

Nationale VersorgungsLeitlinie

Typ-2-Diabetes

Recherchedokumentation
+ Evidenztabellen



Version 3.0
AWMF-Register-Nr. nvl-001

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2023 NVL-Programm



Inhaltverzeichnis

Inhaltverzeichnis.....	1
1 Recherchedokumentation und Evidenzbasis der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik.....	3
2 Themenübergreifende strukturierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten.....	3
2.1 PICO-Fragestellung.....	3
2.2 Recherchestrategien und -ergebnisse.....	4
2.2.1 Cochrane Library.....	4
2.2.2 AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality).....	8
2.2.3 NICE.....	11
2.2.4 IQWiG.....	14
2.3 Zusammenfassung.....	18
3 Systematische Recherche: KI basierte Befundung Fundusfotografie.....	18
3.1 PICO-Fragestellung.....	18
3.2 Recherchestrategien.....	19
3.2.1 Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (02. März 2022).....	19
3.2.2 Datenbanken der Cochrane Library (02. März 2022).....	19
3.2.3 Epistemonikos (www.epistemonikos.org) (23. März 2022).....	21
3.3 Screening.....	21
3.3.1 Kriterien für den Ein- und Ausschluss.....	21
3.3.2 Flowchart.....	22
3.4 Zusammenfassung.....	22
4 Gezielte Recherche nach themenverwandten AWMF-Leitlinien.....	23
5 Gezielte Recherche nach epidemiologischen Daten.....	23
6 Evidenztabellen: Diagnostik (Glukosestoffwechselstörung).....	24
6.1 Strukturierte Recherche.....	24
6.1.1 Verlauf intermediäre Hyperglykämie.....	24
6.1.2 Screening for Type 2 Diabetes and Prediabetes (übergeordnet).....	25
6.1.3 Interventionen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos.....	34
6.2 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes und themenverwandte AWMF-Leitlinien.....	38
6.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur.....	39
6.3.1 Interventionen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos.....	39
6.3.2 Testgüte diagnostischer Tests.....	40
6.3.3 Manifestationsfördernde und/oder assoziierte Faktoren.....	43
6.3.4 Weitere von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur.....	46
7 Evidenztabellen: Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen.....	49
7.1 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes: Evidenzbasis.....	49
7.2 Diabetische Polyneuropathie.....	51
7.2.1 Strukturierte Recherche.....	51
7.2.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur.....	54
7.3 Sensomotorische diabetische Polyneuropathie/Fußläsionen.....	63
7.3.1 Strukturierte Recherche.....	63
7.3.2 Themenverwandte AWMF-Leitlinien.....	76
7.3.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur.....	76
7.4 Nephropathie bei Diabetes.....	76
7.4.1 Themenverwandte AWMF-Leitlinien.....	76
7.4.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur.....	77

7.5	Kardiovaskuläres System.....	77
7.5.1	Themenverwandte AWMF-Leitlinien/NVL	77
7.5.2	Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur	78
7.6	Psychische Komorbiditäten.....	78
7.6.1	Themenverwandte AWMF-Leitlinien/NVL	78
7.6.2	Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur	79
7.7	Obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom	79
7.7.1	Themenverwandte AWMF-Leitlinien	79
7.7.2	Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur	79
7.8	Retinopathie bei Diabetes	80
7.8.1	Systematische Recherche (KI-basierte Verfahren zur Befundung von Fundusfotografien) .	80
7.8.2	Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur	92
7.9	Weitere Folge- und Begleiterkrankungen.....	95
7.9.1	Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur	95
8	Epidemiologischen Daten	98
8.1	Ergebnisse der gezielten Recherche	98
	Literaturverzeichnis.....	101

1 Recherchedokumentation und Evidenzbasis der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko, Diagnostik

Die hier veröffentlichten Recherchestrategien und Evidenztabellen beziehen sich auf die aktuelle Bearbeitung/Erstellung der Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko sowie Diagnostik. Die Recherchestrategien für die in der 2. Auflage (2021) der NVL Typ-2-Diabetes veröffentlichten Kapitel sind im [Leitlinienreport, 2. Auflage \[1\]](#) dargestellt. Recherchedokumentationen und Evidenztabellen der vorherigen NVL zum Themenbereich Diabetes sind in dem jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert (siehe www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv).

Das Kapitel 2 Screening und erhöhtes Diabetesrisiko beruht auf Ergebnissen der themenübergreifenden strukturierten Recherche zum Schlagwort „Diabetes“ in der Cochrane-Datenbank, bei der U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), NICE und IQWiG, auf indirekter Evidenz zum Nutzen der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie, epidemiologischen Daten des Robert Koch-Instituts und Daten aus dem DMP-Programm. Die vorherigen Auflagen der NVL zum Themenbereich Diabetes, insbesondere die 1. Auflage der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [2] und Überlegungen zur guten klinischen Praxis wurden ebenfalls in die Erwägungen miteinbezogen.

Grundlage der Diskussion für das Kapitel Diagnostik bildeten die Ergebnisse der strukturierten Recherche, vorherigen Auflagen der NVL zum Themenbereich Typ-2-Diabetes, themenverwandte AWMF-Leitlinien, epidemiologische Daten sowie nationale und internationale Konsensuspapiere (z. B. [3–5]), die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe, sowie gute klinische Praxis.

Zur Testgüte der einzelnen Messverfahren zur Diagnose der Glukosestoffwechselstörung erfolgte keine gezielte systematische Recherche, da bei der Wahl der geeigneten Verfahren nach Einschätzung der Leitliniengruppe eher die praktischen Limitationen der einzelnen Testverfahren maßgeblich sind. Eine systematische Recherche schien zudem nicht hilfreich, da in den meisten Studien der orale Glukose-Toleranz-Test als Referenztest dient, aber insbesondere dieser durch die Vertreter*innen der unterschiedlichen Versorgungsebenen kontrovers beurteilt wird. Orientierend wurde für die Testgüte ein selektiv eingebrachter systematischer Review herangezogen (siehe auch Kapitel 6.3.2 Testgüte diagnostischer Tests).

Zum sinnvollen Einsatz künstlicher Intelligenzsysteme zur Befundung von Fundusfotografien in der klinischen Praxis (hausärztliche oder fachärztliche Versorgung, ambulant oder stationär) erfolgte eine systematische Recherche.

2 Themenübergreifende strukturierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten

2.1 PICO-Fragestellung

Es wurden systematische Übersichtsarbeiten (bereits publizierte sowie Protokolle) zum Thema Typ-2-Diabetes gesucht, die als primäre Evidenzquelle für Aktualisierung/Überarbeitung der NVL Typ-2-Diabetes dienen sollen. Es erfolgte ein zweizeitiges TiAb-Screening, um die Recherche bzw. die Screening-Ergebnisse auch für die Überarbeitung zukünftiger Themenbereiche nutzen zu können. In einem ersten Schritt wurden alle Reviews ohne Relevanz für die NVL ausgeschlossen. Alle verbleibenden Übersichtsarbeiten wurden auf inhaltliche Relevanz für das Kapitel Diagnostik geprüft.

Themenübergreifende Recherche

- Population: erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, (für den Bereich Diagnostik/Screening: Personen mit erhöhtem Risiko für Diabetes, Personen mit intermediärer Hyperglykämie)
- Intervention: alle
- Kontrolle: alle
- Outcome: in der themenübergreifenden strukturierten Recherche im TiAb-Screening keine Einschränkungen; Kapitel Diagnostik: Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folge morbidität und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes: Entwicklung eines Diabetes, Testgütekriterien diagnostischer Tests.
- Sprache: deutsch, englisch

- Publikationstyp: aggregierte Evidenz
- Zeitraum: siehe bei Kapitel 2.2 Recherchestrategien und -ergebnisse

Für Themenbereiche, die bereits in einer der vorherigen NVL bearbeitet wurden, wurde der Beginn des Suchzeitraums auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser NVL festgelegt.

Recherchequellen

Als Quellen für die themenübergreifende strukturierte Suche nach hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten wurden folgende Institutionen aufgrund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit, eines weitergehenden Einblicks in Studiendossiers sowie ggf. ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext ausgewählt:

- Cochrane
- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence)
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

2.2 Recherchestrategien und -ergebnisse

Die Recherchestrategien (z. B. Datenbanksuche, Schlagwortsuche, einfaches Screening) richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle.

2.2.1 Cochrane Library

PICO

Fragestellung: Cochrane-Reviews zum Thema Typ-2-Diabetes

Population: erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, (für den Bereich Diagnostik/Screening auch Personen mit erhöhtem Risiko für Diabetes, Personen mit intermediärer Hyperglykämie)

Intervention: alle

Kontrolle: alle

Outcome: in der themenübergreifenden Recherche im TiAb-Screening keine Einschränkungen; Kapitel Diagnostik: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folgeerkrankung und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes: Diabetesentwicklung, Testgütekriterien diagnostischer Tests.

Sprache: deutsch, englisch

Publikationstyp: Cochrane-Reviews (inklusive Protokolle)

Zeitraum: 1. Recherche (2018): ohne Einschränkung bis 07.02.2018, 2. Recherche (2021): ab 01.01.2018 bis 01.02.2021

Vorüberlegungen

Im Februar 2018 war eine kapitelübergreifende Recherche zum Thema Typ-2-Diabetes in der Cochrane-Datenbank durchgeführt und später für das Kapitel „Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels“ (2. Auflage NVL Typ-2-Diabetes) genutzt worden. Alle Treffer dieser Suche (n = 383) wurden aktuell in das TiAb-Screening mit einbezogen. Es erfolgte eine Update-Recherche von Januar 2018 bis zum Recherchetag (01. Februar 2021, n = 118).

Das Title-Abstract-Screening erfolgte zweizeitig, um die Recherche bzw. die Screening-Ergebnisse auch für die Überarbeitung zukünftiger Themenbereiche nutzen zu können. In einem ersten Schritt wurden alle Reviews ohne Relevanz für die NVL ausgeschlossen (Recherche 2018: 208/383, bzw. 60/118 Recherche 2021). Hierin enthalten waren auch zurückgezogene Arbeiten und Protokolle zu Reviews ohne Relevanz für die NVL. Protokolle mit thematischer Relevanz für die NVL wurden in diesem Schritt eingeschlossen, so dass im Verlauf geprüft werden kann, ob der entsprechende Review mittlerweile veröffentlicht wurde (Recherche 2018: 1, Recherche 2021: 7).

Die verbleibenden Reviews (Recherche 2018: 175, Recherche 2021: 58) wurden auf Ihre inhaltliche Relevanz für die aktuell zu bearbeitenden Kapitel geprüft.

Suchstrategie

Datenbanken der Cochrane Library (7. Februar 2018): 1. Recherche

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	diabetes:ti,ab,kw (Reviews and Protocols)	383

Cochrane Reviews		
• Review		338
• Protocol		45

Anzahl der Treffer: 383

Datenbanken der Cochrane Library (1. Februar 2021): 2. Recherche

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(diabetes):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Reviews	94
#2	(diabetes):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present, in Cochrane Protocols	24

Cochrane Reviews		
• Review		94
• Protocol		24

Anzahl der Treffer: 118

Um vor der Konsultationsphase keine neuen relevanten Treffer zu übersehen, wurde die Suche erneut am 21.11.2022 in der Cochrane Library durchgeführt (Zeitraum 01/2021 bis 12/2022, Treffer: 51 Reviews, 14 Protocols). Es wurden keine relevanten Treffer für die aktuelle Bearbeitung (Themenbereich Diagnostik) identifiziert.

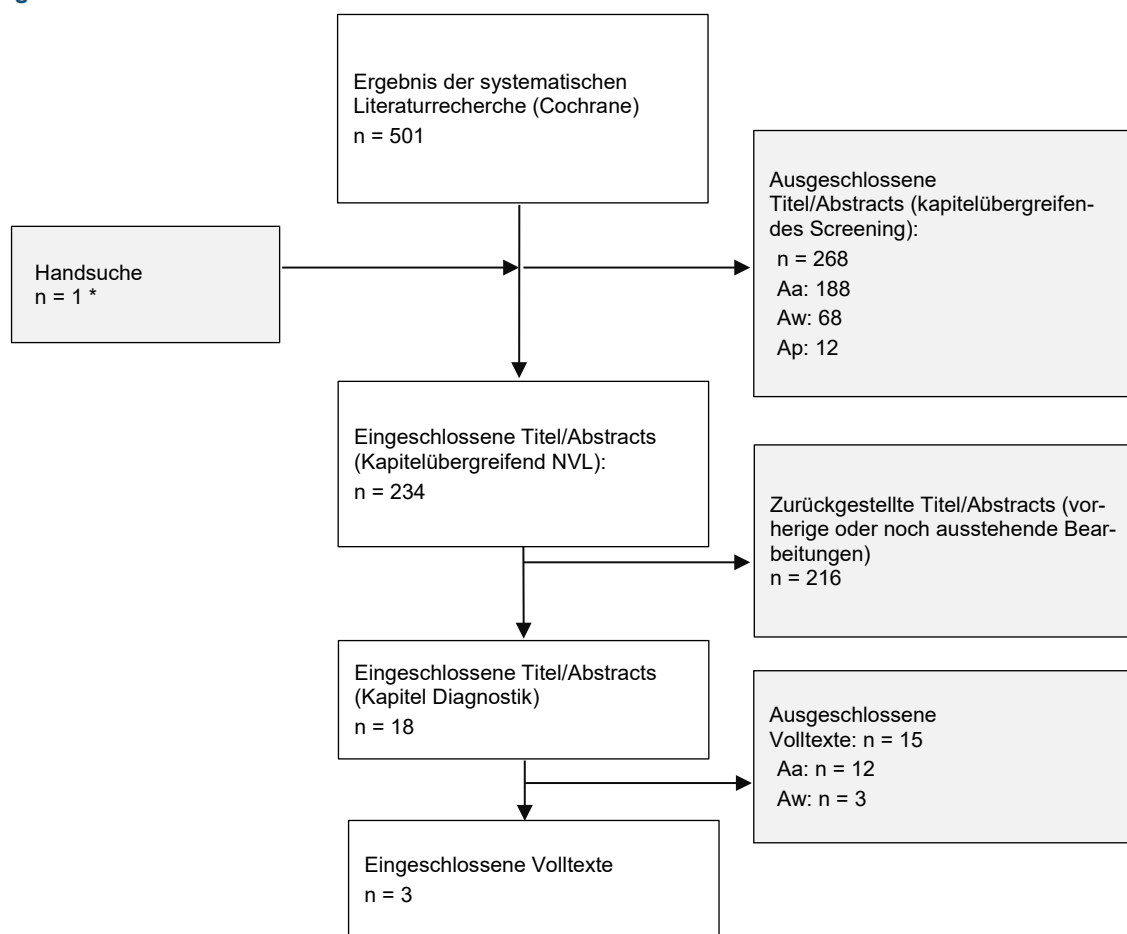
Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss (E)	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend
		<p>Population: Erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, oder Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes</p> <p>Intervention: Diagnostische Interventionen (ggf. inklusive sich aus den Ergebnissen ergebende Therapie), Screening</p> <p>Kontrolle: andere oder keine diagnostische Intervention, kein Screening</p> <p>Outcome: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko: Entwicklung eines Diabetes, Testgütekriterien diagnostischer Tests</p>
Zurückgestellt (Z)	Z	Zurückgestellt: Themenbereiche, die in den nächsten Bearbeitungsrunden bearbeitet werden (unabhängig vom Publikationstyp, z. B. Protokoll oder Review)
Ausschluss (A)	Aa	Thematisch nicht passend: andere Erkrankung/Fragestellung/Thema (z. B. Schwangerschaft, nur Typ-1-Diabetes, Fragestellung für NVL nicht relevant)
	Aw	Zurückgezogen, oder Update vorhanden; aktuellere Reviews, die den Themenbereich abdecken vorhanden, falscher Zeitraum (Veröffentlichung vor 2013)
	Ap	Protokoll für thematisch nicht relevante Reviews

Suchergebnisse

separate Tabelle; kann angefordert werden

Flussdiagramm:



* Der Review wurde trotz großer Überschneidungen der Suchzeiträume in den beiden Einzelrecherchen nicht identifiziert.

Protokolle wurden entsprechend ihrer thematischen Relevanz bewertet und vor Veröffentlichung der Publikationsstatus geprüft (01.11.2022). Es wurden keine zum Thema Diagnostik passenden Protokolle identifiziert, die im Verlauf hätten geprüft werden müssen.

Eingeschlossene Reviews

n=3

- Richter B. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10(10):CD012661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30371961>.
- Peer N. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020; 5(5):CD005266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470201>.
- Hemmingsen B, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD003054. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205264>.

2.2.2 AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

Suche am 24.02.2021 auf der Seite www.ahrq.gov

Suchstrategie

Kategorien	Suchbegriffe/ Filter (Keine Einschränkung des Zeitraums)	Treffer
Full research report	Sichtung der Ergebnisliste ohne Eingabe von Suchbegriffen	10
Technology Assessment Program (completed)		8
EPC (Evidence-based Practice center) Reports	Endocrine conditions	24

Ausgeschlossene Treffer: n=41, Einschlossene Treffer: n=1

Update der Recherche (01.11.2022) zu Evidence-based Practice Center Reports (www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/index.html) > Search All EPC Reports > Topic: Endocrine Conditions (Report Status: Final): n=26

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss (E)	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend Population: Erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, oder Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Intervention: Diagnostische Interventionen (ggf. inklusive sich aus den Ergebnissen ergebende Therapie), Screening Kontrolle: andere oder keine diagnostische Intervention, kein Screening Outcome: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko: Entwicklung eines Diabetes
Ausschluss (A)	Aa	Thematisch nicht passend: andere Erkrankung/Fragestellung/Thema (z. B. Kinder/Jugendliche, Schwangerschaft, nur Typ-1-Diabetes, Fragestellung für NVL insgesamt, oder das Kapitel Diagnostik nicht relevant)
	Aw	Zurückgezogen, oder update vorhanden; aktuellere Reviews, die den Themenbereich abdecken vorhanden, falscher Zeitraum (Veröffentlichung vor 2013)

Treffen mehrere Ausschluss-Kategorien zu, wird das am zutreffendste Kriterium gewählt.

