K, Doliba A, Tami A, u. a. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose-Intolerant, Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *Diabetes.* 1. Oktober 2022;71(10):2153–65.
23. Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, Martin AJ, Kritas S, Sullivan T, u. a. Pancreatic Enzyme Supplementation Improves the Incretin Hormone Response and Attenuates Postprandial Glycemia in Adolescents With Cystic Fibrosis: A Randomized Crossover Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Juli 2014;99(7):2486–93.
24. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wishart JM, Jones KL, u. a. Gastric Emptying, Incretin Hormone Secretion, and Postprandial Glycemia in Cystic Fibrosis—Effects of Pancreatic Enzyme Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* Mai 2011;96(5):E851–5.
25. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall M, Madsen H, Schwartz M, u. a. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr.* Februar 1993;82(2):150–4.
26. Gottlieb PA, Yu L, Babu S, Wenzlau J, Bellin M, Frohnert BI, u. a. No Relation Between Cystic Fibrosis–Related Diabetes and Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Diabetes Care.* 1. August 2012;35(8):e57–e57.

27. Linnemann RW, Yadav R, Zhang C, Sarr D, Rada B, Stecenko AA. Serum anti-PAD4 autoantibodies are present in cystic fibrosis children and increase with age and lung disease severity. *Autoimmunity*. 17. Februar 2022;55(2):109–17.
28. Yadav R, Li QZ, Huang H, Bridges SL, Kahlenberg JM, Stecenko AA, u. a. Cystic fibrosis autoantibody signatures associate with *Staphylococcus aureus* lung infection or cystic fibrosis-related diabetes. *Front Immunol*. 11. September 2023;14:1151422.
29. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. März 2022;27:100287.
30. Iafusco F, Maione G, Rosanio FM, Mozzillo E, Franzese A, Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagnostics*. 22. März 2021;11(3):572.
31. Aksit MA, Ling H, Pace RG, Raraigh KS, Onchiri F, Faino AV, u. a. Pleiotropic modifiers of age-related diabetes and neonatal intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. Oktober 2022;109(10):1894–908.
32. Kohler CL, Vigers T, Pyle L, Miller K, Zemanick ET, Moran A, u. a. Trends in Cystic Fibrosis–Related Diabetes Epidemiology Between 2003 and 2018 From the U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Diabetes Care*. 15. Mai 2025;dc250044.
33. Haliloglu B, Gokdemir Y, Atay Z, Abali S, Guran T, Karakoc F, u. a. Hypoglycemia is common in children with cystic fibrosis and seen predominantly in females: HALILOGLU ET AL. *Pediatr Diabetes*. November 2017;18(7):607–13.
34. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, u. a. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2010;33(12):2697–708.
35. Armaghanian N, Brand-Miller JC, Markovic TP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis in the absence of diabetes: A systematic review. *J Cyst Fibros*. Mai 2016;15(3):274–84.
36. Armaghanian N, Hetherington J, Parameswaran V, Chua EL, Markovic TP, Brand-Miller J, u. a. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol*. Dezember 2020;55(12):3391–9.
37. Hicks R, Marks BE, Oxman R, Moheet A. Spontaneous and iatrogenic hypoglycemia in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Dezember 2021;26:100267.
38. Kilberg MJ, Sheikh S, Stefanovski D, Kubrak C, De Leon DD, Hadjiliadis D, u. a. Dysregulated insulin in pancreatic insufficient cystic fibrosis with post-prandial hypoglycemia. *J Cyst Fibros*. März 2020;19(2):310–5.
39. Finn E, Severn C, Pyle L, Garrish J, Vigers T, Behn CGD, u. a. Hypoglycemia in children and young adults with cystic fibrosis during oral glucose tolerance testing vs. continuous glucose monitoring. *Pediatr Pulmonol*. September 2023;58(9):2495–504.
40. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. Mai 1991;118(5):715–23.
41. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, Stefanovski D, Cuchel M, Kubrak C, u. a. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. Oktober 2020;105(10):3179–89.

42. Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzeron L, Russo MC, u. a. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* März 2007;156(3):369–76.
43. Moheet A, Chan CL, Granados A, Ode KL, Moran A, Battezzati A. Hypoglycemia in cystic fibrosis: Prevalence, impact and treatment. *J Cyst Fibros.* Oktober 2019;18:S19–24.
44. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic Relevance of Hypoglycemia Following an Oral Glucose Challenge for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care.* 1. April 2011;34(4):e43–e43.