Suchergebnisse

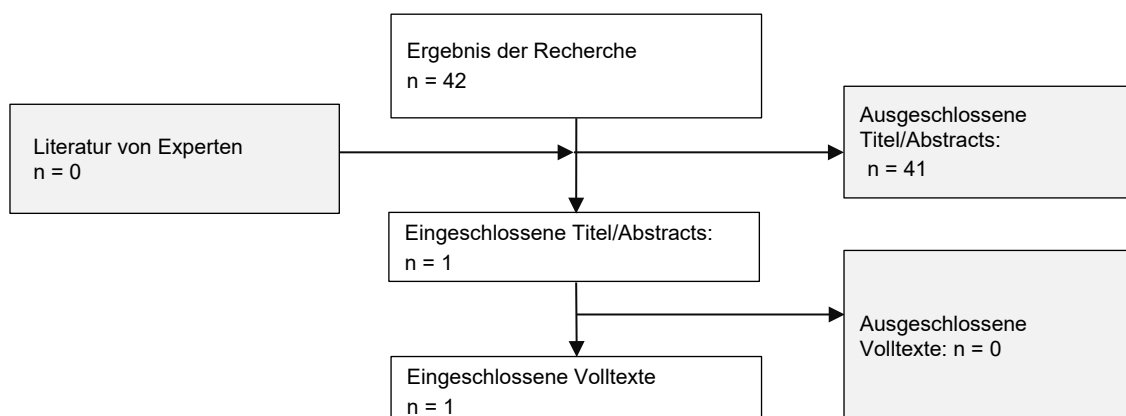
(der Update-Recherche 01.11.2022, EPC-Reports)

- Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force
Date: August 2021, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses (zunächst Version aus März 2021 genutzt, später aktualisierte Version August 2021)
Ein-/Ausschluss: E
- Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents
Date September 2022, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aa
- Screening for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review to Update the 2014 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation

- Date: August 2021, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aa
- Mobile Health Applications for Self-Management of Diabetes
Date: May 2018, Report Type: Technical Briefs
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy
Date: March 2017, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update
Date: April 2016, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Diagnosis of Gout
Date: February 2016, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Behavioral Programs for Diabetes Mellitus
Date: September 2015, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Screening for Abnormal Glucose and Type 2 Diabetes
Date: April 2015, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aw
 - Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome
Date: December 2014, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Screening for and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force
Date: October 2014, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus
Date: November 2012, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness
Date: July 2012, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Measuring Health-Related Quality of Life for Patients With Diabetic Retinopathy
Date: April 2012, Report Type: Technology Assessment Program Reports
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism
Date: November 2011, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults
Date: August 2011, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
 - Lifestyle Interventions for Four Conditions: Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome, Breast Cancer, and Prostate Cancer
Date: May 2011, Report Type: Technology Assessment Program Reports
Ein-/Ausschluss: Aw
 - Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update
Date: March 2011, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa

- Comparative Effectiveness, Safety, and Indications of Insulin Analogues in Premixed Formulations for Adults With Type 2 Diabetes
Date: September 2008, Report Type: Comparative Effectiveness Reviews
Ein-/Ausschluss: Aa
- Screening for Type 2 Diabetes Mellitus: Update of 2003 Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force
Date: June 2008, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aw
- Screening for Gestational Diabetes Mellitus
Date: May 2008, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes Education for Children With Type 1 Diabetes Mellitus and Their Families
Date: April 2008, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aa
- Therapeutic Management, Delivery, and Postpartum Risk Assessment and Screening in Gestational Diabetes
Date: March 2008, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aw
- Health Effects of Omega-3 Fatty Acids on Lipids and Glycemic Control in Type II Diabetes and the Metabolic Syndrome and on Inflammatory Bowel Disease, Rheumatoid Arthritis, Renal Disease, Systemic Lupus Erythematosus and Osteoporosis
Date: March 2004, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aw
- Screening for Gestational Diabetes Mellitus
Date: February 2003, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses
Ein-/Ausschluss: Aa
- Ayurvedic Interventions for Diabetes Mellitus: A Systematic Review
Date: June 2001, Report Type: Evidence Reports
Ein-/Ausschluss: Aw

Flussdiagramm:



Eingeschlossene Reviews

- Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force; Date: August 2021, Report Type: U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses (zunächst Version aus März 2021 genutzt, später aktualisierte Version August 2021)

2.2.3 NICE

Suchstrategien

Die Suche wurde im Verlauf der Bearbeitung mehrmals aktualisiert. Dargestellt sind die Anzahl der Treffer der aktuellsten Recherche kurz vor Konsultationsphase. Diese wurde durchgeführt, um keine kürzlich veröffentlichten Reviews zu übersehen. Alle für die Bearbeitung relevanten Evidenzsynthesen waren jedoch vorab bekannt.

Suche unter www.nice.org.uk/guidance > View all guidance	
Filter by title	“diabetes”
Filter by last updated data	keine Einschränkung
Filter by type	Keine Einschränkungen
Zeitpunkte der Suche	25.03.2021, 06.05.2022, 01.11.2022
Treffer (Anzahl) 01.11.2022	
Published: n=29	
In Consultation: n=0	
In development: n=12	
Awaiting development: n=6	

Suche unter www.nice.org.uk/guidance > View all guidance	
Filter by title	“diabetic”
Filter by last updated data	keine Einschränkung
Filter by type	alles ausgewählt
Zeitpunkt der Suche	06.05.2022, 01.11.2022
Treffer (Anzahl) 01.11.2022	
Published: n=17	
In Consultation: n=0	
In development: n=4	
Awaiting development: n=1	

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss (E)	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend
		Population: Erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, oder Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes
		Intervention: Diagnostische Interventionen (ggf. inklusive sich aus den Ergebnissen ergebende Therapie, Screening)
		Kontrolle: andere oder keine diagnostische Intervention, kein Screening
		Outcome: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko: Entwicklung eines Diabetes
Ausschluss (A)	Aa	Thematisch nicht passend: andere Erkrankung/Fragestellung/Thema (z. B. Kinder/Jugendliche, Schwangerschaft, nur Typ-1-Diabetes, Fragestellung für NVL insgesamt, oder für das Kapitel Diagnostik nicht relevant)

Aw	Zurückgezogen, oder update vorhanden; aktuellere Reviews, die den Themenbereich abdecken vorhanden, falscher Zeitraum (Veröffentlichung vor 2013)
As	Kein Systematischer Review

Treffen mehrere Ausschluss-Kategorien zu, wird das am zutreffendste Kriterium gewählt.

Suchergebnisse

Published (zum Zeitpunkt 01.11.2022)

Filter by title: "Diabetes", n=29

- Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management, NG17, last updated 08/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management, NG18, Last updated 06/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- Type 2 diabetes in adults: management, NG28, last updated 06/2022: TiAb: E, Volltext Ein-/Ausschluss: Aa (zum Thema Diagnostik keine aktuellen Evidenzrecherchen)
- Diabetes in children and young people, QS125, last updated 03/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- d-Nav insulin management app for type 2 diabetes, MIB285, last updated 02/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period, NG3, last updated: 12/2020, Ein-/Ausschluss: Aa
- t:slim X2 insulin pump for managing blood glucose levels in type 1 diabetes, MIB227, last updated 09/2020, Ein-/Ausschluss: Aa
- Sotagliflozin with insulin for treating type 1 diabetes, TA622, last updated 02/2020, Ein-/Ausschluss: Aa
- Ertugliflozin with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for treating type 2 diabetes, TA583, last updated 06/2019, Ein-/Ausschluss: Aa
- Ertugliflozin as monotherapy or with metformin for treating type 2 diabetes, TA572, last updated: 03/2019, Ein-/Ausschluss: Aa
- Health app: GDM-Health for people with gestational diabetes, MIB131: last updated 11/2017, Ein-/Ausschluss: Aa
- Type 2 diabetes: prevention in people at high risk, PH38, last updated 09/2017, TiAb: E, Volltext-Ein-/Ausschluss: Aw (aktuellerer AHRQ-Report und Cochrane-Report vorhanden)
- Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes, TA418, last updated 11/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, TA288, last updated 11/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes in adults, QS6, last updated 2017, TiAb: E, Volltext-Ein-Ausschluss: Aw (Qualitystatement 1: intensive lifestyle change programme for adults at risk: durch AHRQ und Cochrane-Review mit systematischer Recherche abgedeckt)
- Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes, TA390, last updated: 05/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes (the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system), DG21, last updated 02/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- MiniMed 640G system with SmartGuard for managing blood glucose levels in people with type 1 diabetes, MIB51, last updated 02/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes in pregnancy, QS109, last updated 01/2016, Ein-/Ausschluss: Aa
- Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo), ESNM65, last updated 12/2015, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar), ESNM64, last updated 12/2015, Ein-/Ausschluss: Aa

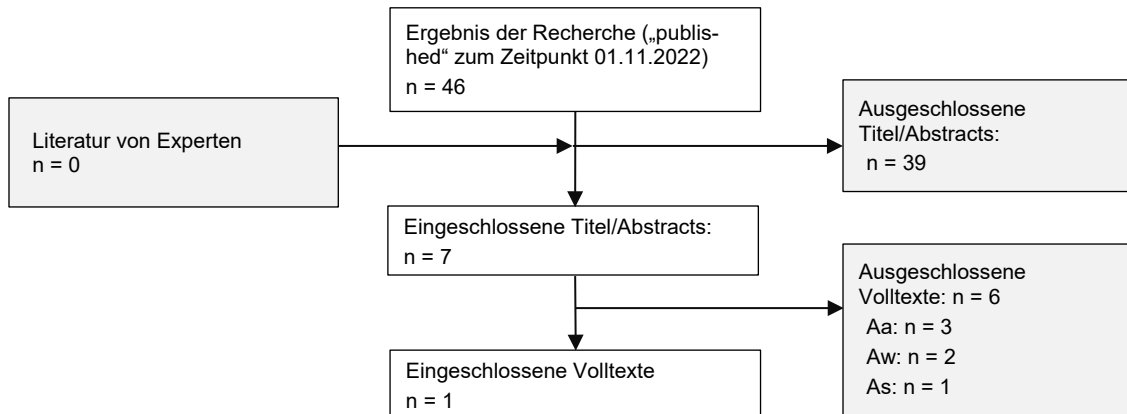
- Type 2 diabetes: insulin degludec/liraglutide (Xultophy), ESNM60, last updated 07/2015, Ein-/Ausschluss: Aa
- Implantation of a duodenal–jejunal bypass liner for managing type 2 diabetes, IPG518, last updated 03/2015, Ein-/Ausschluss: Aa
- Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, TA336, last updated 03/2015, Ein-/Ausschluss: Aa
- Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, TA315, last updated 06/2014, Ein-/Ausschluss: Aa
- Type 2 diabetes: insulin degludec, ESNM25, last updated 09/2013, Ein-/Ausschluss: Aa
- Type 2 diabetes prevention: population and community-level interventions, PH35, last updated 05/2011, Ein-/Ausschluss: Aa
- Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus, TA151, last updated: 07/2008, Ein-/Ausschluss: Aa
- Allogeneic pancreatic islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus, IPG257, last updated 04/2008, Ein-/Ausschluss: Aa

Published (zum Zeitpunkt 01.11.2022)

Filter by title: "Diabetic", n=17

- Neuropad for detecting preclinical diabetic peripheral neuropathy, MTG38, last updated: 09/2022, TiAb: E, Volltext-Ein-/Ausschluss: Aa (war in der Diskussion nicht relevant)
- Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema, TA824, last updated 09/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- Brolucizumab for treating diabetic macular oedema, TA820, last updated 08/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- Faricimab for treating diabetic macular oedema, TA799, last updated 06/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- 3C Patch for treating diabetic foot ulcers, MTG66, last updated: 03/2022, Ein-/Ausschluss: Aa
- AI technologies for detecting diabetic retinopathy, MIB265, last updated: 07/2021, TiAb: e, Volltext-Ein-/Ausschluss: As (Medtech innovation briefing, kein SR, aktuelle systematische Recherche zu dem Thema durchgeführt)
- Ranibizumab for treating diabetic retinopathy (terminated appraisal), TA637, last update: 06/2020, Ein-/Ausschluss: Aa
- NATROX oxygen wound therapy for managing diabetic foot ulcers and complex or chronic non-healing wounds, MIB208, last updated; 03/2020, Ein-/Ausschluss: Aa
- Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema in phakic eyes after an inadequate response to previous therapy, TA613, last updated; 11/2019, Ein-/Ausschluss: Aa
- Diabetic foot problems: prevention and management, NG19, last updated 10/2019, Ein-/Ausschluss: E
- UrgoStart for treating diabetic foot ulcers and leg ulcers, MTG42, last updated: 01/2019, Ein-/Ausschluss: Aa
- Noctura 400 Sleep Mask for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema, MIB144, last updated: 04/2018, Ein-/Ausschluss: Aa
- Aptiva for painful diabetic neuropathy, MIB119, last updated 09/2017, Ein-/Ausschluss: Aa
- Aflibercept for treating diabetic macular oedema, TA346, last updated: 07/2015, Ein-/Ausschluss: Aa
- VibraTip for testing vibration perception to detect diabetic peripheral neuropathy, MTG22, last updated 03/2015, TiAb E, Volltext-Ein-/Ausschluss: Aa (war in Diskussion nicht relevant)
- Fluocinolone acetonide intravitreal implant for treating chronic diabetic macular oedema after an inadequate response to prior therapy, TA301, last updated: 11/2013, Ein-/Ausschluss: Aa
- Ranibizumab for treating diabetic macular oedema, TA274, last updated: 02/2013: Aa

Flussdiagramm:



Eingeschlossene Reviews

- NICE Guideline NG 19, Diabetic foot problems: prevention and management (2015), last updated 2019, Laufnummer: #32446, 32441, 32442, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. 2015 (NICE Clinical Guideline; 19) [cited: 2022-05-06]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/evidence/full-guideline--august-2015-pdf-15672915543>. Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. Last updated: 11 October 2019. 2015 (NICE Clinical Guideline; 19) [cited: 2022-11-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>. Laufnummer: #32993
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021 exceptional surveillance of diabetic foot problems: prevention and management (NICE guideline NG19): Surveillance report. 2021 [cited: 2022-05-06]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/resources/2021-exceptional-surveillance-of-diabetic-foot-problems-prevention-and-management-nice-guideline-ng19-9260014573/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence>. National Institute for Health and Care

2.2.4 IQWiG

Suchstrategie 1

Suche auf www.iqwig.de nach IQWiG-Projekten und Ergebnissen.

Suchbegriff: „Diabetes“, ohne Filter/Einschränkung (Anwendungsgebiet: alle, Status: alle, Jahr: alle)

Suche am 24.02.2021 und 01.11.2022

Ergebnis-Link: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/#searchQuery=query=Diabetes&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=de>

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschluss (E)	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend
		Population: Erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes, oder Menschen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Intervention: Diagnostische Interventionen (ggf. inklusive sich aus den Ergebnissen ergebende Therapie, Screening) Kontrolle: andere oder keine diagnostische Intervention, kein Screening Outcome: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, diabetesbedingte Folgemorbidität und Mortalität, Lebensqualität, Sicherheit und unerwünschte Wirkungen; Bei Menschen mit erhöhtem Risiko: Entwicklung eines Diabetes, Gütekriterien diagnostischer Tests

Ausschluss (A)	Aa	Thematisch nicht passend: andere Erkrankung/Fragestellung/Thema (z. B. Kinder/Jugendliche, Schwangerschaft, nur Typ-1-Diabetes, Fragestellung für NVL insgesamt, oder für das Kapitel Diagnostik nicht relevant)
	Aw	Zurückgezogen, oder update vorhanden; aktuellere Reviews, die den Themenbereich abdecken vorhanden, falscher Zeitraum (Veröffentlichung vor 2013)
	As	Kein Systematischer Review

Treffen mehrere Ausschluss-Kategorien zu, wird das am zutreffendste Kriterium gewählt.

Suchergebnisse

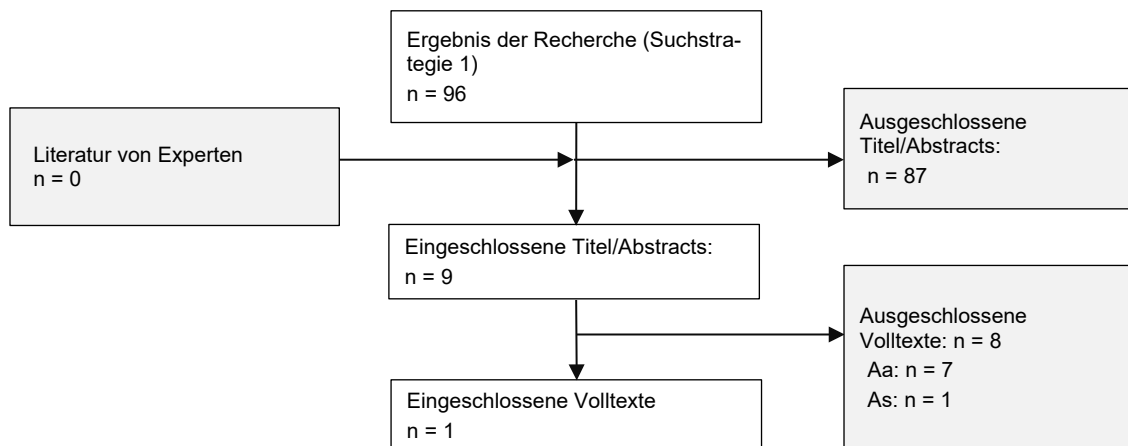
n=96 (bei Update-Recherche am 01.11.2022 n=102, aber keine neuen themenrelevanten Treffer)

Die 96 Treffer wurden auf der Internetseite gescreent (Titel zu medikamentöser Therapie, Typ-1-Diabetes oder anderen nicht-relevanten Themen wurden direkt bei der Sichtung ausgeschlossen). Titel mit möglicher Relevanz für die aktuelle Bearbeitung (Kapitel Epidemiologie, Screening und erhöhtes Diabetesrisiko oder Diagnostik) werden hier aufgeführt:

- Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus - Aktualisierung zum Auftrag D13-01 - Rapid Report, Ein-/Ausschluss: Aa (spielte in der Diskussion um das Screening keine Rolle)
- Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, Letzte Aktualisierung 27.02.2020, Ein-/Ausschluss: As (falscher Studientyp)
- Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten, Ein-/Ausschluss: E (Epidemiologie)
- Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung (CGM) mit Real-Time-Messgeräten bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Ein-/Ausschluss: Aa (Therapiemonitoring, Behandlungsplanung)
- Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Steigerung der körperlichen Aktivität - Rapid Report, Letzte Aktualisierung 19.07.2012, Ein-/Ausschluss: Aa (nicht-medikamentöse Therapie, relativ alt)
- Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten, Letzte Aktualisierung 10.07.2012, Ein-/Ausschluss: Aa (nicht-medikamentöse Therapie, relativ alt)
- Urin- und Blutzuckerselbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2, Letzte Aktualisierung 17.03.2011, Ein-/Ausschluss: Aa (Therapiemonitoring, Behandlungsplanung, relativ alt)
- [A05-07] Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report, Letzte Aktualisierung 10.11.2011, Ein-/Ausschluss: Aa (Keine Relevanz für das aktuell erstellte Kapitel; Alter der Publikation)
- [A05-10] Nutzenbewertung einer langfristigen Blutdrucksenkung in den unteren normotonen Bereich bei Patienten mit Diabetes mellitus - Rapid Report, Letzte Aktualisierung 12.04.2013, Ein-/Ausschluss: Aa (Keine Relevanz für das aktuell erstellte Kapitel; Alter der Publikation)

Legende: Aa: Ausschluss (Thema für das Kapitel nicht passend, für die NVL nicht relevant), E: Einschluss

Flussdiagramm:



Suchstrategie 2

Suche auf www.iqwig.de nach IQWiG-Projekten und Ergebnissen. Suche am 01.11.2022

Anwendungsgebiet: „Verdauung, Stoffwechsel und Hormone“, Bearbeitung abgeschlossen, ab 2013

Suchergebnisse: n=175, Aa: 174, E: 1 (bei Suchstrategie 1 bereits eingeschlossen)

Suchstrategie 3

Suche auf www.iqwig.de nach IQWiG-Projekten und Ergebnissen. Suche am 01.11.2022

Anwendungsgebiet: „Diagnostik“, Bearbeitung abgeschlossen, ab 2013

Suchergebnisse: n=8, Aa: n=8

Suchstrategie 4

Suche auf www.iqwig.de nach IQWiG-Projekten und Ergebnissen. Suche am 01.11.2022.

Anwendungsgebiet: „Vorbeugung und Früherkennung“, Bearbeitung abgeschlossen, ab 2013

Suchergebnisse: n=21, Aa: n=21

Suchstrategie 5

Suche auf www.iqwig.de (01.11.2022) > Sich einbringen > Themencheck Medizin: Thema vorschlagen > Übersicht HTA-Berichte (<https://www.iqwig.de/sich-einbringen/themencheck-medizin-thema-vorschlagen/hta-berichte/>)

Suchbegriff: „Diabetes“

Anwendungsgebiet: alle, Status: Bearbeitung abgeschlossen, Vorschlagzeitraum: alle

Suchergebnisse: n=0

Suchstrategie 6

Suche auf www.iqwig.de (01.11.2022) > Sich einbringen > Themencheck Medizin: Thema vorschlagen > Übersicht HTA-Berichte (<https://www.iqwig.de/sich-einbringen/themencheck-medizin-thema-vorschlagen/hta-berichte/>)

Suchbegriff: keiner, Anwendungsgebiet: „Verdauung, Stoffwechsel und Hormone“, Status: Bearbeitung abgeschlossen, Vorschlagzeitraum: alle

Suchergebnisse: n=0

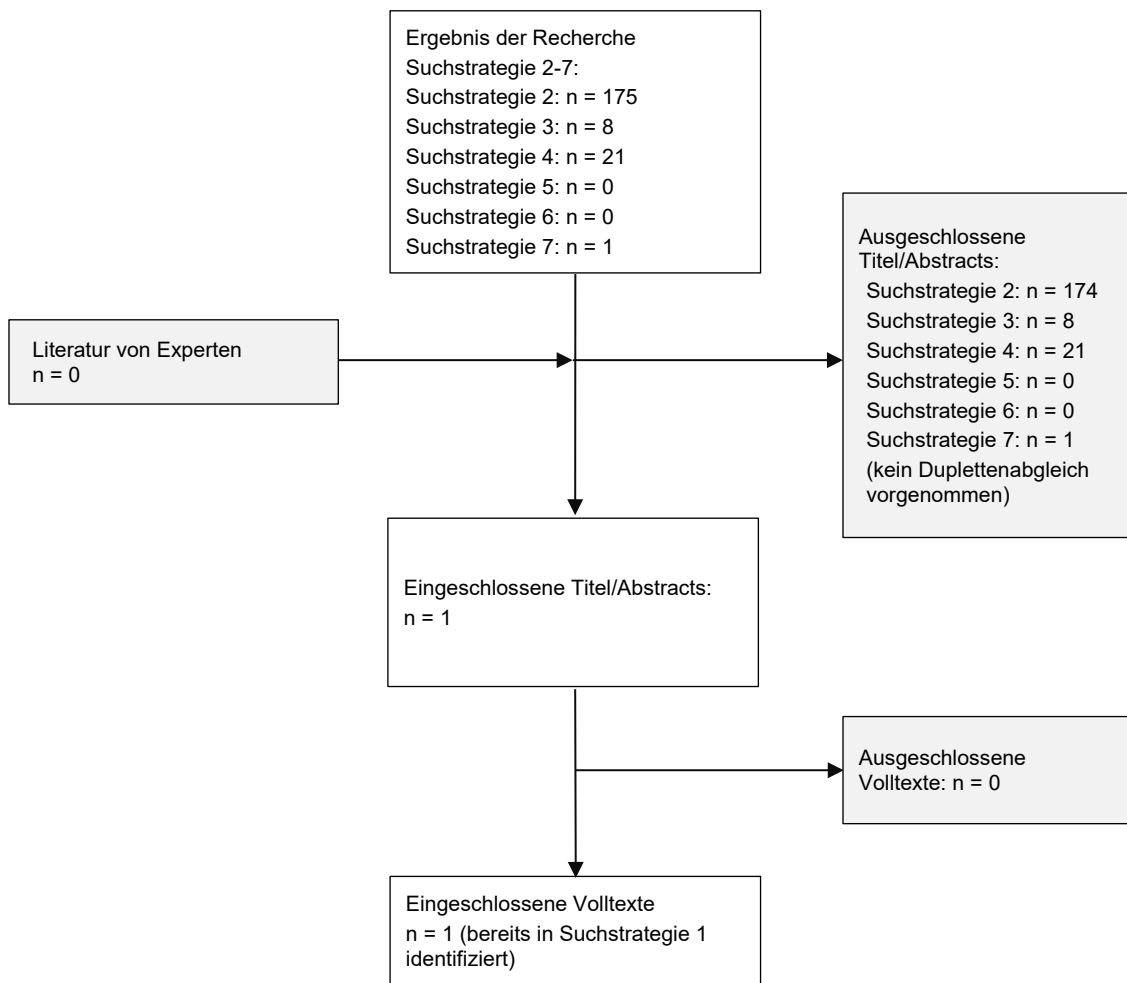
Suchstrategie 7

Suche auf www.iqwig.de (01.11.2022) > Sich einbringen > Themencheck Medizin: Thema vorschlagen > Übersicht HTA-Berichte (<https://www.iqwig.de/sich-einbringen/themencheck-medizin-thema-vorschlagen/hta-berichte/>)

Suchbegriff: keiner, Anwendungsgebiet: „Diagnostik“, Status: Bearbeitung abgeschlossen, Vorschlagzeitraum: alle

Suchergebnisse: n=1, Aa: n=1

Flussdiagramm:



Eingeschlossene Reviews (IQWiG)

- Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten, Ein-/Ausschluss: E (Epidemiologie)

2.3 Zusammenfassung

	Cochrane	AHRQ	NICE	IQWiG
E	3	1	1	1

3 Systematische Recherche: KI basierte Befundung Fundusfotografie

3.1 PICO-Fragestellung

Fragestellung: Können künstliche Intelligenzsysteme zur Befundung von Fundusfotografien in der klinischen Praxis (hausärztliche oder fachärztliche Versorgung, ambulant oder stationär) sinnvoll eingesetzt werden (Sicherheit, Sensitivität, Spezifität).

- P Erwachsene Patient*innen mit Typ-2-Diabetes
- I Fundusfotografie mit KI-gestützter Befundung
- C Funduskopie durch Ophthalmolog*innen (Goldstandard)

O Retinale Veränderungen/Indikation zur Untersuchung durch Ophthalmolog*innen: Sensitivität und Spezifität, Angaben zur Möglichkeit eine Fundusfotografie zu erhalten und diese mittels KI zu bewerten (gradability)

S prospektive diagnostische Genauigkeitsstudien, systematische Reviews dieser Studien

Zeitraum: Ab 2015 (Veröffentlichungsjahr der NVL Typ-2-Diabetes Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes. 2. Auflage, Version 2 [6])

3.2 Recherchestrategien

3.2.1 Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (02. März 2022)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#25	Search: #22 AND #23 Filters: from 2015/1/1 - 3000/12/12	469
#24	Search: #22 AND #23	602
#23	Search: sensitiv*[Title/Abstract] OR "Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR "Predictive Value of Tests"[Mesh] OR accuracy*[Title/Abstract]	2,306,880
#22	Search: #11 AND #21	1,040
#21	Search: #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	243,650
#20	Search: "Digital medicine"[tiab]	364
#19	Search: "autonomous diagnos*"[tiab]	17
#18	Search: "automated identification"[tiab] OR "automatic identification"[tiab]	2,088
#17	Search: "Automated detection"[tiab] OR "automatic detection"[tiab]	5,564
#16	Search: "computer aided"[tiab] OR "computer learning"[tiab]	22,001
#15	Search: "machine learning"[tiab] OR "deep learning"[tiab]	79,337
#14	Search: "Neural Networks, Computer"[Mesh]	43,721
#13	Search: "artificial intelligence"[tiab] OR AI[tiab] OR "AI-based"[tiab]	55,505
#12	Search: "Artificial Intelligence"[Mesh]	137,924
#11	Search: #9 OR #10	43,192
#10	Search: "Diabetic Retinopathy"[MeSH Terms]	27,331
#9	Search: #3 AND #8	37,301
#8	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7	69,991
#7	Search: "Macular edema"[Mesh]	8,141
#6	Search: "macular edema"[tiab] OR "macular oedema"[tiab] OR DME[tiab]	15,322
#5	Search: "retinal lesion*"[tiab] OR "Retinal disease*"[tiab]	8,056
#4	Search: "retinopath*"[tiab]	51,192
#3	Search: #1 OR #2	725,055
#2	Search: "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	153,183
#1	Search: "diabet*"[tiab]	712,862

3.2.2 Datenbanken der Cochrane Library (02. März 2022)

Search	Most Recent Queries	Result
#34	#25 AND #32 in Cochrane Reviews an Protocols, 2015-2022	0

Search	Most Recent Queries	Result
#33	#25 AND #32 in Trials, 2015-2022	16
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	120848
#31	(accuracy*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24825
#30	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	7341
#29	(predictive AND value*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27309
#28	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	16114
#27	(sensitiv*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80848
#26	(specifici*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21708
#25	#13 AND #24	38
#24	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	9216
#23	("digital medicine"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
#22	("autonomous diagnoses" OR "autonomous diagnosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#21	("automated identification" OR "automatic identification"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#20	("automated detection" OR "automatic detection"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	178
#19	("computer aided" OR "computer learning"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1105
#18	("machine learning" OR "deep learning"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2285
#17	(AI):ti,ab,kw	4555
#16	(AI-based OR "artificial intelligence"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	990
#15	MeSH descriptor: [Neural Networks, Computer] explode all trees	158
#14	MeSH descriptor: [Artificial Intelligence] explode all trees	1314
#13	#11 OR #12	5611
#12	MeSH descriptor: [Diabetic Retinopathy] explode all trees	1535
#11	#3 AND #10	5611
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	9693
#9	MeSH descriptor: [Macular Edema] explode all trees	1244
#8	(DME):ti,ab,kw	1789
#7	(("macular edema") OR ("macular oedema")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3542
#6	(("retinal disease") OR ("retinal diseases")):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	764
#5	("retinal lesion" OR "retinal lesions"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#4	(retinopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6364
#3	#1 OR #2	104647
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	19547
#1	(Diabet*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	104647

3.2.3 Epistemonikos (www.epistemonikos.org) (23. März 2022)

Advanced search

Search	Most Recent Queries	Result
#1	<p>((title:(retinopath*) OR abstract:(retinopath*)) OR (title:("retinal lesion") OR abstract:("retinal lesion")) OR (title:("retinal disease") OR abstract:("retinal disease"))) OR (title:("macular edema") OR abstract:("macular edema")) OR (title:("macular oedema") OR abstract:("macular oedema")))) AND ((title:(diabet*) OR abstract:(diabet*))) AND ((title:("artificial intelligence") OR abstract:("artificial intelligence")) OR (title:(AI) OR abstract:(AI)) OR (title:(AI-based) OR abstract:(AI-based)) OR (title:("machine learning") OR abstract:("machine learning")) OR (title:("deep learning") OR abstract:("deep learning")) OR (title:("computer aided") OR abstract:("computer aided")) OR (title:("computer learning") OR abstract:("computer learning")) OR (title:("automated detection") OR abstract:("automated detection")) OR (title:("automatic detection") OR abstract:("automatic detection")) OR (title:("automated identification") OR abstract:("automated identification")) OR (title:("automatic identification") OR abstract:("automatic identification")) OR (title:("autonomous diagnosis") OR abstract:("autonomous diagnosis")) OR (title:("digital medicine") OR abstract:("digital medicine"))))</p> <p>Filter: 2017-2022 Filter: Systematische Reviews</p>	23

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane	Epistemonikos	Summe
Diagnostische Studien	469 (davon 21 SR s. u.)	16	-	485
SR*	21 (sind Teil der 469 s. o.)	0	23	23
GESAMT				508

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 15

A2 (nicht englisch/deutsch): 5

A3 (Conference Abstracts): 6

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 482

* Zunächst wurden die Treffer nach systematischen Reviews gefiltert (Recherche mit systematic[*sb*]-Filter bei PubMed (21 Treffer), Cochrane (0 Treffer), Epistemonikos (12 Treffer)) und bei diesen 33 Treffern ein TiAb-Screening durchgeführt.

3.3 Screening

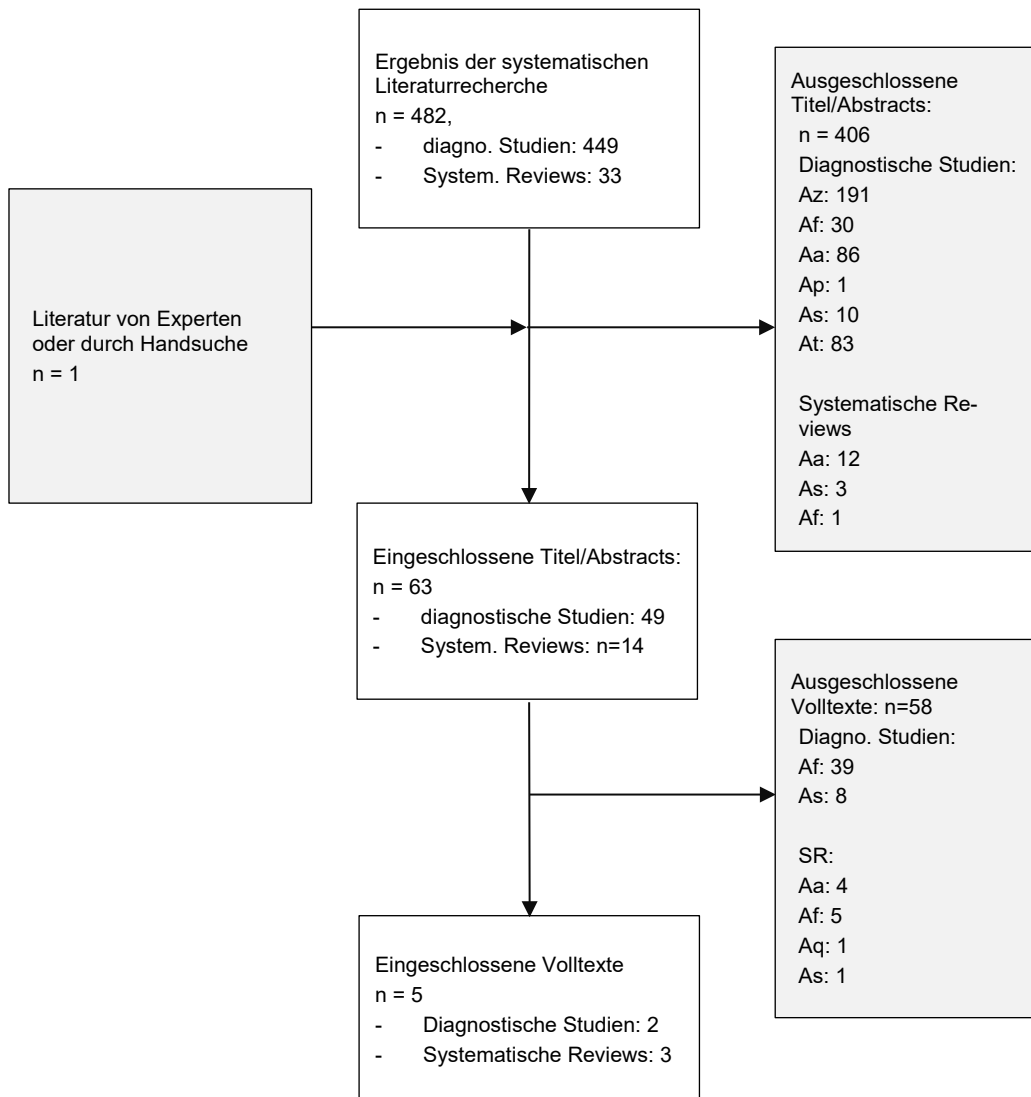
Das Screening der Rechercheergebnisse erfolgte in zwei Schritten: zunächst wurden alle Treffer nach systematischen Übersichtsarbeiten gefiltert und diese betrachtet. Alle Treffer neueren Datums, die jenseits des Suchzeitraumes thematisch passender systematischer Übersichtsarbeiten lagen, wurden im Anschluss auf relevante Einzelstudien hin gescreent (Zeitraum 2020-2022).