45. Mannik LA, Chang KA, Annoh POK, Sykes J, Gilmour J, Robert R, u. a. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* Juli 2018;17(4):536–41.
46. Chan CL, Hope E, Thurston J, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, u. a. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring–Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care.* 1. Juli 2018;41(7):1406–13.
47. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, Passanisi S, Casertano A, Pjetraj D, u. a. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol.* 29. April 2021;12:673539.
48. UK Trust. Management of cystic fibrosis diabetes [Internet]. Second Edition. 2022 [zitiert 17. April 2025]. 43 S. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2022-12/CF%20Trust%20Diabetes%20Consensus%20FINAL.pdf>
49. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol.* Oktober 2015;50(10):963–9.
50. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* Dezember 2022;23(8):1212–28.
51. Burgess JC, Bridges N, Banya W, Gyi KM, Hodson ME, Bilton D, u. a. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* März 2016;15(2):251–7.
52. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, Gausche R, Henn C, Hentschel J, u. a. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 28. Januar 2017 [zitiert 16. April 2025];30(8). Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2017-0005/html>
53. Scully KJ, Brenner L, Martin K, Ruazol M, Sawicki GS, Uluer A, u. a. Continuous glucose monitoring and advanced glycation endproducts for prediction of clinical outcomes and development of cystic fibrosis-related diabetes in adults with CF. *Front Endocrinol.* 6. Februar 2024;15:1293709.
54. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. The Relationship Between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 18. Januar 2022;107(2):e548–60.

55. Kirigin Biloš LS, Altabas V, Vukić Dugac A, Baretić M. The Role of Continuous Glucose Monitoring in Detecting Early Dysglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Cystic Fibrosis. *Medicina (Mex)*. 14. März 2024;60(3):477.
56. Kumar S, Pallin M, Soldatos G, Teede H. Comparison of continuous glucose monitoring to reference standard oral glucose tolerance test for the detection of dysglycemia in cystic Fibrosis: A systematic review. *J Clin Transl Endocrinol*. Dezember 2022;30:100305.
57. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, Clair CGSt, Pickard KM, Jones MC, u. a. Glucose >200 mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–8.
58. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, u. a. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 24. März 2022;107(4):e1444–54.
59. Kutney K, Kaminski BA, Casey T, O’Riordan M, Gubitosi-Klug R. Reproducibility of in-home CFRD screening using continuous glucose monitoring and mixed meal tolerance test. *J Clin Transl Endocrinol*. September 2023;33:100323.
60. Izsák VD, Soós A, Szakács Z, Hegyi P, Juhász MF, Varannai O, u. a. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Biomolecules*. 31. März 2021;11(4):520.
61. Chan CL, Ode KL, Granados A, Moheet A, Moran A, Hameed S. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *J Cyst Fibros*. Oktober 2019;18:S25–31.
62. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 1. September 2009;32(9):1626–31.
63. Abraham MB, Karges B, Dovc K, Naranjo D, Arbelaes AM, Mbogo J, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1322–40.
64. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Aktualisierung 2023, S3-Leitlinie, AWMF Registernummer 057-016 - Version 4. 2023 [Internet]. 2023 [zitiert 4. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf)
65. The International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. Januar 2017;60(1):3–6.
66. Cherubini V, Rabbone I, Lombardo F, Mossetto G, Federici MO, Nicolucci A. Incidence of severe hypoglycemia and possible associated factors in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus in the real-life, post-DCCT setting: a systematic review. *Pediatr Diabetes*. 8. Juni 2019;pedi.12876.
67. Birkebaek N, Drivvoll A, Aakeson K, Bjarnason R, Johansen A, Samuelsson U, u. a. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic



- countries in the period 2008–2012: association with hemoglobin A<sub>1c</sub> and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Mai 2017;5(1):e000377.
68. Addala A, Zaharieva DP, Gu AJ, Prahalad P, Scheinker D, Buckingham B, u. a. Clinically Serious Hypoglycemia Is Rare and Not Associated With Time-in-range in Youth With New-onset Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 21. Oktober 2021;106(11):3239–47.
  69. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, Papsch M, Thon A, Heidtmann B, u. a. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 1. März 2020;43(3):e40–2.
  70. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, u. a. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 10. Oktober 2017;318(14):1358.
  71. Bonhoure A, Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, Senior PA, Tremblay F, u. a. Prevalence of Post–Glucose Challenge Hypoglycemia in Adult Patients With Cystic Fibrosis and Relevance to the Risk of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Can J Diabetes*. April 2022;46(3):294-301.e2.