3.3.1 Kriterien für den Ein- und Ausschluss

Einschluss	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend
Ausschluss	Aa	Thematisch nicht passend: andere Erkrankung/Fragestellung/Thema
	Ap	Protokoll
	Af	Falscher Referenztest
	At	Technische Beschreibung, Modifikation, Entwicklung von Modellen/Algorithmen

Einschluss	E	Einschluss: Fragestellung passend, Studientyp passend
	Az	Falscher Zeitraum (diagnostische Studien, die im Suchzeitraum der thematisch passenden Übersichtsarbeiten veröffentlicht wurden, siehe einleitender Text zum zweizeitigen Vorgehen)
	As	Studientyp nicht passend (kein SR, keine diagnostische Studie)
	Aq	Qualität des Reviews nicht ausreichend

3.3.2 Flowchart



Roser et al 2021 als Handsuche eingefügt: Af: da falscher Referenztest

3.4 Zusammenfassung

Zur Beurteilung des Stellenwertes dieser Systeme für den Ausschluss oder die frühe Erfassung von klinisch relevanten Netzhautveränderungen im klinischen Setting erfolgte eine systematische Recherche bei PubMed, Cochrane und Epistemonikos. Als Referenztest wurde die Funduskopie bei einer Ophthalmologin/einem Ophthalmologen festgelegt.

Das Screening der Rechercheergebnisse erfolgte in zwei Schritten: zunächst wurden alle Treffer nach systematischen Übersichtsarbeiten gefiltert und diese betrachtet. Alle Treffer neueren Datums, die jenseits des Suchzeitraumes thematisch passender systematischer Übersichtsarbeiten veröffentlicht wurden, wurden im Anschluss auf relevante Einzelstudien hin gescreent (Zeitraum 2020-2022).

In der Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten wurden einige Reviews mit passender Fragestellung identifiziert. Die von den Reviews eingeschlossenen Einzelstudien waren allerdings für die hier untersuchte Fragestellung nicht relevant (siehe 7.8.1.2 Systematische Recherche: Aggregierte Evidenz). In vielen Studien wurde die diagnostische Genauigkeit von KI-basierten Systemen im Vergleich zur Befundung von Fundusfotografien durch medizinisches Fachpersonal untersucht. Die Auswertung erfolgte häufig retrospektiv und nutzte öffentlich zugängliche Datensätze.

In zwei aktuellen prospektiven Einzelstudien wurden KI-basierte Verfahren im Screening auf diabetische Retinopathie im klinischen Setting untersucht und mit der Funduskopie durch einen Ophthalmologen/eine Ophthalmologin verglichen [7,8], siehe 7.8.1.1 Systematische Recherche: Einzelstudien. Eine der Studien ist auf die Fragestellung der NVL nur bedingt anwendbar, da kein extern zur Verfügung gestelltes und bereits trainiertes Screeningmodul genutzt wurde. Die Entwicklung, das Training und die Validierung erfolgten zum Teil anhand eigener Fundusfotografien [8].

4 Gezielte Recherche nach themenverwandten AWMF-Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Leitliniensuche unter www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html bei Anmeldung der Leitlinie und intermittierend während der Bearbeitung der einzelnen Themenbereiche.

5 Gezielte Recherche nach epidemiologischen Daten

Grundlage der Überarbeitung des Kapitels waren die vorherigen Auflagen der NVL zum Themenbereich Typ-2-Diabetes (siehe 6.2 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes und themenverwandte AWMF-Leitlinien). Es wurde gezielt nach epidemiologischen Daten aus dem deutschen Versorgungskontext gesucht (Mai 2022).

Als aktuelle verfügbare Daten wurden Daten der Nationalen Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut (www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html), Ergebnisse der Querschnittsstudie GEDA 2019/2020-EHIS (www.geda-studie.de/deutsch/ergebnisse/geda-20192020-ehis.html), sowie Auswertungen aus den Qualitätsberichten des DMP-Nordrhein, des Zi (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland) und von bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten herangezogen.

Primäre Quellen:

- Gesundheitsberichterstellung des Bundes: www.gbe-bund.de/gbe (03.05.2022),
- Robert Koch-Institut: www.rki.de
- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: DMP-Atlas Nordrhein-Westfalen (www.zi-dmp.de/dmp-atlas_nrw)

Selektiv von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur wurde kritisch bewertet und in der Gruppe diskutiert.

6 Evidenztabelle: Diagnostik (Glukosestoffwechselstörung)

6.1 Strukturierte Recherche

6.1.1 Verlauf intermediäre Hyperglykämie

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Richter B. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev 2018; 10(10):CD012661. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30371961.</p> <p>#27900</p>	<p>Suchzeitraum: MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov and International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal up to December 2016 and updated the MEDLINE search in February 2018.</p> <p>Fragestellung: - overall prognosis of people with intermediate hyperglycaemia (IH) for developing T2DM, regression from IH to normoglycaemia (objective 1) and the difference in T2DM incidence in people with IH versus people with normoglycaemia (objective 2). We used standard definitions of IH as described by the ADA or WHO.</p> <p>Population/Setting: People with IH (defined by IFG, IGT or elevated HbA1c); Setting: outpatients</p> <p>Intervention: none (objective 1), or IH as a prognostic factor (objective 2)</p> <p>Vergleich: none (objective 1), or normoglycaemia (objective 2)</p> <p>Endpunkte: development of T2DM, diagnosed by blood glucose measurements (FPG, 2-h- post loa glucose) or HbA1c; Regression to normoglycaemia</p> <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervention trials, - Predefined unhealthy cohort at baseline or substantial comorbidity at baseline - studies where T2DM incidence was evaluated by documents or self-report only. 	<p>103 prospective cohort studies, n= > 250 000. Followup period ranged from 1-24 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 93 studies contributed data to estimate the overall prognosis of people with IH. - 52 studies evaluated baseline glycaemic status as a prognostic factor by comparing an IH cohort with a normoglycaemic cohort. <p>The pooled HR and the number of studies and participants for different IH definitions as compared to normoglycaemia were: IFG_{5,6}: HR 4.32 (95% CI 2.61 to 7.12), 8 studies, 9017 participants; IFG_{6,1}: HR 5.47 (95% CI 3.50 to 8.54), 9 studies, 2818 participants; IGT: HR 3.61 (95% CI 2.31 to 5.64), 5 studies, 4010 participants; IFG and IGT: HR 6.90 (95% CI 4.15 to 11.45), 5 studies, 1038 participants; HbA1c_{5,7}: HR 5.55 (95% CI 2.77 to 11.12), 4 studies, 5223 participants; HbA1c_{6,0}: HR 10.10 (95% CI 3.59 to 28.43), 6 studies, 4532 participants.</p> <p>(overall certainty of evidence (GRADE*) LOW, downgraded by one level because of study limitations (many studies did not adequately adjust for confounders, if at all) and by one level because of imprecision (CIs were wide) and inconsistency* (wide 95% prediction intervals); * außer HbA1c_{6,0}</p> <p>In subgroup analyses, there was no clear pattern of differences between geographic regions.</p> <p>Outcome: Development of T2DM Cumulative T2DM incidence % (95% CI) [no of studies; no of participants with intermediate hyperglycaemia] IFG 5,6: Follow-Up: 3 years: 17 (6–32), [3; 1091]</p>	<p>High</p> <p>y-y-y-py-y-y-y-y-(s.u.)-n-(s.u.)-y-y-y-(s.u.)-y</p> <p>(Review von prognostischen Studien, nicht von Interventionsstudien. Soweit mit AMSTAR-2 beurteilbar, (fast) alle Kriterien betrachtet und diskutiert. Kriterium 9: Risk of bias assessment: Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool was used, Kriterium 11: prognostische Studien, Berechnung von</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospective cohort studies; at least 1 year follow-up <p>Intermediate hyperglycaemia (IH): characterised by one or more measurements of elevated blood glucose concentrations, such as impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and elevated glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c).</p> <p>The studies mainly defined IH by:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IFG_{5,6} (FPG mmol/L 5.6 to 6.9 mmol/L or 100 mg/dL to 125mg/dL), - IFG_{6,1} (FPG 6.1 mmol/L to 6.9 mmol/L or 110 mg/dL to 125 mg/dL), - IGT (plasma glucose 7.8 mmol/L to 11.1 mmol/L or 140 mg/dL to 199 mg/dL two hours after a 75 g glucose load on the oral glucose tolerance test, - combined IFG and IGT (IFG/IGT), - elevated HbA1c (HbA1c_{5,7}: HbA1c 5.7% to 6.4% or 39 mmol/mol to 46 mmol/mol; HbA1c_{6,0}: HbA1c 6.0% to 6.4% or 42 mmol/mol to 46 mmol/mol). <p>Quality In Prognosis Studies (QUIPS) tool for assessing risk of bias in studies of the prognostic factor IH versus normoglycaemia.</p>	<p>6 years: 22 (15–31), [4; 738] 9 years: 38 (10–70), [3; 1356] IFG + IGT: 3 years: 34 (28–41), [1; 209] 6 years: 58 (48–67), [4; 106] 9 years: 84 (74–91), [1; 69]</p> <p>Overall certainty of evidence (GRADE*): MODERATE (downgraded because of imprecision)</p> <p>In the 47 studies reporting data on regression from IH to normoglycaemia in adults within a follow-up period of 1 to 11 years, pooled percentages ranged from 17% to 59%.</p> <p>Regression from intermediate hyperglycaemia to normoglycaemia % (95% CI) [no of studies; no of participants with intermediate hyperglycaemia] Follow-up: 1 year: 59 (54–64), [2; 375] 3 years: 41 (24–69), [7; 1356] 6 years: 23 (3–53), [5; 1328] 9 years: 17 (14–22), [1; 299]</p> <p>Overall certainty of the evidence (GRADE*): MODERATE, downgraded by one level because of imprecision (wide CIs for most intermediate hyperglycaemia definitions and the association with T2DM incidence and regression from intermediate hyperglycaemia)</p> <p>*Erläuterung aus Review: With phase 2 explanatory studies aiming to confirm independent associations between the prognostic factor and the outcome, GRADE starts with 'high quality' (Huguet 2013). We assumed the GRADE factor publication bias was inherent with this type of research (phase 2 design), so we did not use it as a potential downgrading factor</p>	<p>I² laut Autoren nicht sinnvoll, Heterogenität wurde vermutet und es wurden prediction intervals angegeben, Kriterium 15: authors assumed GRADE factor publication bias was inherent with type of research (phase 2 design) and did not use it as potential downgrading factor</p>	

6.1.2 Screening for Type 2 Diabetes and Prediabetes (übergeordnet)

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
Peer N. Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev	<p>Allgemeine Angaben: SR von RCTs</p> <p>Fragestellung: To assess the effects of screening for type 2 diabetes mellitus.</p>	<p>Beschreibung der identifizierten Studie: 1 cluster-randomised trial (ADDITION-Cambridge study, Simmons 2012), involving 20 184 participants from 33 general practices in Eastern England.</p>	High	- Direktheit der Ergebnisse: Screeningprozess in

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>2020; 5(5):CD005266. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/32470201</p> <p>#31132</p>	<p>Suchzeitraum: inception to May 2019</p> <p>Population/Setting: adults and children without known diabetes mellitus.</p> <p>Intervention: Diabetes screening (mass, targeted, or opportunistic).</p> <p>Vergleich: No diabetes screening.</p> <p>Endpunkte: Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality • Diabetes-related mortality (defined as death from ischaemic heart disease (IHD) or stroke.) • Diabetes-related morbidity (defined as development of IHD, stroke, diabetic retinopathy, nephropathy or neuropathy.) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence of type 2 diabetes • HbA1c • Adverse events • Health-related quality of life • Socioeconomic effects <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestational diabetes. - Diabetes insipidus. <p>Studies: RCTs conducted over at least three months.</p> <p>Specification of key prognostic variables (with associated magnitude of an important difference)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age • Gender • Ethnicity • Family history of diabetes • Obesity 	<p>- median follow-up of 9.6 years (interquartile range 8.9 to 9.9 years)</p> <p>Intervention: inviting high-risk individuals to screening for diabetes (validated risk score using routine general practice data, comprised variables relating to age, sex, body mass index, use of prescribed steroid and anti-hypertensive medication (laut Griffin et al im Score auch family and smoking history). High risk in this study determined using a simple previously validated risk score (diabetes risk score >0.17). [Griffin SJ et al, Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. Diabetes Metab Res Rev. 2000;16:164–171.])</p> <p>Comparator: not inviting high-risk individuals to screening for diabetes</p> <p>- 27 practices randomised to screening group (n=16 047, n=11 737 attending screening) - 5 practices randomised to non-screening group (n=4 137).</p> <p>Baseline characteristics: 36% women, age: 58,2 years screening group, 57,9 years non-screening group; almost half of participants in both groups on antihypertensive medication.</p> <p>Screening process: stepwise screening of individuals at high-risk using random capillary blood glucose (RCBG), FBG, capillary HbA1c, and OGTT to confirm the results. RCBG, FBG, and OGTT were undertaken on different days.</p> <p>The study comprised two phases: first phase; diabetes screening</p> <ul style="list-style-type: none"> - second phase: intensive multifactorial therapy vs. usual care for screen-detected diabetes - Second phase not relevant to this review, for which the focus was to evaluate screening as the intervention and not different treatment strategies to manage diabetes. <p>Ergebnisse: findings from the first phase of this study (screening vs. No-screening) all-cause mortality: 91/1 000 vs. 96/1 000 (82 bis 113), HR 1.06 (95% CI) 0.90 to 1.25), 1 study, n= 20 184, median Follow-up 9,6 ys, GRADE*certainty of evidence: LOW (serious imprecision, downgrade by two levels: CI includes benefit and harm, one study only) Absolute Zahlen: 377/4137 vs. 1532/15089 (laut Tabellen 16 047); participants attending screening 11737; laut review: lost to follow-up 1%, ITT-Analyse durchgeführt.</p> <p>diabetes-related mortality: 4/1 000 vs. 5/1 000 (3 bis 8), HR 1.26 (95% CI 0.75 to 2.12), 1 study, n=20 184, Follow-up 10 ys,</p>	<p>y-y-n-py-y-y-y-y-y-y- y-y-y-NoMA- NoMA-y-y- NoMA-y</p>	<p>der Einzelstudie abweichend vom Vorgehen, das in der NVL beschrieben wird. - nur eine Studie identifiziert</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>• Presence of other cardio-metabolic conditions, e.g. hypertension, dyslipidaemia</p> <p>Risk of bias Bewertung: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Abkürzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCBG: random capillary blood glucose - FBG: Fasting blood glucose - OGTT: oral glucose tolerance test - SR: systematic review - RCT: randomized controlled trial - HR: Hazard ratio - CI: Confidence intervall 	<p>GRADE*/certainty of evidence: LOW (serious imprecision, downgrade by two levels: CI includes benefit and harm, one study only, not a common event)</p> <p>diabetes-related morbidity and health-related quality of life: only reported in a subsample (self reported, postal questionnaire) and did not show substantial difference between screening intervention and control.</p> <p>The included study did not report on adverse events, incidence of type 2 diabetes, HbA1c, and socioeconomic effects.</p> <p>Anmerkung ÄZQ: Ausschlussgründe für Studien, die in diesem Review ausgeschlossen und im AHRQ-Review (2021): Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus, #31133 eingeschlossen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ely Studie (kein RCT) - Auswertungen zu adverse events (Park et al 2008: Intervention not eligible - follow-up shorter than 3 months) - Eborall 2007: Study design not eligible - comparative study embedded in an RCT) <p>*: GRADE-Bewertung durch Autor*innen des Reviews.</p> <p>Risk of bias-Bewertung durch die Review-Autor*innen: selection bias unclear, sonst low</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 21-05276-EF-1. August 2021. 2021	<p>Suchzeitraum: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library and trial registries through September 10, 2019; reference lists of retrieved articles; outside experts; and reviewers, with surveillance of the literature through May 21, 2021.</p> <p>Fragestellung: benefits and harms of (1) screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes (T2DM) and (2) interventions for prediabetes or T2DM that was screen detected or recently diagnosed for populations and settings relevant to primary care in the United States.</p> <p>Key Questions 1. a. Is there direct evidence that screening for T2DM and prediabetes in asymptomatic adults improves health outcomes?</p>	<p>Ergebnisse: Benefits of Screening (KQ 1a. Direct Evidence That Screening for T2DM and Prediabetes in Asymptomatic Adults Improves Health Outcomes?) (This review found no trials that assessed screening for prediabetes or described identifying prediabetes, IGT, or IFG during screening.)</p> <p>2 RCTs (ADDITION-Cambridge and Ely), Anmerkung ÄZQ: Im Cochrane-Review Peer et al. 2020 wurde die Ely-Studie ausgeschlossen, Begründung: kein RCT. Die Studie gibt sich selbst als Kohortenstudie an.</p> <p>- Screening method (Type-2-DM):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ADDITION-Cambridge (n=20 184): invitation of high-risk of DM (based on diabetes risk score), stepwise screening approach starting with result of a random capillary blood glucose. - ELY (n=4 936): screening every 5 years with an OGTT along with screening for CVD risk factors (cholesterol and blood pressure) 	<p>Moderate y-py-n-py-y-y-y-y-n-y-n-y-n*-y</p> <p>Nicht-erfüllte Kriterien: Auswahl Studientypen nicht begründet, Funding der Studien nicht angegeben, Risk of bias in den Metaana-</p>	- Andere Einschlusskriterien als der Cochrane-Review von Peer et al CD005266 (Studiendesign und Studiendauer). Die Ely-Studie wurde als RCT gewertet, Studie gibt sich selbst als