  72. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5.1, S3-Leitlinie, AWMF Registernummer 057-013 [Internet]. 2023 [zitiert 4. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2023-09\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf)
  73. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, Reddy L, Biester T, Galderisi A, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1406–31.
  74. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, Cardona-Hernandez R, Giani E, Hendrieckx C, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1390–405.
  75. Sherwood JS, Castellanos LE, O'Connor MY, Balliro CA, Hillard MA, Gaston SG, u. a. Randomized Trial of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas for the Treatment of Cystic Fibrosis– Related Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Januar 2024;47(1):101–8.
  76. Bassi M, Franzone D, Dufour F, Spacco G, Cresta F, d'Annunzio G, u. a. Efficacy of advanced hybrid closed loop systems in cystic fibrosis related diabetes: a pilot study. *Front Endocrinol*. 20. Juni 2024;15:1347141.
  77. Toner A, McCloy A, Dyce P, Nazareth D, Frost F. Continuous glucose monitoring systems for monitoring cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 29. November 2021 [zitiert 17. April 2025];2021(11). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013755.pub2>
  78. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, u. a. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 1. Januar 2024;47(Supplement\_1):S111–25.

79. Rabasa-Lhoret R, Boudreau V, Coriati A et al. Cystic Fibrosis Related Diabetes: A First Canadian Clinical Practice Guideline. 2024.
80. Dyce P, Berry C, Beynon J et al. Management of cystic fibrosis diabetes: Report of the UK Cystic Fibrosis Diabetes Working Group. 2022.
81. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19. Oktober 2020 [zitiert 4. November 2025];2020(10). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004730.pub5>
82. Park S, Jain R, Mirfakhraee S. Glucagon-like-peptide-1 agonist therapy in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. Januar 2025;24(1):40–6.
83. Gnanapragasam H, Mustafa N, Bierbrauer M, Andrea Providence T, Dandona P. Semaglutide in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1. Juli 2020;105(7):2341–4.
84. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, Peleckis AJ, Nyirjesy SC, Eiel JN, u. a. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. J Clin Endocrinol Metab. 18. August 2021;106(9):2617–34.
85. Santhakumar A, Lewis F, Pickles J, Winterbottom H, Punt S, Beynon J, u. a. Role for DPP4 inhibitor therapy in cystic fibrosis related diabetes: A single centre experience. J Cyst Fibros. September 2024;23(5):853–6.
86. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe E. V. (BAG Selbsthilfe), Deutsche Dermatologische Gesellschaft E. V. (DDG), Deutsche Diabetes Gesellschaft E. V. (DDG), Deutsche Gesellschaft Der Plastischen RUÄCEV (DGPRÄEC), u. a. NVL Typ-2-Diabetes - Langfassung [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023 [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>
87. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen E. V. (DAG SHG), Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin E. V. (DEGAM), Deutsche Gesellschaft Für Endokrinologie E. V. (DGE), Deutsche Gesellschaft Für Innere Medizin E. V. (DGIM), u. a. NVL Hypertonie – Langfassung [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023 [zitiert 17. April 2025]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/pdf/hypertonie-vers1-0-lang.pdf>
88. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diabetes in der Schwangerschaft, Aktualisierung 2021, S2e-Leitlinie 2021, AWMF Registernummer 057-023 - 3. Auflage. 2021 [Internet]. 2021 [zitiert 4. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-023I\\_S2e\\_Diabetes\\_und\\_Schwangerschaft\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-023I_S2e_Diabetes_und_Schwangerschaft_2022-01.pdf)
89. Chan CL, Granados A, Moheet A, Singh S, Vigers T, Arbeláez AM, u. a. Glycemia and  $\beta$ -cell function before and after elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in youth and adults with cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol. Dezember 2022;30:100311.

90. Koivula FNM, McClenaghan NH, Harper AGS, Kelly C. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia*. Juli 2016;59(7):1350–5.
91. Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, u. a. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. März 2021;20(2):205–12.
92. Steinack C, Ernst M, Beuschlein F, Hage R, Roeder M, Schuurmans MM, u. a. Improved glucose tolerance after initiation of Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Juli 2023;22(4):722–9.
93. Nielsen BU, Olsen MF, Mabuza Mathiesen IH, Pressler T, Ritz C, Katzenstein TL, u. a. Decline in HbA1c during the first year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in the Danish cystic fibrosis cohort. *J Cyst Fibros*. Januar 2024;23(1):103–8.