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>(Evidence Synthesis; 207) [cited: 2022-05-13]. https://www.uspreventiveservices-task-force.org/home/getfilebytoken/fsWsshejkRXPN5CWy7CPRM. Laufnummer: #32477</p> <p>(Auflage März 2021: #31133)</p>	<p>b. Does the effectiveness of screening differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>2. a. What are the harms of screening for T2DM and prediabetes in asymptomatic adults? b. Do the harms of screening differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>3. a. Do interventions for screen-detected T2DM and prediabetes provide an incremental benefit in health outcomes when delivered at the time of detection compared with initiating interventions later, after clinical diagnosis? b. Does the effectiveness differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>4. a. Do interventions for screen-detected T2DM and prediabetes improve health outcomes compared with no intervention, usual care, or interventions with different treatment targets? b. Does the effectiveness differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>5. a. Do interventions for recently diagnosed T2DM improve health outcomes compared with no intervention, usual care, or interventions with different treatment targets? b. Does the effectiveness differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>6. What are the harms of interventions for prediabetes, screen-detected T2DM, or recently diagnosed T2DM?</p> <p>7. a. Do interventions for prediabetes delay or prevent progression to T2DM? b. Does the effectiveness differ for subgroups defined by age, sex, race/ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p>	<p>Patients required to be free from known diabetes (not selected based on risk). No protocol for standard interventions for those with screen-detected DM (test results were provided to primary care providers to use as they deemed appropriate).</p> <p>all-cause mortality: (at 10 years of followup) ADDITION-Cambridge (all-cause mortality) HR 1.06 [95% CI, 0.90; 1.25]; Ely study unadjusted HR 0.96 [95% CI 0.77; 1.20], adjusted HR 0.79 [95% CI 0.63; 1.00]),</p> <p>Cardiovascular Events, Quality of life, nephropathy, and Neuropathy: Neither trial found statistically significant differences between groups for these outcomes. Data collection limited, results were imprecise (siehe Seite 21/723).</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW for no benefit for mortality (study quality: 1 good, 1 fair, followup may have been too short; consistency unknown; imprecise, applicability, see review page 87/712), INSUFFICIENT for all other outcomes.</p> <p>Harms of Screening (KQ 2a)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 trials (ADDITION-Cambridge Substudie (15 Praxen), ADDITION-cambridge pilot, Ely trial (siehe Beschreibung des ersten und letzten trials oben) - ADDITION-Cambridge pilot (n=354), RCT of 2 practices (that were not included in the subsequent ADDITION-Cambridge trial), follow-up: 6 weeks <p>no included studies reported on labeling, harms from false-positive results, burden, inconvenience, or unnecessary testing and treatment.</p> <p>The 2 included trials reported no significant differences between groups for anxiety, depression, worry, or self-reported health, but one reported short-term increases in anxiety (at 6 weeks) among persons screened and diagnosed with DM versus those not diagnosed with DM.</p> <p>Pilotstudie (n=354) State-Trait-Anxiety Inventory-Score (STAI) nach 6 Wochen Screening- vs. Kontroll-Gruppe: 37,6 versus 34,1; p=0,015. Die Werte lagen für beide Gruppen unter der Marke für klinische Relevanz.</p> <p>6 Personen mit screening-detektiertem Diabetes STAI Score 46,7 versus 37,0 bei Personen ohne Diabetesdiagnose; p= 0,031.</p>	<p>lysen nicht berücksichtigt, Publication bias nicht erfasst (*reporting bias?)</p> <p>Anmerkung ÄZQ: methodisch hochwertige und ausführliche Übersichtsarbeit. Einzelne Kriterien durch uns teilweise „streng“ bewertet: insgesamt moderate.</p> <p>Kriterium 12 Risk of bias in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, aber nur Studien der Qualität good oder fair eingeschlossen.</p>	<p>Kohortenstudie an. - Für die Key-Question 7 wurde der Cochrane-Review von Hemmingsen et al herangezogen (CD003054), da er höhere Ansprüche an die Studien stellte (RCTs ≥ 2 Jahre).</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>8. After interventions for prediabetes are provided, what is the magnitude of change in health outcomes that results from the reduction in T2DM incidence?</p> <p>9. Do interventions for prediabetes improve other intermediate outcomes (blood pressure, lipid levels, BMI, weight, and calculated 10-year cardiovascular disease risk)?</p> <p>Population/Setting: asymptomatic, nonpregnant adults age 18 years or older conducted in countries categorized as medium or higher on the 2016 Human Development Index were included. KQs 1, 2: Asymptomatic, nonpregnant adults KQs 3, 4: Asymptomatic, nonpregnant adults with screen-detected prediabetes or T2DM KQ 5: Asymptomatic, nonpregnant adults with recently diagnosed T2DM KQ 6: Asymptomatic, nonpregnant adults with screen-detected prediabetes or T2DM; nonpregnant adults with recently diagnosed T2DM KQs 7-9: Asymptomatic, nonpregnant adults with screen-detected prediabetes</p> <p>Intervention (Screening): KQs 1, 2: Screening (targeted or universal) for prediabetes* or diabetes; tests include hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and the oral glucose tolerance test</p> <p>Interventions: All KQs: Behavioral counseling interventions can be provided alone or as part of larger multicomponent intervention on diet and nutrition, physical activity, sedentary behavior, or combination thereof, including but not limited to assessment with feedback, advice, collaborative goal setting, assistance, exercise prescriptions (referral to exercise facility or program), or arranging of further contacts. Interventions may be delivered via face-to-face contact, telephone, print materials, or technology (e.g., computer based, text messages, remote video feed) and can be</p>	<p>Klinisch relevante Unterschiede zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe in Bezug auf Depression, Angst, Sorge, oder selbstberichteter Gesundheit wurden nicht beschrieben</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW for anxiety, depression, worry, or self-reported health (study quality fair; consistency unknown; imprecise; applicability: see review p 87/712). INSUFFICIENT for other outcomes Quality assessment of studies (by review authors) for KQ 1 and 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ely-Study: fair (randomization and allocation concealment unclear, baseline differences between groups) - Simmons 2012 (ADDITION-Cambridge): Good - ADDITION-Cambridge Pilot: fair (Completers analysis; masking and concealment unclear) <p>Key Question 3: Do interventions for screen-detected T2DM and prediabetes provide an incremental benefit in health outcomes when delivered at the time of detection compared with initiating interventions later, after clinical diagnosis?</p> <p>- We found no eligible studies that addressed this question.</p> <p>Benefits of Interventions for T2DM a Prediabetes KQ 4a. Do Interventions for Screen-Detected T2DM and Prediabetes Improve Health Outcomes Compared With No Intervention, Usual Care, or Interventions With Different Treatment Targets?</p> <p>Interventions for screen-detected diabetes: 1 cluster RCT (ADDITION-Europe): intensive multifactorial interventions aimed at controlling glucose, RR; cholesterol) versus routine care (guideline driven) All cause mortality, cardiovascular mortality or cardiovascular event between multifactorial treatment (n=1678) and routine care (n=1377): no statistical significant difference (low strength of evidence) Mean 5,3 year-follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> - All-cause mortality: 6,2% vs. 6,7% (HR 0,91 (95% CI 0,69; 1,21) - Cardiovascular mortality: 1,5% vs. 1,6%, HR 0,88 (95% CI 0,51; 1,51) - First cardiovascular event: 7,2% vs. 8,5%, HR 0,83 (95% CI 0,65; 1,05) <p>10-years follow-up: differences remained non-significant Also no difference between groups in risk of outcomes related to chronic kidney disease, visual impairment, neuropathy.</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>delivered by a number of potential interventionists, including but not limited to clinicians, nurses, exercise specialists, dietitians, nutritionists, and behavioral health specialists.</p> <p>Dietary counseling may involve: Increased consumption of fruits, vegetables, whole grains, fat-free or low-fat dairy, and/or lean proteins Limited consumption of sodium, saturated fat, trans fat, and/or sugar-sweetened food and beverages</p> <p>Physical activity counseling may involve: Aerobic activities that involve repeated use of large muscles, such as walking, cycling, and swimming Resistance training designed to improve physical strength Reduction of sedentary behaviors Optional or access to guided physical activity or exercise classes Limited guided physical activity (i.e., 1 to 2 sessions) or provision of food samples is allowed if intention is to teach or demonstrate healthy lifestyle principles</p> <p>KQs 3-6: Primary care–relevant behavioral counseling or pharmacotherapy interventions for glycemic control or for more intensive risk reduction of atherosclerotic cardiovascular disease, including more intensive blood pressure control, lipid control, or aspirin</p> <p>KQs 7-9: Primary care–relevant behavioral counseling or pharmacotherapy interventions for glycemic control</p> <p>Vergleich: KQs 1, 2: No screening or alternative screening strategies KQ 3: Comparison based on timing; sooner vs. later intervention (i.e., starting intervention upon detection by screening vs. starting later based on clinical diagnosis); clinical diagnosis refers to any approach based on development of symptoms (e.g., polyuria, polydipsia, paresthesia) or monitoring of biomarkers (e.g., increase in hemoglobin A1c above a certain threshold) KQs 4, 5: No intervention, placebo, usual care (can include minimal intervention), different treatment targets (e.g., glucose or blood pressure targets), waitlist, or attention control (for lifestyle interventions) KQ 6: All comparisons eligible for KQs 3-5</p>	<p>- Auswertung von Subgruppen und einzelner Studiocenter siehe Originalpublikation.</p> <p>Anmerkung ÄZQ: Es wird eine intensive mit einer weniger intensiven Therapie verglichen, aber nicht damit, dass der Diabetes nicht entdeckt und dadurch nicht behandelt worden wäre. Vergleich für Fragestellung der NVL zum Screening nicht passend.</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW for no benefit (study quality fair, followup may have been to short; consistency unknown; imprecise; applicability see review p. 88/712)</p> <p>Interventions for people with prediabetes: Studies reporting on mortality and/or CVD: 16 followup duration of 6 years or less: 14 studies reported on all-cause mortality: - 7 studies compared a lifestyle intervention to usual care: no difference between groups (2 reported no deaths, 4 reported 2 or fewer deaths per arm, and 1 reported 0.10 to 0.20 deaths per 100 person-years across groups), - 7 studies assessing pharmacological interventions: no differences between groups. - weitere Ausführungen zu Studien mit pharmakologischer Intervention nicht ex-trahiert.</p> <p>studies over longer duration: 2 studies The Finnish DPS (n=505): - all-cause mortality (2.2 vs. 3.8 deaths per 1,000 person years; HR, 0.57 [95% CI, 0.21 to 1.58]) - composite CVD events (incident fatal and nonfatal acute coronary events, coronary heart disease, stroke, and hypertensive disease): 22.9 vs. 22.0 events per 1000 person years; HR, 1.04 [95% CI, 0.72 to 1.51] over 10 years of followup.</p> <p>Da Qing study: 20 years postrandomization (combined intervention group) - all-cause mortality: 25.0% vs. 29.3%; HR, 0.96 [95% CI, 0.65 to 1.41]) - CVD-related mortality: 12% vs. 17%; HR, 0.83 [95% CI, 0.48 to 1.40]) 23 years postrandomization: - all-cause mortality: 28.1% vs. 38.4%; HR, 0.71 [95% CI, 0.51 to 0.99]) - CVD-related mortality: 11.9% vs. 19.6%; HR, 0.59 [95% CI, 0.36 to 0.96]). 30 years postrandomization:</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>KQs 7-9: Sooner vs. later intervention, no intervention, placebo, usual care, waitlist, or attention control (for lifestyle interventions)</p> <p>Endpunkte: KQs 1, 3-5, 8: Mortality, cardiovascular morbidity (including myocardial infarction, stroke, congestive heart failure), chronic kidney disease, amputation, skin ulcers, visual impairment (including blindness), periodontitis (including tooth loss), moderate to severe neuropathy, and quality of life KQ 2: Labeling, anxiety, harms from false-positive results, burden, inconvenience, depression, and unnecessary testing and treatment KQ 6: Serious side effects from treatment, including mortality, myocardial infarction, stroke, cancer, and hypoglycemic events requiring medical attention, burden and inconvenience KQ 7: Development of type 2 diabetes KQ 9: Blood pressure; total, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein cholesterol; BMI, weight; calculated 10-year cardiovascular disease risk</p> <p>Ausschluss: KQs 1, 3-5, 7-9: Studies with less than 6 months of followup</p> <p>Studien: English-language studies, controlled clinical trials. All KQs: Controlled clinical trials KQs 2, 6: Controlled prospective cohort studies and case-control studies are also eligible KQ 8: Controlled prospective cohort studies are also eligible</p> <p>This review also looked for evidence related to five contextual questions (CQs) that focused on</p> <ul style="list-style-type: none"> - risk assessment tools, - agreement among screening tests, - screening tests' prediction of future adverse health outcomes, - yield of rescreening at different intervals in adults with an initial normal screening test, 	<p>- all-cause mortality: 45.7% vs. 56.3% [HR, 0.74 (95% CI, 0.61 to 0.89)] - CVD-related mortality: 29.6% vs. 22.0% [HR, 0.67 (95% CI, 0.48 to 0.94)]. Strength of evidence (review authors): LOW for long-term mortality benefit after 20 years (study quality fair; reasonably consistent for CVD events, mortality, and QOL; consistency unknown for aggregate microvascular outcome (single study)); imprecise; followup too short in most studies; applicability see review p. 89/712)</p> <p>Key Question 5a. Do interventions for recently diagnosed T2DM improve health outcomes compared with no intervention, usual care, or interventions with different treatment targets? Key Question 5b. Does the effectiveness differ for subgroups defined by age, sex, race and ethnicity, socioeconomic status, or BMI?</p> <p>- 5 RCTs included (3 related to UKPDS), n=5 138 intensive glucose control (with sulfonylureas or insulin) vs. conventional care: All-cause mortality, diabetes-related mortality, and cardiovascular outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - at 10 years' or shorter follow-up: Moderate strength of evidence from the 5 RCTs found no statistically significant difference - longer-term follow-up (20 years after randomization, 10 years post trial assessment): all-cause mortality (RR, 0.87 [95% CI, 0.79 to 0.96]), diabetes-related mortality (RR, 0.83 [95% CI, 0.73 to 0.96]), myocardial infarction (RR, 0.85 [95% CI, 0.74 to 0.97]) (Figure 3; eResults in the Supplement). - For overweight people, intensive glucose control with metformin decreased the risk for all-cause mortality (RR, 0.64 [95% CI, 0.45 to 0.91]), diabetes-related mortality [RR, 0.58 [95% CI, 0.37 to 0.91]] and myocardial infarction (RR, 0.61 [95% CI, 0.41 to 0.89]) at 10-years followup, and benefits were maintained longer term. - Tighter control of blood pressure compared with less tight control (<150/85 vs <180/105mmHG) resulted in reduced risk of diabetes related mortality and stroke after 9 years of follow-up <p>Strength of evidence (review authors): Moderate for improved long-term health outcomes (study quality good; Consistency unknown; precise for mortality and CVD outcomes; imprecise for other outcomes, duration of diabetes at baseline was NR in the UKPDS)</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>and recently published modeling studies that assess screening (vs. no screening) and examine health outcomes.</p> <p>This review also included nine supplemental questions that were added during the USPSTF deliberation process. The supplemental questions focused on the</p> <ul style="list-style-type: none"> - use of metformin for prediabetes, - the natural history of prediabetes, - overdiagnosis and overtreatment, - disutilities, - patient-reported health status measures, uptake, and adherence. <p>Literature addressing the supplemental questions is summarized in Appendix B.</p> <p>Qualitätsbeurteilung der Studien: We assessed the quality of studies as good, fair, or poor, using predefined criteria developed by the USPSTF and adapted for this topic.</p> <p>Beurteilung Strength of Evidence: The overall strength of the evidence for each KQ was assessed as high, moderate, low, or insufficient based on the overall quality of the studies, consistency of results between studies, precision of findings, risk of reporting bias, and limitations of the body of evidence, using methods developed for the USPSTF (and the EPC program).</p>	<p>KQ 6. What Are the Harms of Interventions for Prediabetes, Screen-Detected T2DM, or Recently Diagnosed T2DM?</p> <p>Harms of Interventions for Prediabetes 21 trials (8 assessing a lifestyle intervention and 13 assessing a pharmacologic intervention).</p> <p>Lifestyle interventions: 4 studies reported on musculoskeletal-related adverse events: - 1 trial: no significant difference between groups for rates of joint sprains/strains or muscle or joint aches (1 year), - 1 trial: few cases of musculoskeletal problems (<1% per group, 6 vs. 3 cases in intervention vs. control group, respectively), - 1 trial (the DPP) musculoskeletal symptoms 24.1 vs. 21.1 events per 100 person-years; p<0.017). - DPPOS: rates of sprains or fractures needing medical attention were similar across groups at 15 years postrandomization (ranging from 3.7 to 4.3 events per 100 person-years).</p> <p>Medications: no increased risk of hypoglycemic events vs. placebo in 5 trials assessing 5 different medications (liraglutide, sitagliptin, metformin, nateglinide, and rosiglitazone+ metformin). Six pharmacologic trials found higher rates of GI adverse events vs. controls: metformin (k=3), and acarbose (k=2), and liraglutide (k=1).</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW (study quality fair; Lifestyle interventions: inconsistent, imprecise; Pharmacologic interventions: reasonably consistent; imprecise; spares reporting of harms)</p> <p>Harms of Interventions for Diabetes 4 RCTs; 5 402 participants Overall, sparsely reported, rare, and (when reported) not significantly different between groups. UKPDS reported major hypoglycemic events in 1%-1.8% of participants receiving sulfonylureas or insulin (vs. 0.7% in the conventional care group)</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW (study quality fair; unknown consistency; imprecise; included studies all assessed different interventions; reporting bias not detected)</p> <p>KQ 7. Do Interventions for Prediabetes Delay or Prevent Progression to T2DM?</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>lifestyle interventions: 23 RCTs, n=12 915</p> <ul style="list-style-type: none"> - most trials assessed high-contact lifestyle interventions - 18 of the 23 trial: lifestyle interventions focused on both diet/nutrition and physical activity. - BMI lag in 13 der Studien (n=5 503) bei ≥ 30 kg/m². <p>incidence of diabetes: pooled RR, 0.78 [95% CI, 0.69 to 0.88], 23 trials; 12,915 participants, I²=47%), overall strength of evidence: high Followup <1 year: Pooled RRs 0.63 (95% CI, 0.50 to 0.81), followup 1 to 2 years: pooled RR 0.58 (95% CI, 0.41 to 0.82), followup > 2 Jahre: pooled RR 0.81 (95% CI, 0.73 to 0.89) Pharmacologic: 15 RCTs, n=24 295 Reduction in Diabetes: Metformin: pooled RR 0.73 [0.64, 0.83], TZDs pooled RR 0.50 [0.28, 0.92], AGIs pooled RR 0.64 [0.43, 0.96].</p> <p>Strength of evidence (review authors): HIGH for lifestyle interventions and metformin (for benefit), LOW for other medications (for benefit) (Study quality: 6 good, 30 fair; Reasonably consistent (except for TZDs and AGIs); precise for lifestyle interventions and metformin, imprecise for TZDs and AGIs; heterogeneity in approaches to define prediabetes, higher dropout or non-adherence for alpha glucosidase inhibitors)</p> <p>KQ 8. After Interventions for Prediabetes Are Provided, What Is the Magnitude of Change in Health Outcomes That Results From the Reduction in T2DM Incidence? 8 trials, n=23 489</p> <ul style="list-style-type: none"> - most studies had insufficient followup duration to assess long-term health outcomes. - 2 trials had >5 years followup, and 1 trial (Da Qing, >10y followup) reported a decrease in diabetes incidence. <p>Da Qing: absolute decrease in diabetes incidence 24% over 6 years (43.6% vs. 67.7% of participants after a 6-year lifestyle intervention vs. control), 10 % fewer deaths (46% vs. 56%) and 8 % fewer cardiovascular deaths (22% vs. 30%) over 30 years.</p> <p>Strength of evidence (review authors): LOW (study quality fair; consistency unknown (single study with adequate long-term followup); imprecise; Most trials</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>had insufficient followup to assess long-term health outcomes; at least medium risk of bias in the Da Qing trial (e.g., for unclear methods of randomization and allocation concealment and baseline differences between groups in smoking status); and relatively few participants)</p> <p>Contextual Question 3: “Which of these screening tests (HbA1c, fasting plasma glucose, and 2-hour glucose tolerance test) best predicts future adverse health outcomes associated with type 2 diabetes?”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overall no clear evidence that either HbA1c, OGTT, or FPG is better at predicting health outcomes. When considering the evidence on the value of the tests, four previous reviews (ADA, WHO, Canadian Task Force for Preventive Medicine, and U.K. National Screening Committee)50-54 all concluded that all three tests were appropriate for diagnosing diabetes. 		