94. Kumar S, Soldatos G, Ranasinha S, Teede H, Pallin M. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the management of cystic fibrosis related diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros*. Januar 2023;22(1):39–49.
95. Amini M, Yu K, Liebich J, Ahir V, Wood E, Albert S, u. a. The Changing Landscape of Treatment for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. März 2024;35:100332.
96. Buchdahl RM, Fulleylove C, Marchant JL, Warner JO, Brueton MJ. Energy and nutrient intakes in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1. März 1989;64(3):373–8.
97. Steinkamp G et al. Increased resting energy expenditure is related to the severity of lung disease in cystic fibrosis. In *Pediatr Pulmol [Suppl.]* 4:146 (Abstract); 1989.
98. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Oktober 1987;111(4):496–500.
99. Vaisman N, Clarke R, Rossi M, Goldberg E, Zello G, Pencharz P. Protein turnover and resting energy expenditure in patients with undernutrition and chronic lung disease. *Am J Clin Nutr*. Januar 1992;55(1):63–9.
100. Valsman N, Levy LD, Pencharz PB, Tan YK, Soldin SJ, Canny GJ, u. a. Effect of salbutamol on resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Juli 1987;111(1):137–9.
101. Shepherd RW, Vasques-Velasquez L, Prentice A, Holt TL, Coward WA, Lucas A. INCREASED ENERGY EXPENDITURE IN YOUNG CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS. *The Lancet*. Juni 1988;331(8598):1300–3.
102. O'Rawe A, McIntosh I, Dodge JA, Brock DJH, Redmond AOB, Ward R, u. a. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin Sci*. 1. Januar 1992;82(1):71–6.
103. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in Cystic Fibrosis: A Review. *Nutr Clin Pract*. Dezember 2013;28(6):676–83.
104. Engelen MPKJ, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. November 2014;17(6):515–20.

105. Middleton PG, Wagenaar M, Matson AG, Craig ME, Holmes-Walker DJ, Katz T, u. a. Australian standards of care for cystic fibrosis-related diabetes. *Respirology*. Februar 2014;19(2):185–92.
106. Coriati A, Potter KJ, Gilmour J, Lam GY, Nichols C, Lands LC, u. a. Cystic Fibrosis–related Diabetes: A First Canadian Clinical Practice Guideline. *Can J Diabetes*. Februar 2025;49(1):19-28.e16.
107. Caley LR, Zagoya C, Duckstein F, White H, Shimmin D, Jones AM, u. a. Diabetes is associated with increased burden of gastrointestinal symptoms in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. März 2023;22(2):275–81.
108. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, u. a. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. Februar 2024;43(2):413–45.
109. Bass R, Brownell JN, Stallings VA. The Impact of Highly Effective CFTR Modulators on Growth and Nutrition Status. *Nutrients*. 24. August 2021;13(9):2907.
110. Bonhoure A, Boudreau V, Litvin M, Colomba J, Bergeron C, Mailhot M, u. a. Overweight, obesity and significant weight gain in adult patients with cystic fibrosis association with lung function and cardiometabolic risk factors. *Clin Nutr*. September 2020;39(9):2910–6.
111. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, Savi D, Sotgiu G, Majo F, u. a. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. Januar 2022;21(1):111–4.
112. Jehle PM, Rehm K, Jentzsch M. Ernährung bei Niereninsuffizienz: Spagat zwischen Nephroprotektion und Vermeidung einer Malnutrition. *Nephrol*. März 2008;3(2):108–17.
113. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges. *CHEST*. Februar 2022;161(2):356–64.
114. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. In: Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin [Internet]. Elsevier; 2015 [zitiert 17. April 2025]. S. N17b.1-N17b.12. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437220616505322>
115. Stallings VA, Sainath N, Oberle M, Bertolaso C, Schall JI. Energy Balance and Mechanisms of Weight Gain with Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis Gating Mutations. *J Pediatr*. Oktober 2018;201:229-237.e4.
116. Caverly LJ, Riquelme SA, Hisert KB. The Impact of Highly Effective Modulator Therapy on Cystic Fibrosis Microbiology and Inflammation. *Clin Chest Med*. Dezember 2022;43(4):647–65.
117. Alexy U, Hilbig A, Lang F. Ernährungspraxis Säuglinge, Kinder und Jugendliche: Beratungswissen kompakt: mit 37 Abbildungen und 105 Tabellen. 1. Auflage. Smollich M, Herausgeber. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020. 1 S.
118. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. Januar 1988;41(6):583–91.

119. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* Dezember 2021;26:100276.
120. Strandvik B. Nutrition in Cystic Fibrosis—Some Notes on the Fat Recommendations. *Nutrients.* 18. Februar 2022;14(4):853.
121. Sandouk Z, Khan F, Khare S, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) prognosis. *J Clin Transl Endocrinol.* Dezember 2021;26:100278.
122. Balzer BWR, Graham CL, Craig ME, Selvadurai H, Donaghue KC, Brand-Miller JC, u. a. Low Glycaemic Index Dietary Interventions in Youth with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Discussion of the Clinical Implications. *Nutrients.* 18. April 2012;4(4):286–96.
123. Rubin D, Bosy-Westphal A, Kabisch S, Kronsbein P, Simon MC, Tombek A, u. a. Empfehlungen zur Ernährung von Personen mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechs.* 2020;15:S120–38.
124. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* Oktober 2018;19:64–74.
125. Saxby N, Kench A, King S, Crowder T, van der Haak N; Australian and New Zealand Cystic Fibrosis Nutrition Guideline Authorship Group. Nutrition guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand. Thoracic Society of Australia and New Zealand, Sydney; 2017.
126. Ashwell M, Gibson S, Bellisle F, Buttriss J, Drewnowski A, Fantino M, u. a. Expert consensus on low-calorie sweeteners: facts, research gaps and suggested actions. *Nutr Res Rev.* Juni 2020;33(1):145–54.
127. Ahmad SY, Azad MB, Friel J, MacKay D. Recent evidence for the effects of nonnutritive sweeteners on glycaemic control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* Juli 2019;22(4):278–83.
128. Proesmans M, De Boeck K. Evaluation of Dietary Fiber Intake in Belgian Children With Cystic Fibrosis: Is There a Link With Gastrointestinal Complaints?: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* November 2002;35(5):610–4.
129. Van Der Doef HPJ, Kokke FTM, Beek FJA, Woestenenk JW, Froeling SP, Houwen RHJ. Constipation in pediatric Cystic Fibrosis patients: An underestimated medical condition. *J Cyst Fibros.* Januar 2010;9(1):59–63.
130. Declercq D, Van Biervliet S, Robberecht E. Nutrition and Pancreatic Enzyme Intake in Patients With Cystic Fibrosis With Distal Intestinal Obstruction Syndrome. *Nutr Clin Pract.* Februar 2015;30(1):134–7.
131. Lehoux Dubois C, Boudreau V, Potter KJ, Colomba J, Lavoie A, Mailhot M, u. a. Acute soluble fibre supplementation has no impact on reducing post-prandial glucose excursions in adults with cystic fibrosis and glucose intolerance. *Ann Endocrinol.* Dezember 2023;84(6):767–72.
132. Bonn, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2020.

133. Victoria State Government, Victoria, Australia. Better Health Channel. Fibre in Food. [Internet]. 2014 [zitiert 30. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/fibre-in-food>
134. Pugh JE, Cai M, Altieri N, Frost G. A comparison of the effects of resistant starch types on glycemic response in individuals with type 2 diabetes or prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 27. März 2023;10:1118229.
135. Tam RY, Van Dorst JM, McKay I, Coffey M, Ooi CY. Intestinal Inflammation and Alterations in the Gut Microbiota in Cystic Fibrosis: A Review of the Current Evidence, Pathophysiology and Future Directions. *J Clin Med.* 27. Januar 2022;11(3):649.
136. Lau WL, Tran T, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. Diabetes and the Gut Microbiome. *Semin Nephrol.* März 2021;41(2):104–13.
137. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 15. Februar 2022;12:834485.
138. Bock PM, Martins AF, Schaan BD. Understanding how pre- and probiotics affect the gut microbiome and metabolic health. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1. Juli 2024;327(1):E89–102.
139. Lowery EM, Afshar M, West N, Kovacs EJ, Smith B, Joyce C. Self-reported alcohol use in the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros.* Januar 2020;19(1):84–90.
140. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Klinische Ernährung in der Hepatologie: S2k-Leitlinie, AWMF Registernummer 073 - 024 [Internet]. 2024 [zitiert 5. November 2025]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/073-024I\\_S2k\\_Klinische-Ernaehrung-in-der-Hepatologie\\_2024-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/073-024I_S2k_Klinische-Ernaehrung-in-der-Hepatologie_2024-09.pdf)
141. Perrem L, Stanojevic S, Solomon M, Carpenter S, Ratjen F. Incidence and risk factors of paediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* November 2019;18(6):874–8.
142. Libeert D, Declercq D, Wanyama S, Thomas M, Van Daele S, De Baets F, u. a. The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: A registry based study. *J Cyst Fibros.* März 2018;17(2):264–70.
143. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, u. a. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* April 2024;105(4):S117–314.
144. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. S3-Leitlinie, AWMF Registernummer 026 – 024 [Internet]. 2020. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024I\\_S3\\_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie\\_2024-09-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024I_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2024-09-abgelaufen.pdf)
145. Mößeler A et al., Stärkeverdauung bei exokriner Pankreasinsuffizienz – Who cares? In: 18 Deutsche Mukoviszidose Tagung Würzburg, Abstaktband: 39, 2015.
146. Mößeler-Witte A. Vielfalt von Auswirkungen der exokrinen Pankreasinsuffizienz – mehr als nur eine Steatorrhoe ! Neue Erkenntnisse aus Studien am Modelltier Pankreasgang-ligiertes Schwein und daraus abgeleitete Empfehlungen für die Diätetik. 1. Auflage 2016. Hannover: Bibliothek der Tierärztlichen Hochschule Hannover; 2016. 1 S.

147. Schmidt C, Reitzle L, Paprott R, Bätzing J, Holstiege J. Diabetes mellitus und Komorbiditäten – Querschnittsstudie mit Kontrollgruppe anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. 16. Juni 2021 [zitiert 22. April 2025]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/8394>
148. Groos S, Kretschmann J, et al. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Ergebnisse der Disease-ManagementProgramme in Nordrhein-Westfalen 2020: Tabellenband. [Internet]. 2022 [zitiert 30. September 2024]. Verfügbar unter: [https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW\\_Tabellenband.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW_Tabellenband.pdf).
149. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, u. a. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 18. Januar 2022;107(2):e570–81.
150. Reitzle L, Schmidt C, Du Y, Icks A, Hagen B, Ziese T, u. a. Einschätzungen zur Prävalenz mikrovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus in Deutschland. Analyse von Versichertendaten aller gesetzlichen Krankenkassen für die Jahre 2012 und 2013. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Oktober 2020;63(10):1219–30.
151. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019 [Internet]. 2019 [zitiert 30. September 2024]. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes\\_Surveillance/diab\\_surv\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/diab_surv_node.html).
152. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, u. a. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. Haider NB, Herausgeber. *PLOS ONE*. 15. Juni 2015;10(6):e0127188.
153. Dost A, Bechtold S, Fink K, Bonfig W, Wiemann D, Kapellen TM, u. a. 2017 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline: Impact on Prevalence of Arterial Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Juni 2020;43(6):1311–8.
154. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17. Dezember 2020 [zitiert 5. November 2025];2020(12). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010966.pub3>
155. Younossi ZM, Golabi P, De Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, u. a. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. Oktober 2019;71(4):793–801.
156. Robert Koch Institut. GEDA 2014/2015-EHIS: Ergebnisse im Journal of Health Monitoring [Internet]. 2018. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Themen/Nichtuebertragbare-Krankheiten/Studien-und-Surveillance/Studien/GEDA/geda2014\\_einzelbeitraege\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Themen/Nichtuebertragbare-Krankheiten/Studien-und-Surveillance/Studien/GEDA/geda2014_einzelbeitraege_inhalt.html)



157. Lord L, McKernon D, Grzeskowiak L, Kirsas S, Ilomaki J. Depression and anxiety prevalence in people with cystic fibrosis and their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* Februar 2023;58(2):287–98.
158. Merjaneh L, Sidhaye AR, Vu PT, Heltshe SL, Goss CH, Flume PA, u. a. Role of hyperglycemia in cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros.* September 2023;22(5):868–74.
159. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* Oktober 2018;19:193–204.
160. Lam GY, Patel H, Sharpe H, Li D, Halloran K. Metabolic complications in lung transplantation for cystic fibrosis - A case control study. *Heliyon.* Mai 2024;10(9):e30034.
161. Muir CA, Kuang W, Muthiah K, Greenfield JR, Raven LM. Association of early post-transplant hyperglycaemia and diabetes mellitus on outcomes following heart transplantation. *Diabet Med.* Januar 2025;42(1):e15441.