6.1.3 Interventionen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Hemmingsen B, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2017; 12:CD003054. DOI: 10.1002/14651858.CD003054.pub4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29205264.</p> <p>Laufnummer: #31306</p>	<p>Suchzeitraum: Januar 2017 (MEDLINE September 2017)</p> <p>Fragestellung: effects of diet, physical activity or both on the prevention or delay of T2DM and its associated complications in people at increased risk of developing T2DM.</p> <p>Population/Setting: Nondiabetic individuals at increased risk of developing T2DM, that is, diagnosed with intermediate hyperglycaemia or 'prediabetes'. (diagnosis had to be established using the standard criteria valid at time of trial commencing (for example ADA 1997; ADA 2010; NDDG 1979; WHO 1999).</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diet • Physical activity • Diet plus physical activity 	<p>12 RCTs, n=5238 (one trial 41 % of all participants), duration of interventions varied from 2-6 years.</p> <p>Diet + physical activity versus standard or no treatment (11 trials)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 trials included participants with IGT; 1 trial participants with IGT, IFG or both; 1 trial: people with fasting glucose levels between 5.3 to 6.9 mmol/L <p>- Mortality: 12/2 049 vs 10/2 050, RR 1,12 (95% CI 0,50; 2,50; 95% prediction interval 0,44; 2,88); n=4099, 10 trials, Follow-up: up to 6 years (mean duration 3.6years), very low quality evidence (GRADE*), risk of bias including possible publication and other bias, inconsistency and imprecision</p> <p>- Diabetes incidence: 315/2 122 diet + physical activity participants (14.8%) vs. 614/2 389 comparator participants (25.7%), RR 0.57 (95% CI 0.50; 0.64; 95% prediction interval 0.50 to 0.65); n=4511, 11 trials; moderate-quality evidence (GRADE*), bias: early termination of three trials due to benefit providing the majority of data). The definition of T2DM incidence varied among the included trials.</p> <p>- Serious adverse events:</p>	<p>High</p> <p>y-y-n-y-y-y- y-y-y-y-y-y- y-y-y-y</p>	

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Standard treatment No intervention <p>Comparison of interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> Diet versus physical activity <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> All-cause mortality Incidence of T2DM Serious adverse events <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular mortality Non-fatal myocardial infarction Non-fatal stroke Amputation of lower extremity Blindness or severe vision loss End-stage renal disease Non-serious adverse events Hypoglycaemia Health-related quality of life Time to progression to T2DM Measures of blood glucose control Socioeconomic effects <p>Ausschluss: Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> intervention or comparator group comprised administration of any pharmacological agent. People diagnosed with 'metabolic syndrome' applying diet advice through single-food or supplement dietary changes (e.g. zinc supplement). identical diet or physical activity interventions, or both, applied with different approaches <p>Studies: RCT, duration ≥2 Jahre</p>	<p>2 trials (n=250): 1 trial: no adverse events. In the other trial 1/51 diet plus physical activity participants compared with 0/51 comparator participants experienced a serious adverse event (low-quality evidence (GRADE*), reporting bias and imprecision).</p> <p>- Cardiovascular mortality:</p> <p>2/1000 vs. 2/1000 (1 to 9), RR 0,94 (0,24; 3,65), 4/1626 diet plus physical activity participants and 4/1637 comparator participants, (the RR ranged between 0.94 and 3.16); n=3263, 7 trials, follow-up up to 6 years (mean duration 3.1 years); very low-quality evidence (GRADE*), risk of bias including possible publication and other bias, inconsistency and imprecision).</p> <p>Only 1 trial reported that no non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke had occurred (low-quality evidence (GRADE*), serious imprecision (very sparse data)). 2 trials reported that none of the participants had experienced hypoglycaemia. One trial investigated health-related quality of life in 2144 participants and noted that a minimal important difference between intervention groups was not reached (very low-quality evidence (GRADE*), serious risk of bias (performance bias, detection bias, other bias) and imprecision). There were no data on blindness or end-stage renal disease.</p> <p>Studienergebnisse aus der Nachbeobachtungszeit:</p> <p>2 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 trial (DPS 2001), median followup 10,6 years (6,6 years after intervention had stopped): Mortality: 6/257 diet plus physical activity group vs. 10/248 control arm, HR 0.57 (95% CI 0.21 to 1.58) (unknown adjusting). 1 trial (Da Qing 1997), combining diet only, physical activity only and diet plus physical activity in one group; Mortality after 20 years (14 years after intervention): HR (adjusted for age and clustering) 0.96 (95% CI 0.65 to 1.41), Mortality 23 years of followup (i.e. 17 years after the intervention had stopped); 121/430 (28,1%) (combined diet only, physical activity only and diet plus physical activity) (after cluster-adjustment: 69/246) versus 53/138 (38,4%) after cluster-adjustment 30/79) in the former control group died, HR (adjusted for cluster-randomisation) of 0.71 (95% CI 0.5 to 0.99; P = 0.049). <p>Kardiovaskuläre Mortalität: 11,9% vs. 19,6%; HR 0,59 (95% KI 0,36; 0,96)</p> <p>Qualität der Evidenz (Mortalität nach >20 Jahren): very low (NVL Leitliniengruppe), Herabstufung durch RoB, nur eine Studie, Indirektheit)</p> <p><u>Diet-only intervention compared with a physical-activity intervention or standard treatment:</u></p> <p>1 trial, n=530, participants had IGT, follow up 6 years</p> <p><u>Diet versus physical activity</u></p> <p>- Mortality:</p> <p>3/130 diet group vs. 0/141 physical activity group, (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p>		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Bewertung: standard Cochrane methodology for data collection and analysis. We assessed the overall quality of the evidence using GRADE.</p>	<p>- Cardiovascular mortality: None of the participants died because of cardiovascular disease (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>- Diabetes incidence: 57/130 diet participants (43.8%) vs. 58/141 physical activity participants (41.1%) (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>No (serious) adverse events were recorded (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>There were no data on non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, blindness, end-stage renal disease, health-related quality of life or socioeconomic effects.</p> <p><u>Diet versus standard treatment</u></p> <p>- Mortality 3/130 diet only vs. 3/133 standard treatment group (when adjusting for cluster design: 2/74 versus 2/76).</p> <p>- Cardiovascular mortality None of the participants died because of cardiovascular disease.</p> <p>- Diabetes incidence 57/130 diet only vs. 90/133 standard treatment group during the intervention period (when adjusting for cluster design: 33/74 versus 51/76). cumulative incidence of T2DM at 6 years: 43.8% (95% CI 35.3 to 52.3) diet only group vs. 67.7% (95% CI 59.8 to 75.2) standard treatment group (not adjusted for clustering).</p> <p>- incidence rate of T2DM (defined according to WHO 1985) 10.0/100 person years (95% CI 7.5; 12.5) diet only vs. 15.7/100 person years (95% CI 12.7; 18.7) standard treatment group (not adjusted for clustering).</p> <p>- incidence rate according to FPG 7.8 mmol/L or higher: 3.7/100 person years (95% CI 2.1 to 5.3) diet only group vs. 9.6/100 person years (95% CI 7.2 to 12.0) standard treatment group (not adjusted for clustering).</p> <p>Afer 20 years of follow-up (i.e. 14 years after intervention had stopped) the HR (adjusted for age and clustering) for the diet only group versus standard treatment group was 0.58 (95% CI 0.38 to 0.89).</p> <p><u>Physical activity vs. standard treatment</u></p>		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>- 2 trials, n=397, follow up 3 and 6 years. 1 trial included participants with IGT, 1 included participants with IGT, IFG or both.</p> <p>- Mortality: 1 trial: 0/141 physical activity participants vs. 3/133 control participants died. 1 trial 3/84 physical activity participants vs. 1/39 control participants died (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>- Cardiovascular mortality: 0/274 participants died - very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)). Non-fatal myocardial infarction or stroke were rarely observed in the one trial randomising 123 participants (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>- Diabetes incidence: 1 trial: 58/141 physical activity participants (41.1%) vs. 90/133 controls (67.7%). 1 trial 10/84 physical activity participants (11.9%) versus 7/39 controls (18%) (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)).</p> <p>- Serious adverse events: - 1 trial noted no events, 1 trial described events in 3/66 physical activity participants vs. 1/39 control participants - very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)). One trial reported that none of the participants in the trial experienced hypoglycaemia.</p> <p>- health-related quality of life: 1 trial, 123 participants: no substantial differences between intervention groups (very low-quality evidence (GRADE*), risk of reporting and other bias and serious imprecision (very sparse data)). There were no data on blindness or socioeconomic effects.</p> <p>GRADE*: Bewertung durch die Autoren des Reviews</p>		
Type 2 diabetes: prevention in people at high risk, NICE PH 38, 2012, last updated 2018, Evidence review: https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/evidence	<p>Suchzeitraum: 08/2016</p> <p>Fragestellung: What is the effectiveness of providing intensive face to face lifestyle-change programs, digitally delivered lifestyle-change programmes or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with fasting plasma glucose concentrations of 5.5 – 6.9 mmol/L or HbA1c of 42 – 47 mmol/L (6.0% to 6.4%)?</p> <p>Population/Setting: Adults aged 18 years and over with fasting plasma glucose in the range 5.5 – 6.9 mmol/L or HbA1c in the range 42 – 47 mmol/mol (6.0% – 6.4 %) or a history of gestational diabetes</p> <p>Intervention:</p>		Nicht durchgeführt, siehe Kommentar	Ähnliche Fragestellung wurde von dem AHRQ-Report (#31133) und dem Cochrane-Review (#31306)

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
dence/evidence-reviews-pdf-4600705357	<ul style="list-style-type: none"> Intensive lifestyle change programme Digitally delivered lifestyle change programme Metformin <p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Any of the interventions described above No treatment, usual care, placebo <p>Endpunkte:</p> <p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression to type 2 diabetes Change in weight from baseline Change in HbA1c levels from baseline Change in Fasting plasma glucose from baseline Adverse events and side effects (limited to gastrointestinal intolerance) Systolic blood pressure Total cholesterol <p>Studien:</p> <p>Systematic reviews of RCTs RCTs Studies must have a minimum follow up period of 12 months</p>			<p>bearbeitet. Hier nur intermediäre Endpunkte betrachtet, daher nicht weiter extrahiert und bewertet.</p> <p>- Der AHRQ-Report hatte zudem noch einen aktuelleren Suchzeitraum</p>

6.2 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes und themenverwandte AWMF-Leitlinien

NVL/AWMF-Leitlinie	Kommentar
Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. [2]	NVL Therapie Typ-2-Diabetes (2014)
Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. [9]	NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage (2021)
Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen - Langfassung, 1. Auflage. Version 2.8. [10]	NVL Fußkomplikationen (2006)
Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage, Version 6. [11]	NVL Nierenerkrankungen (2010)
Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. [12]	NVL Neuropathie (2011)
Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. [6]	NVL Netzhautkomplikationen (2015)
S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. Registernummer 057-013, 2. Auflage, Version 2018-08. [13] Therapie des Typ-1-Diabetes – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer. 057-013; 2. Auflage). In: Diabetologie 15 (1 Suppl), S40-S50. DOI: 10.1055/a-1193-3724. [14]	AWMF-S3-LL, Typ-1-Diabetes

NVL/AWMF-Leitlinie	Kommentar
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. Registernummer 057-013, 2. Auflage, Version 20180713. Online verfügbar unter http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf , zuletzt geprüft am 27.07.2020. Laufnummer: #30469	S2k-LL, Diabetes mellitus im Alter
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000491. http://doi.org/10.6101/AZQ/000491 . Laufnummer: 32809	NVL chronische KHK, 2022
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2021-09-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000482. http://doi.org/10.6101/AZQ/000482 . Laufnummer: #31656	NVL chronische Herzinsuffizienz, 2019
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie - Langfassung [in Erstellung]. 2023. Laufnummer: 33448	NVL Hypertonie, 2023 [in Erstellung]

6.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

6.3.1 Interventionen für Menschen mit Laborwerten im Bereich des erhöhten Risikos

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of bias	Kommentar
Sampson M, Clark A, Bachmann M, et al. Lifestyle Intervention With or Without Lay Volunteers to Prevent Type 2 Diabetes in People With Impaired Fasting Glucose and/or Nondiabetic Hyperglycemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181(2):168–78. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5938. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33136119 .	Objective: determine whether a group-based lifestyle intervention (± trained volunteers with T2DM) reduced risk of progression to T2DM in populations with a high-risk glycemic category. Studiendesign: RCT (Norfolk Diabetes Prevention Study), 3-arm group based, 46month follow-up (08/2011-01/2019) Population: ≥40y, ≥ 1 risk factor with: - nondiabetic hyperglycaemia: HbA1c 6,0 - <6,5% with fasting plasma glucose level 100- <110mg/dL; or - Impaired fasting glucose (IFG): Fasting plasma Glucose 110-125mg/dL. - randomized only those with paired abnormal baseline data at lower risk of regression to normal glycemic status. Ausschluss: lower-risk participants with an NDH-range (nondiabetic hyperglycaemia) HbA1c level and a normal FPG level of less than 100 mg/dL.	Identified 141 973 people at increased risk of T2DM, screened 12778 (9%). 1 028 participants randomized/Baseline-Data: - INT: 424 [41.2%] [166 women (39.2%)]; - INT-DPM: 426 [41.4%] [147 women (34.5%)]; - CON: 178 [17.3%] [70 women (39.3%)]) - mean (SD) age 65.3 (10.0) years, mean (SD) body mass index 31.2 (5) (kg/m2), - mean (SD) follow-up overall 24.7 (13.4) months. - mean follow-up (SD) by group: CON: 727 (383) days, INT: 744 (415) days, INT-DPM: 746 (402) days. Attrition: - Between 75% and 78% were followed for at least 12months (CON, n = 135; INT, n = 304; INT-DPM, n = 305) - Available date at 24 months: CON: 75/178 (42,13%), INT: 186/424 (43,87%), INT-DPM 192/426 (45,07%). Progression to Type-2DM: 156 participants CON: 39/171 (22.8%), estimated adjusted annual incidence 11,0% INT: 55/403 (13.7%), estimated adjusted annual incidence 6,4%	Selection bias: Generierung der Randomisierungssequenz: niedrig Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung: unklar Performance bias: hohes Risiko (unblinded trial) Detection bias: unklar (objektive Endpunkte, Laborwerte) Attrition bias: hohe Attrition rate, aber relativ gleichmäßig verteilt, unklares Risiko Reporting bias: gering	- high attrition rate

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of bias	Kommentar
<p>Laufnummer: #32544</p>	<p>Recruitment: identification through GP database (age ≥40y, BMI ≥30kg/m²), NHS screening initiatives, media campaigns, self referral, pharmacy checks</p> <p>Screening: FPG and HbA1c</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - INT: group delivered theory based lifestyle intervention (6 core and 15 maintenance sessions), focuses on changing diet and physical activity <p>INT-DPM: INT with support from diabetes prevention mentors, trained volunteers with T2DM</p> <p>Control: usual care (CON)</p> <p>Outcome: Type-2-Incidence, HbA1c and fasting glucose-based definitions of diabetes</p> <p>Abkürzungen: GP: general practitioner, NHS: national health system, INT: Intervention, CON: Control</p>	<p>INT-DMP: 62/414 (15.0%), estimated adjusted for follow-up annual incidence, 7,1%</p> <p>INT-DMP vs. INT: odds ratio [OR], 1.14; 95% CI, 0.77-1.7; P = .51), INT vs. CON: OR, 0.54; 95% CI, 0.34-0.85; P = 0.01; INT-DPM vs. CON: OR, 0.61; 95% CI, 0.39-0.96; P = 0.033; Combined interventions vs. CON: OR, 0.57; 95% CI, 0.38-0.87; P = 0.01).</p> <p>effect size similar in all glycemic, age, and social deprivation groups. At 12 months, combined intervention group showed significantly lower</p> <ul style="list-style-type: none"> - baseline-adjusted weight (-1.76 kg ; 95% CI, -2.55 to -0.97; P = .01), - waist circumference (-2.48 cm, 95% CI, -3.67 to -1.29 ; P = .01), - BMI (-0.59; 95% CI, -0.86 to -0.31; P = .01), - greater physical activity (metabolic equivalent of task minutes per week; P = .01) compared with vcontrols <p>Conclusion: people with a current high-risk intermediate glycemic category of IFG and/or NDH were 40% to 47% less likely to develop type 2 diabetes in the intervention groups compared with controls over an average 24 months.</p>	<p>Other bias: Art der Rekrutierung (Übertragbarkeit auf Gesamtbevölkerung, Motivation der Studienteilnehmenden wahrscheinlich höher)</p>	

6.3.2 Testgüte diagnostischer Tests

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Kaur, Gunjeet; Lakshmi, P. V. M.; Rastogi, Ashu; Bhansali, Anil; Jain, Sanjay; Tee-rattananon, Yot et al. (2020): Diagnostic accuracy of tests for type 2 diabetes and prediabetes. A systematic review and meta-analysis. In: PLoS One. 15 (11), e0242415. DOI: 10.1371/journal.pone.0242415. #31086</p>	<p>Objective: diagnostic accuracy (sensitivity and specificity) of screening tests for early detection of T2DM and prediabetes in previously undiagnosed adults.</p> <p>Zeitpunkt der Suche: 03/2020</p> <p>Population: adults ≥18 years, recruited from community setting, without previous history of T2DM.</p> <p>Index-Tests: (venous or capillary sample)</p> <ul style="list-style-type: none"> - random blood/plasma glucose, - fasting blood/plasma glucose, - HbA1c - post prandial glucose <p>Reference test: 75-gram oGTT (or 2-hour post load glucose), (venous samples)</p>	<p>Body of evidence: 37 articles included (diabetes: n=107.534, 25 studies; prediabetes and diabetes: n=39.846, 11 studies; prediabetes alone: n=667, 1 study)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 21 studies assessed HbA1c test (12 for diabetes alone; 8 for diabetes and prediabetes; 1 for prediabetes alone); - 9 studies assessed FPG primarily for diabetes; - 4 studies assessed both HbA1c and FPG (3 for diabetes alone; 1 for diabetes and prediabetes), - 2 studies assessed fasting capillary glucose - 1 study assessed random capillary blood glucose. <p>For diagnosing diabetes/prediabetes: 44% (n=16) used WHO guidelines, 42% (n=15) used ADA guidelines, 14% (n=5) using both.</p> <p>Metaanalyses: pooled sensitivity, specificity, positive (LR+) and negative likelihood ratio (LR-) for diagnosing diabetes:</p> <p>HbA1c (6.5%; venous sample; n = 17 studies, number of cases /participants: 5 132/64 928) Sensitivity: 50% (95% CI: 42–59%), Specificity: 97% (95% CI: 95–98), LR+: 18.3 (95% CI: 11– 30)</p>	<p>Critically low y-py-y-py-y-n-n-py-n-y-n-y-n-y Studiencharakteristika nicht ausreichend beschrieben, ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt, Funding in den Studien nicht berichtet, Publikation-Bias nicht berichtet, PICO-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe Berichtsqualität des Reviews; aber erlaubt einen Überblick über die Schwankungsbreite der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen diagnostischen Kriterien beim Vergleich zum oGTT. - Einsatz der diagnostischen Tests laut Review im Screening und nicht in der Diagnostik bei Menschen mit Ri-

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Diagnosis of diabetes or prediabetes: World Health Organization (WHO) or American Diabetes Association (ADA) or both criteria</p> <p>Einschlusskriterien: - Published studies</p> <p>Ausschlusskriterien: - opinion-piece, editorial, studies conducted in children, adolescents or pregnant women with T2DM, T1DM or in animals, Case control studies</p> <p>Qualitätsbeurteilung der Studien: QUADAS-2 GRADE-Bewertung (für Beurteilung eines passenden HbA1c-Grenzwertes)</p> <p>Abkürzungen: LR+: positive likelihood ratio LR-: negative Likelihood ratio</p>	<p>LR-: 0.51 (95% CI: 0.432–0.605).</p> <p>- Evidenzbewertung in Anlehnung an GRADE (NVL-LL-Gruppe, siehe unten): Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig</p> <p>(Summary estimates for HbA1c 6,5% (studies using HbA1c against OGTT and with WHO criteria) for diagnosis diabetes (supplementary material): Sensitivity: 52% (95% CI: 39,8–63,9%), Specificity: 98,3% (95% CI: 96,9–99%), LR+: 29,85 (95% CI: 16,59– 53,78) LR-: 0.531 (95% CI: 0.379–0.630).)</p> <p>optimal cut-off for diagnosing diabetes in previously undiagnosed adults with HbA1c was estimated 6.03% with pooled sensitivity of 74% (95% CI: 68–79%) and specificity of 87.2% (95% CI: 82–91%); GRADE*: moderate (downgraded by one level: risk of bias in patient selection).</p> <p>- for HbA1c 6,5% sensitivity ranged from 24% to 78% and specificity from 79% to 100% for diagnosis of diabetes. - median prevalence (with interquartile range) from included studies HbA1c (n=21) 9,38% (IQR: 6,77; 11,07).</p> <p>Fasting Plasma Glucose (126mg/dL, n=10 studies, number of cases/participants 3 438/45 917): Sensitivity: 59,4% (95% CI 46,6; 71%) Specificity: 98,8% (95% CI 96,5; 99,6%) LR+:47,825 (95% CI 19,10; 119,73) LR-: 0,411 (95% CI 0,305; 0,555)</p> <p>For FPG 126mg/dL: Variation in sensitivity from 40% to 94% and specificity from 83% to 100%</p> <p>- Evidenzbewertung in Anlehnung an GRADE (NVL-LL-Gruppe, siehe unten): Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig</p> <p>optimal cut-off for Fasting Plasma Glucose (FPG) was estimated as 104 mg/dL with a sensitivity of 82.3% (95% CI: 74.6–88.1%) and specificity of 89.4% (95% CI: 85.2–92.5%). Keine GRADE-Bewertung durch die Review-Autoren.</p> <p>Quality assessment der Studien durch die Review-Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies that employed HbA1c by blood sample/venous Hauptsächlich low risk of bias, teilweise unclear risk of bias: 14/23 bei Patient selection (Prime cause: inadequate information on sampling methods (consecutive/random), 1/23 Index Test HbA1c, 1/23 reference standard, 5/23 Flow and timing. Applicability concerns: jeweils 1/23 bei patient selection and index test, ansonsten low risk of bias. - Studies with FPG as index test (n=13): Patientselection: 9/13 unclear risk, ansonsten low risk, Index test 6/13 unclear risk, ansonsten low risk, reference standard 3/13, andsonsten low risk, Flow and timing 2/13 unclear, ansonsten low risk., No applicability concerns. <p>Evidenzbewertung in Anlehnung an GRADE (NVL-LL-Gruppe): GRADE-Approach appropriate accuracy studies start as high quality of evidence</p>	<p>Heterogenitäten nicht ausreichend diskutiert</p> <p>Kriterien für Suche, Selektion und Extraktion aber erfüllt. Ausführliche Suche unter anderem in 7 Datenbanken.</p>	<p>siko für einen Diabetes. Bei Betrachtung der Einzelstudien wird deutlich, dass in einigen Studien die Diagnostik an das Vorhandensein von Risikofaktoren für Diabetes gebunden war (z. B. Aekplakorn et al., 2015).</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<ul style="list-style-type: none"> - Risk of bias: Herabstufung (-1): Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Wird in der Gruppe kontrovers diskutiert; Lack of details on sampling (random/consecutive) of participants in many included studies leading to unclear risk in patient selection in QUADAS-2 - Indirectness: Herabstufung (-1) important differences in populations studied to those whom the recommendation is for (mixed ethnicities, no subgroup analyses), absence of direct evidence about impact on patient-important outcomes - Inconsistency: Herabstufung -1 (Heterogenität der Studien) - Imprecise evidence: Herabstufung -1 (Breite Konfidenzintervalle) - Publication bias: nicht berichtet, es ergibt sich kein Hinweis <p>Aussagesicherheit der Evidenz: Sehr niedrig</p> <p>Conclusion (Autor*innen des Reviews): Our findings suggest that at present recommended threshold of 6.5%, HbA1c is more specific and less sensitive in diagnosing the newly detected diabetes in undiagnosed population from community settings. Lowering of thresholds for HbA1c and FPG to 6.03% and 104 mg/ dL for early detection in previously undiagnosed persons for screening purposes may be considered. *: graded bei authors of the Review.</p>		

Zitat	Kommentar
<p>Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Diabetologia 1999; 42(6):647–54. DOI: 10.1007/s001250051211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10382583. Laufnummer: 32751</p>	<p>Selektiv eingebracht von der DDG</p>
<p>Shahim B, Bacquer D de, Backer G de, et al. The Prognostic Value of Fasting Plasma Glucose, Two-Hour Postload Glucose, and HbA1c in Patients With Coronary Artery Disease: A Report From EUROASPIRE IV: A Survey From the European Society of Cardiology. Diabetes Care 2017; 40(9):1233–40. DOI: 10.2337/dc17-0245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637653. Laufnummer: 32750</p> <p>Aus dem Abstract: OBJECTIVE: Three tests are recommended for identifying dysglycemia: fasting glucose (FPG), 2-h postload glucose (2h-PG) from an oral glucose tolerance test (OGTT), and glycated hemoglobin A1c (HbA1c). This study explored the prognostic value of these screening tests in patients with coronary artery disease (CAD). RESEARCH DESIGN AND METHODS: FPG, 2h-PG, and HbA1c were used to screen 4,004 CAD patients without a history of diabetes (age 18–80 years) for dysglycemia. The prognostic value of these tests was studied after 2 years of follow-up. The primary end point included cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure and a secondary end point of incident diabetes. RESULTS: Complete information including all three glycemic parameters was available in 3,775 patients (94.3%), of whom 246 (6.5%) experienced the primary end point. Neither FPG nor HbA1c predicted the primary outcome, whereas the 2h-PG, dichotomized as <7.8 vs. ≥7.8 mmol/L, was a significant predictor (hazard ratio 1.38, 95% CI 1.07– 1.78; P = 0.01). During follow-up, diabetes developed in 78 of the 2,609 patients (3.0%) without diabetes at baseline. An FPG between 6.1 and 6.9 mmol/L did not predict incident diabetes, whereas HbA1c 5.7–6.5% and 2h-PG 7.8–11.0mmol/L were both significant independent predictors.</p>	<p>Selektiv eingebracht von der DDG</p> <p>- Personen mit coronary artery disease</p>

Zitat	Kommentar
<p>CONCLUSIONS: The 2h-PG, in contrast to FPG and HbA1c, provides significant prognostic information regarding cardiovascular events in patients with CAD. Furthermore, elevated 2h-PG and HbA1c are significant prognostic indicators of an increased risk of incident diabetes.</p>	

6.3.3 Manifestationsfördernde und/oder assoziierte Faktoren

Zitat	Kommentar												
<p>Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. <i>Circulation</i> 2009; 120(16):1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654. Laufnummer: 32797</p> <p>Criteria for Clinical diagnosis of the metabolic syndrome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Measure</th> <th>Categorical Cut points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elevates waist circumference*</td> <td>Population- and country-specific definitions Current Recommended Waist Circumference Thresholds for Abdominal Obesity by Organization: European: European Cardiovascular society ≥ 102 cm (men), ≥ 88cm (women)</td> </tr> <tr> <td>Elevates triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator**)</td> <td>≥ 150mg/dl (1,7 mmol/l)</td> </tr> <tr> <td>Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator**)</td> <td>< 40mg/dl (1,0 mmol/l) in males, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) in females)</td> </tr> <tr> <td>Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)</td> <td>Systolic ≥ 130 and/or diastolic ≥ 85 mm HG</td> </tr> <tr> <td>Elevated fasting glucose *** (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)</td> <td>≥ 100 mg/dl</td> </tr> </tbody> </table> <p>HDL-C indicates high-density lipoprotein cholesterol. *It is recommended that the IDF cut points be used for non-Europeans and either the IDF or AHA/NHLBI cut points used for people of European origin until more data are available. **The most commonly used drugs for elevated triglycerides and reduced HDL-C are fibrates and nicotinic acid. A patient taking 1 of these drugs can be presumed to have high triglycerides and low HDL-C. High-dose ω-3 fatty acids presumes high triglycerides. ***Most patients with type 2 diabetes mellitus will have the metabolic syndrome by the proposed criteria.</p>	Measure	Categorical Cut points	Elevates waist circumference*	Population- and country-specific definitions Current Recommended Waist Circumference Thresholds for Abdominal Obesity by Organization: European: European Cardiovascular society ≥ 102 cm (men), ≥ 88 cm (women)	Elevates triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator**)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator**)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) in males, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) in females)	Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)	Systolic ≥ 130 and/or diastolic ≥ 85 mm HG	Elevated fasting glucose *** (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)	≥ 100 mg/dl	<p>Eingebracht im Rahmen der Konsensuskonferenz zur Diskussion des metabolischen Syndroms</p>
Measure	Categorical Cut points												
Elevates waist circumference*	Population- and country-specific definitions Current Recommended Waist Circumference Thresholds for Abdominal Obesity by Organization: European: European Cardiovascular society ≥ 102 cm (men), ≥ 88 cm (women)												
Elevates triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator**)	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)												
Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator**)	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) in males, < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) in females)												
Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)	Systolic ≥ 130 and/or diastolic ≥ 85 mm HG												
Elevated fasting glucose *** (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)	≥ 100 mg/dl												
<p>Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. <i>BMC Med</i> 2011; 9:48. DOI: 10.1186/1741-7015-9-48. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542944. Laufnummer: 32927</p>	<p>Selektiv von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur (Vorbereitung Konsensuskonferenz, Diskussion über metabolisches Syndrom).</p>												

Zitat	Kommentar
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); diabetesDE (Hg.) (2021): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Die Bestandsaufnahme. Mainz: Kirchheim. Online verfügbar unter https://www.kirchheim-shop.de/Deutscher-Gesundheitsbericht-Diabetes-2022.html . Laufnummer: #32435	Eingebracht von Vertretern der DDG, Umweltfaktoren
den Braver NR, Lakerveld J, Rutters F, et al. Built environmental characteristics and diabetes: A systematic review and meta-analysis. BMC Med 2018; 16(1):12. DOI: 10.2337/dc14-1100. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382337 . Laufnummer: #32610	Umwelteinflüsse - Aus „Gesundheitsbericht Diabetes 2021“
Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: Systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2015; 123(5):381–9. DOI: 10.1289/ehp.1307823. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625876 . Laufnummer: #32609	Umwelteinflüsse - Aus „Gesundheitsbericht Diabetes 2021“
Dendup T, Feng X, Clingan S, et al. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(1). DOI: 10.3390/ijerph15010078. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304014 . Laufnummer: #32607	Umwelteinflüsse - Aus „Gesundheitsbericht Diabetes 2021“
Younossi ZM, Golabi P, Avila L de, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2019; 71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31279902 . Laufnummer: #32608 Aus dem Abstract: Background & aims: Although non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH with advanced fibrosis are closely associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), their global prevalence rates have not been well described. Our aim was to estimate the prevalence of NAFLD, NASH, and advanced fibrosis among patients with T2DM, by regions of the world. Methods: We searched for terms including NAFLD, NASH and T2DM in studies published from January 1989 to September 2018, using PubMed, Ovid MEDLINE®, EMBASE and Web of Science. Strict exclusion criteria were applied. Regional and global mean prevalence weighted by population size in each country were estimated and pooled using random-effects meta-analysis. Potential sources of heterogeneity were investigated using stratified meta-analysis and meta-regression. Results: Among 80 studies from 20 countries that met our inclusion criteria, there were 49,419 individuals with T2DM (mean age 58.5 years, mean body mass index 27.9 kg/m ² , and males 52.9%). The global prevalence of NAFLD among patients with T2DM was 55.5% (95% CI 47.3-63.7). Studies from Europe reported the highest prevalence (68.0% [62.1-73.0%]). Among 10 studies that estimated the prevalence of NASH, the global prevalence of NASH among individuals with T2DM was 37.3% (95% CI 24.7-50.0%). Seven studies estimated the prevalence of advanced fibrosis in patients with NAFLD and T2DM to be 17.0% (95% CI 7.2-34.8). Meta-regression models showed that geographic region and mean age (p <0.5) were associated with the prevalence of NAFLD, jointly accounting for 63.9% of the heterogeneity.	NAFLD In der öffentlichen Konsultationsphase zur 2. Auflage der NVL Typ-2-Diabetes eingebracht.
Rückmeldung zur Konsultationsfassung (NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage 2021): Die Prävalenz einer NAFLD bei Patienten mit Diabetes mellitus in Europa beträgt 68% (Younossi ZM et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019.) Die American Diabetes Association (ADA), hat auf Grund der hohen Prävalenz der NAFLD von Patienten mit T2D, der Verfügbarkeit einfacher Diagnostik und der Entwicklung von Therapien zur Behandlung der NAFLD bei Patienten mit T2D, in diesem Jahr eine Empfehlung zum Screening auf eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und fortgeschrittener Fibrose bei sonographischer Fettleber oder erhöhten Leberwerten ausgesprochen (American Diabetes, A. (2020). 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes2020. Diabetes Care, 43(Suppl 1), S37-S47. doi:10.2337/dc20-S004). Die Evidenz zu dieser Empfehlung leitet sich aus der erhöhten Gesamt-Mortalität von Patienten mit NAFLD und fortgeschrittener Fibrose ab (1. Dulai PS et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65; 2. Ekstedt M, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology. 2015;61(5):1547-54.)	NAFLD