162. Granata S, Mercuri S, Troise D, Gesualdo L, Stallone G, Zaza G. mTOR-inhibitors and post-transplant diabetes mellitus: a link still debated in kidney transplantation. *Front Med.* 12. Mai 2023;10:1168967.
163. Nandula SA, Boddepalli CS, Gutlapalli SD, Lavu VK, Abdelwahab Mohamed Abdelwahab R, Huang R, u. a. New-Onset Diabetes Mellitus in Post-renal Transplant Patients on Tacrolimus and Mycophenolate: A Systematic Review. *Cureus [Internet].* 14. November 2022 [zitiert 30. April 2025]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/104968-new-onset-diabetes-mellitus-in-post-renal-transplant-patients-on-tacrolimus-and-mycophenolate-a-systematic-review>
164. Kaye AD, Shah SS, Johnson CD, De Witt AS, Thomassen AS, Daniel CP, u. a. Tacrolimus- and Mycophenolate-Mediated Toxicity: Clinical Considerations and Options in Management of Post-Transplant Patients. *Curr Issues Mol Biol.* 24. Dezember 2024;47(1):2.
165. Abdelrahman Z, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and Epigenetic Associations with Post-Transplant Diabetes Mellitus. *Genes.* 17. April 2024;15(4):503.
166. Koutsokera A, Varughese RA, Sykes J, Orchanian-Cheff A, Shah PS, Chaparro C, u. a. Pre-transplant factors associated with mortality after lung transplantation in cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros.* Mai 2019;18(3):407–15.
167. Oppelaar LM, Luijk B, Heijerman HGM, De Valk HW, Van Meerkerk GB. The prevalence of vascular and metabolic complications after lung transplant in people with cystic fibrosis in a Dutch cohort. *Clinics.* Januar 2023;78:100274.
168. Grancini V, Cogliati I, Alicandro G, Gaglio A, Gatti S, Donato MF, u. a. Assessment of hepatic fibrosis with non-invasive indices in subjects with diabetes before and after liver transplantation. *Front Endocrinol.* 5. März 2024;15:1359960.
169. Munoz Pena JM, Algarra K, Kennedy H, Leong MC, Salloum RG. Feasibility and performance of continuous glucose monitoring in hyperglycemia after lung transplantation. *Front Transplant.* 4. Januar 2024;2:1282215.

170. Sharif A, Chakkera H, De Vries APJ, Eller K, Guthoff M, Haller MC, u. a. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 28. Februar 2024;39(3):531–49.
171. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, u. a. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care*. 1. September 2013;36(9):2763–71.
172. Mainbourg S, Philit F, Touzet S, Nove-Josserand R, Durupt S, Sénéchal A, u. a. Cystic fibrosis-related diabetes before lung transplantation is associated with lower survival but does not affect long-term renal function. *Pediatr Pulmonol*. Juli 2019;54(7):977–83.
173. Bandsma RHJ, Bozic MA, Fridell JA, Crull MH, Molleston J, Avitzur Y, u. a. Simultaneous liver–pancreas transplantation for cystic fibrosis-related liver disease: A multicenter experience. *J Cyst Fibros*. Juli 2014;13(4):471–7.
174. Fridell JA, Bozic MA, Ulrich BJ, Lutz AJ, Powelson JA. Pancreas transplantation for cystic fibrosis: A frequently missed opportunity. *Clin Transplant*. September 2021;35(9):e14371.
175. Woywodt A, Dhanda R, Van Dellen D, So B, Bright-Thomas RJ. Kidney and combined kidney and pancreas transplantation may be under-utilized in cystic fibrosis. *Front Transplant*. 23. September 2022;1:992985.
176. Zienkiewicz D, Kalman P, Skrzypek P, Ziemiański P, Pacholczyk M, Kosieradzki M, u. a. Combined Liver–Pancreas Transplantation as Novel Treatment for Patient With Cystic Fibrosis: A Case Report. *Transplant Proc*. Mai 2024;56(4):1013–7.
177. Rakotoarisoa L, Wagner C, Munch M, Renaud Picard B, Grenet D, Olland A, u. a. Feasibility and efficacy of combined pancreatic islet-lung transplantation in cystic fibrosis-related diabetes–PIM study: A multicenter phase 1–2 trial. *Am J Transplant*. Juli 2022;22(7):1861–72.
178. Agarwal S, Lingvay I, Mirfakhraee S, Jain R. Chronic Pancreatitis Associated With a Variant of CFTR Gene Treated With Total Pancreatectomy and Autologous Islet Cell Transplantation. *AACE Clin Case Rep*. Mai 2023;9(3):93–6.
179. Cystic Fibrosis Trust. Nutritional Management of Cystic Fibrosis [Internet]. 2016. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Nutritional%20Management%20of%20cystic%20fibrosis%20Sep%2016.pdf>
180. Wyckoff JA, Lapolla A, Asias-Dinh BD, Barbour LA, Brown FM, Catalano PM, u. a. Preexisting Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society and European Society of Endocrinology Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 7. August 2025;110(9):2405–52.
181. Girault A, Blanc J, Gayet V, Goffinet F, Hubert D. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis – A single centre case-control study. *Respir Med*. April 2016;113:22–7.
182. Reynaud Q, Poupon-Bourdy S, Rabilloud M, Al Mufti L, Rousset Jablonski C, Lemonnier L, u. a. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Oktober 2017;96(10):1223–7.
183. Gestationsdiabetes: Diagnostik, Therapie und Nachsorge AWMF 057-008 S3.

184. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 12. Mai 2020;16(5):442–9.
185. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The Metabolic Effects of Pregnancy in Cystic Fibrosis: *Obstet Gynecol.* August 2005;106(2):367–75.
186. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, u. a. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Januar 2008;7:S2–32.
187. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter AWMF 024-006 S2k. 2017.
188. Ersttrimester Diagnostik und Therapie AWMF 085-002 S2e.
189. Clement NS, Abul A, Farrelly R, Murphy HR, Forbes K, Simpson NAB, u. a. Pregnancy outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* April 2025;232(4):354–66.
190. Suda-Ćałos M, Dąbrowska K, Gulczyńska E. Infant of a diabetic mother: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2024;30(1):36–41.
191. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* Januar 2014;6(1):9–20.
192. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros.* Oktober 2019;18:S10–8.
193. Limbachia V, Nunney I, Page DJ, Barton HA, Patel LK, Thomason GN, u. a. The effect of different types of oral or intravenous corticosteroids on capillary blood glucose levels in hospitalized inpatients with and without diabetes. *Clin Ther.* Februar 2024;46(2):e59–63.
194. Rasouli N, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Casciano ML, Cohlma E, u. a. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults: Inpatient Management of 121 Patients during 410 Admissions. *J Diabetes Sci Technol.* September 2012;6(5):1038–44.
195. Seggelke SA, Gibbs J, Draznin B. Pilot study of using neutral protamine hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes. *J Hosp Med.* März 2011;6(3):175–6.
196. Bajaj MA, Zale AD, Morgenlander WR, Abusamaan MS, Mathioudakis N. Insulin Dosing and Glycemic Outcomes Among Steroid-treated Hospitalized Patients. *Endocr Pract.* August 2022;28(8):774–9.
197. Capraro J, Wiesli P. Steroid-induzierter Diabetes. *Swiss Med Forum – Schweiz Med-Forum [Internet].* 4. Juli 2012 [zitiert 9. Juli 2025];12(2728). Verfügbar unter: <https://doi.emh.ch/smf.2012.01183>
198. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, Van Hulsteijn L, u. a. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 17. Juni 2024;109(7):1657–83.
199. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, u. a. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). *Diabetol Stoffwechs.* 18. Juni 2013;8(03):198–242.

200. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, u. a. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). Diabetol Stoffwechs. 18. Juni 2013;8(04):292–324.
201. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr. September 1992;151(9):684–7.
202. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, Alicandro G, Claut L, Battezzati PM, u. a. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. Eur J Endocrinol. Juli 2011;165(1):69–76.
203. Palm B, Dockter G. Eine Reise durch den Verdauungsapparat - Schulungskonzept für Kinder mit Mukoviszidose. Ernährungs-Umschau 47; 101-106; 2000.
204. Palm, B. Ernährungstherapie bei Mukoviszidose. Ernährung im Fokus 13-05-06 13; 188-193; 2013.
205. Bernard M, Lehmann T, Hecht L, Fabisch G, Harder A, Müller N, u. a. Efficacy of DiaLife, an Education Program for Relatives of Adults with Diabetes – A Cluster Randomized Controlled Trial. Patient Educ Couns. Juli 2022;105(7):2158–65.
206. Palm, B. Diabetes bei Mukoviszidose Ein Leitfaden für Betroffene [Internet]. Bundeverband Mukoviszidose e.V.; 2018 [zitiert 30. September 2024]. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/mukoviszidose/mediathek/publikationen/kategorie/sport-ernaehrung-folgeerkrankungen#c12368>