Zitat	Kommentar
<p>Diabetes mellitus Typ 2 ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Leberzirrhose (Wong RJ, et al. Significant burden of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis in the US: a cross-sectional analysis of 2011-2014 National Health and Nutrition Examination Survey. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2017;46(10):974- 80.). Diabetes mellitus Typ 2 ist mit einem 2.5- fach erhöhten Risiko ein HCC zu entwickeln, verbunden (El-Serag, H. et al. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i>, 4(3), 369-380. doi:10.1016/j.cgh.2005.12.007). Einfache nicht-invasive Diagnostik ist verfügbar und kann Patienten mit fortgeschrittener Fibrose – und damit mit erhöhtem Mortalitätsrisiko - identifizieren (Schattenberg, J. M., & Geier, A. (2020). Neue diagnostische Methoden für Patienten mit Diabetes und Fettleber. <i>Der Diabetologe</i>. doi:10.1007/s11428-020-00648-1).</p> <p>Die nicht-alkoholische Fettleber Erkrankung ist bei Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland - unabhängig von Komorbiditäten - ein Risikofaktor, der zur Inzidenz von (1) kardiovaskulären Erkrankung (Labenz C, et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. <i>Dig Dis Sci.</i> 2020;65(7):2112-9) und (2) chronischer Niereninsuffizienz beiträgt (Kaps L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of incident chronic kidney disease. <i>United European Gastroenterol J.</i> 2020:2050640620944098).</p>	
<p>Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. <i>The KORA survey 2000. Diabetologia</i> 2003; 46(2):182–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627316. Laufnummer: 3699</p> <p>Aus dem Abstract</p> <p>Aims/hypothesis. To estimate the prevalence of undiagnosed diabetes mellitus, IGT and IFG, and their relations with cardiovascular risk factors in the general population aged 55 to 74 years in Southern Germany.</p> <p>Methods. Oral glucose tolerance tests were carried out in a random sample of 1353 subjects aged 55 to 74 years. Prevalences of glucose tolerance categories (1999 WHO criteria) were adjusted for sample probabilities. The numbers needed to screen (NNTS) to identify one person with undiagnosed diabetes were estimated from age-adjusted logistic regression models.</p> <p>Results. Sample design-based prevalences of known and unknown diabetes, IGT, and IFG were 9.0%, 9.7%, 16.8%, 9.8% in men, and 7.9%, 6.9%, 16.0%, 4.5% in women, respectively. In both sexes, participants with undiagnosed diabetes had higher BMI, waist circumference, systolic blood pressure, triglycerides, uric acid, and lower HDL-cholesterol than normoglycaemic subjects. A combination of abdominal adiposity, hypertension, and parental diabetes in men resulted in a NNTS of 2.9 (95%CI: 2.0–4.6). In women, the combination of increased triglycerides, hypertension and parental diabetes history yielded a NNTS of 3.2 (95%CI: 2.2–5.1).</p> <p>Conclusion/interpretation. About 40% of the population aged 55 to 74 years in the Augsburg region have disturbed glucose tolerance or diabetes. Half of the total cases with diabetes are undiagnosed. Cardiovascular risk factors worsen among glucose tolerance categories, indicating the need for screening and prevention. Screening for undiagnosed diabetes could be most efficient in individuals with abdominal adiposity (men), hypertriglyceridaemia (women), hypertension, and parental diabetes history.</p>	<p>Selektiv eingebracht von der DDG</p>
<p>Shahim B, Gyberg V, Bacquer D de, et al. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: On the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 2018; 17(1):21. DOI: 10.1186/s12933-018-0665-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368616. Laufnummer: #32749</p> <p>Aus dem Abstract</p> <p>Objectives: To test the hypotheses (1) that dysglycaemia is common in patients with hypertension and/or dyslipidaemia and (2) that initial screening with the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) will decrease the need for laboratory based tests.</p>	<p>Selektiv eingebracht von der DDG</p> <p>- People with hypertension and/or dyslipidaemia</p>

Zitat	Kommentar
<p>Methods: 2395 patients (age 18–80 years) without (i) a history of CVD or T2DM, (ii) prescribed blood pressure and/or lipid lowering drugs answered the FINDRISC questionnaire and had an oral glucose tolerance test (OGTT) and HbA1c measured.</p> <p>Results: According to the OGTT 934 (39%) had previously undetected dysglycaemia (T2DM 19%, IGT 20%). Of patients, who according to FINDRISC had a low, moderate or slightly elevated risk 20, 34 and 41% and of those in the high and very high-risk category 49 and 71% had IGT or T2DM respectively. The OGTT identified 92% of patients with T2DM, FPG + HbA1c 90%, FPG 80%, 2hPG 29% and HbA1c 22%.</p> <p>Conclusions: (1) The prevalence of dysglycaemia was high in patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia. (2) Due to the high proportion of dysglycaemia in patients with low to moderate FINDRISC risk scores its initial use did not decrease the need for subsequent glucose tests. (3) FPG was the best test for detecting T2DM. Its isolated use is limited by the inability to disclose IGT. A pragmatic strategy, decreasing the demand for an OGTT, would be to screen all patients with FPG followed by OGTT in patients with IFG.</p>	

6.3.4 Weitere von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Zitat	Kommentar
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); diabetesDE (Hg.) (2021): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Die Bestandsaufnahme. Mainz: Kirchheim. Online verfügbar unter https://www.kirchheim-shop.de/Deutscher-Gesundheitsbericht-Diabetes-2022.html . Laufnummer: #32435	Eingebracht von Vertretern der DDG
American Diabetes Association (ADA) (2021): 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. In: <i>Diabetes Care</i> 44 (1 Suppl), S15-S33. DOI: 10.2337/dc21-S002. Laufnummer: #31013	Internationale Leitlinie
World Health Organization (WHO) (2016): Global report on diabetes. Genf: WHO. Laufnummer: #30948	WHO
International Diabetes Federation (IDF) (2019): IDF Diabetes Atlas 2019. 9th. Brüssel: IDF. Laufnummer: #30949	Internationale Leitlinie
Nauck, Matthias; Gedes, Christian; Petersmann, Astrid; Müller-Wieland, Dirk; Müller, Ulrich A.; Freckmann, Guido et al. (2020): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Update 2020. In: <i>Diabetologie</i> 15 (1 Suppl), S9-S17. DOI: 10.1055/a-1193-3185. Laufnummer: #30871	DDG-Praxisempfehlung 2020 (Definition, Klassifikation und Diagnostik)
Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. <i>Diabet Stoffw</i> 2022; 17(S 02):S98-S110. DOI: 10.1055/a-1789-5615. Laufnummer: #32982	DDG-Praxisempfehlung 2022 (Definition, Klassifikation und Diagnostik)
Roth J, Müller N, Lehmann T et al. HbA1c and Age in Non-Diabetic Subjects: An Ignored Association. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 2016; 124: 637–642. doi:10.1055/s-0042-105440, Laufnummer: #32628	Zitiert nach Nauck et al., 2020 (#30871) und Landgraf et al., 2022 (#32982)
Masuch A et al. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. <i>BMC Endocr Disord</i> 2019; 19 (1): 20, Laufnummer: #32629	Zitiert nach Nauck et al., 2020 (#30871) und Landgraf et al., 2022 (#32982)
Schulze, M. B.; Hoffmann, K.; Boeing, H.; Linseisen, J.; Rohrmann, S.; Møhlig, M. et al. (2007): An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. In: <i>Diabetes Care</i> 30 (3), S. 510–515. Laufnummer: #19165	Aus NVL NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2], Risikoscores
Badenhoop, K. (2017): MODY und andere monogenetische Diabetesformen. In: <i>Diabetologie</i> 13 (6), S. 453–463. DOI: 10.1007/s11428-017-0257-z. Laufnummer: #30950	Zitiert nach Nauck et al., 2020 (#30871) und Landgraf et al., 2022 (#32982), Differentialdiagnose

Zitat	Kommentar
Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2021; 106(1):237–50. DOI: 10.1210/clinem/dgaa710. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33034350 . Laufnummer: 32799	Eingebracht von der DDG Zitiert nach Landgraf et al., 2022 (#32982), Differentialdiagnose
Bergmann, A.; Li, J.; Wang, L.; Schulze, J.; Bornstein, S. R.; Schwarz, P. E. H. (2007): A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. In: <i>Horm. Metab Res.</i> 39 (9), S. 677–682. DOI: 10.1055/s-2007-985353. Laufnummer: #31031	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2] Risikoscores
Deutsche Diabetes-Stiftung (DDS) (2007): GesundheitsCheck Diabetes FINDRISK. Online verfügbar unter http://www.diabetes-risiko.de/risikotest.html , zuletzt geprüft am 04.07.2013. Laufnummer: #22013	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2] Risikoscores
Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam Rehbrücke (DIfE) (2007): Deutscher Diabetes-Risiko-Test®. Online verfügbar unter http://drs.dife.de/ , zuletzt geprüft am 04.07.2013. Laufnummer: #22014	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2] Risikoscores
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2383/GU-RL_2020-11-20_iK-2021-02-12.pdf , zuletzt geprüft am 18.05.2021. Laufnummer: #31127	
Sacks, D. B.; Arnold, M.; Bakris, G. L.; Bruns, D. E.; Horvath, A. R.; Kirkman, M. S. et al. (2011): Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. In: <i>Diabetes Care</i> 34 (6), e61-e99. DOI: 10.2337/dc11-9998. Laufnummer: #22925	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2] Laborparameter
Petersmann, Astrid; Macdonald, Rainer; Nauck, Matthias (2020): Disregarded Measurement Uncertainty Contributions and Their Magnitude in Measuring Plasma Glucose. In: <i>J Diabetes Sci Technol</i> . DOI: 10.1177/1932296820966353. Laufnummer: #31035	Laborparameter, Minimale Differenz
Paprott, Rebecca; Mühlenbruch, Kristin; Mensink, Gert B. M.; Thiele, Silke; Schulze, Matthias B.; Scheidt-Nave, Christa; Heidemann, Christin (2016): Validation of the German Diabetes Risk Score among the general adult population. Findings from the German Health Interview and Examination Surveys. In: <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> 4 (1), e000280. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000280. Laufnummer: #31030	Selektiv eingebracht, Risikoscores
Murphy, R.; Ellard, S.; Hattersley, A. T. (2008): Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. In: <i>Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab</i> 4 (4), S. 200–213. #22010	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2014 [2]
Meissner, T.; Marquard, J.; Schober, E. (2010): Maturity-onset diabetes of the young (MODY). Eine wichtige Differenzialdiagnose des früh manifestierenden Diabetes mellitus. In: <i>Diabetologe</i> 6 (3), S. 219–230. DOI: 10.1007/s11428-010-0543-5. #21666	Aus NVL Therapie des Typ-2-Diabetes 2013
Li, J.; Bergmann, A.; Reimann, M.; Bornstein, S. R.; Schwarz, P. E. H. (2009): A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. In: <i>Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme</i> 41 (2), S. 98–103. DOI: 10.1055/s-0028-1087191, Laufnummer: #31032	Selektiv eingebracht, Risikoscores
Landgraf, Rüdiger; Nauck, Matthias; Freckmann, Guido; Müller, Ulrich A.; Heinemann, Lutz; Kellerer, Monika; Müller-Wieland, Dirk (2018): Fallstricke bei der Diabetesdiagnostik. Wird zu lax mit Laborwerten umgegangen? In: <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 143 (21), S. 1549–1555. DOI: 10.1055/a-0673-2156. Laufnummer: #29158	Selektiv eingebracht von der DDG
Landgraf, Rüdiger (2021): HbA1c in der Diabetesdiagnostik. Der Goldstandard? In: <i>Diabetes aktuell</i> 19 (1), S. 22–29. DOI: 10.1055/a-1306-8016.	Selektiv eingebracht von der DDG
Keutmann, Sandra; Zylla, Stephanie; Dahl, Mathilde; Friedrich, Nele; Landgraf, Rüdiger; Heinemann, Lutz et al. (2020): Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus. Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. In: <i>Diabetes Ther</i> 11 (1), S. 293–303. DOI: 10.1007/s13300-019-00740-w. Laufnummer: #31034	Selektiv eingebracht von der DDG, Minimale Differenz

Zitat	Kommentar
Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. <i>Annu Rev Public Health</i> 2021; 42:59-77. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33355476 . Laufnummer: 32432	Selektiv eingebracht von der DDG, Prädiabetes
Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: Umbrella review of meta-analyses of prospective studies. <i>Diabetologia</i> 2022; 65(2):275-85. DOI: 10.1007/s00125-021-05592-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34718834 . Laufnummer: 31943	Selektiv eingebracht von der DDG, Prädiabetes
Benitez-Aguirre PZ, Marcovecchio ML, Chiesa ST, et al. Urinary albumin/creatinine ratio tertiles predict risk of diabetic retinopathy progression: A natural history study from the Adolescent Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT) observational cohort. <i>Diabetologia</i> 2022; 65(5):872–8. DOI: 10.1007/s00125-022-05661-1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35182158 . Laufnummer: 32312	Selektiv eingebracht von der DDG, (Typ-1-DM)
Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. <i>JAMA</i> . 2021; 326(8):736-743. doi: 10.1001/jama.2021.12531 Jonas DE et al. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. <i>JAMA</i> . 2021; 326(8):744-760. doi: 10.1001/jama.2021.10403	Eingebracht von der DDG, entspricht dem AHRQ-Report von 2021 (#32477, in strukturierter Recherche identifiziert) und dem dazugehörigen Recommendation statement
Schwarz PE, Greaves CJ, Lindström J et al. Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus. <i>Nat Rev Endocrinol</i> . 2012 Jan 17;8(6):363-73. doi: 10.1038/nrendo.2011.232 https://www.nature.com/articles/nrendo.2011.232	Eingebracht von Vertretern der DDG, ein aktuellerer Cochrane-Review zu ähnlichem Thema (Pat. mit Glukosewerten im Bereich des erhöhten Risikos) in der strukturierten Recherche identifiziert (Hemmingsen 2017), zu dieser Population wurde eine Empfehlung formuliert.
Dunkley AJ et al. Diabetes Prevention in the Real World: Effectiveness of Pragmatic Lifestyle Interventions for the Prevention of Type 2 Diabetes and of the Impact of Adherence to Guideline Recommendations. A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Diabetes Care</i> 2014;37:922–933 DOI: 10.2337/dc13-2195	Eingebracht von Vertretern der DDG; SR (verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes genutzt und nicht nur Prädiabetes), in der Empfehlung bezieht sich die Gruppe auf Menschen mit Glukosewerten im Bereich des erhöhten Risikos und nicht auf andere Risikofaktoren. (nicht herangezogen, da selektiv eingebracht und aktuelle begründende Evidenz für die Empfehlung vorhanden.)
Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. <i>Clin Chem</i> 2001; 47(2):153–63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159762 . Laufnummer: 32867	Eingebracht von Vertretern der DDG zu Tabelle: Beeinflussende Faktoren HbA1c
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2018): Atypische diabetische Ketoazidosen im Zusammenhang mit SGLT2-Hemmern (Gliflozine). In: <i>Dtsch Arztebl</i> 115 (38), A-1671–2	Literatur zu Sicherheitsaspekten, auch im Kapitel medikamentöse Therapie zitiert
Mai K, Fassnacht M, Führer-Sakel D, et al. The Diagnosis and Management of Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2021; 118:389–96. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0143. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33724917 . Laufnummer: 32933	Selektiv eingebracht (Kapitel Vorgehen bei symptomatischen Personen)
Filette J de, Andreescu CE, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. <i>Horm Metab Res</i> 2019; 51(3):145–56. DOI: 10.1055/a-0843-3366. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30861560 . Laufnummer: 32934	Selektiv eingebracht (Kapitel Vorgehen bei Symptomatischen Personen)
Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. <i>Clin Nutr</i> 2022; 41(4):990–1000. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.11.014. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35227529 . Laufnummer: 32937	Selektiv eingebracht zur vertiefenden Information: Sarkopenie
Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. <i>Age Ageing</i> 2019; 48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312372 . Laufnummer: 32936	Selektiv eingebracht zur vertiefenden Information: Sarkopenie

Zitat	Kommentar
Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26(11):3160–7. DOI: 10.2337/diacare.26.11.3160. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14578255 . Laufnummer: #32980	Von der DEGAM eingebrachte Literatur: Grenzwerte NPG
Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. Creating a pandemic of prediabetes: The proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. Diabetologia 2004; 47(8):1396–402. DOI: 10.1007/s00125-004-1468-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278279 . # 32981	Von der DEGAM eingebrachte Literatur: Grenzwerte NPG
Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol 1994; 49(2):M85-94. DOI: 10.1093/geronj/49.2.m85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126356 . # 32986	Zitiert nach www.kcgeriatrie.de Geriatrisches Assessment
Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, et al. Soziale Aspekte bei Diagnostik und Therapie hochbetagter Patienten. Erste Erfahrungen mit einem neu entwickelten Fragebogen im Rahmen des geriatrischen Assessment. Z Gerontol 1994; 27(4):240–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7975814 . # 32984	Zitiert nach S2k-LL Diabetes mellitus im Alter (#30469) Geriatrisches Assessment
Peña-González P, Mondragón-Maya A, Silva-Pereyra J, et al. Cognitive Reserve and Executive Functions in Adults with Type 2 Diabetes. J Diabetes Res 2020; 2020:7941543. DOI: 10.1155/2020/7941543. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33083496 . # 32985	Eingebracht von den Vertretern der DG für Geriatrie

7 Evidenztabelle: Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen

7.1 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes: Evidenzbasis

Nationale VersorgungsLeitlinie	Kommentar / Evidenzbasis, Methodik
Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung (2014), 1. Auflage. Version 4. [2]	<ul style="list-style-type: none"> Tabelle zum Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen, in der auf die unten genannten NVLs zum Themenbereich Diabetes verwiesen wird.
Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung (2021), 2. Auflage. Version 1. [9]	<ul style="list-style-type: none"> Screening auf Folgeerkrankungen wird in der NVL nicht thematisiert; übergeordnet Themenbereich: Partizipative Entscheidungsfindung und Teilhabe in allen relevanten Lebensbereichen; Risikostratifizierung vor Wahl der medikamentösen Therapie.
Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen - Langfassung, 1. Auflage. Version 2.8 (2006). [10].	<p>Quellen: Entsprechend den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [3] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe zur Basierung der NVL Typ-2-Diabetes – Präventions- und Behandlungsstrategien von Fußkomplikationen – auf einer Quell- und einer Referenz-Leitlinie. Die Quell-Leitlinie diente als Basis der Adaptierung, die Referenz-Leitlinie wurde bei offenen Fragen zum Abgleich herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Leitlinie "Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms" der DDG als Quell-Leitlinie [11] Leitlinie "Prevention and management of foot problems in type 2 diabetes." des National Institute for Clinical Excellence (NICE) [12] als Referenz-Leitlinie.
Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung (2010), 1. Auflage, Version 6. [11]	<p>Vorgehen: Berücksichtigung von Evidenzdarlegungen aus evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland, in denen konsentrierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden; zusätzliche systematische Recherche zu ausgewählten Fragestellungen (Albuminurie, Stoffwechselkontrolle bei diabetischer Nephropathie, Kontrastmitteln in der Diagnostik der diabetischen Nephropathie)</p> <p>Quellen: Nachstehend genannte Quell-Leitlinien wurden herangezogen:</p>

Nationale VersorgungsLeitlinie	Kommentar / Evidenzbasis, Methodik
	<ul style="list-style-type: none"> • National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. 2007 • Clinical Guidelines and Evidence Review for Type 2 Diabetes. Renal Disease: Prevention and Early Management. 2002. • The CARI Guidelines-Caring for Australasians with Renal Impairment. 2006. <p>Für einzelne Themenbereiche wurden weitere Leitlinien berücksichtigt. Die entsprechenden Angaben werden in den jeweiligen Kapiteln in der Leitlinie aufgeführt.</p> <p>Systematische Recherche zu Albuminurie bei Typ-2-Diabetes (Suche 09/2007)</p>
<p>Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung (2011), 1. Auflage. Version 5. [12]</p>	<p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - aufbereitete Evidenzdarlegungen aus nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien, systematische Leitlinienrecherche - Quelleitlinien: <ul style="list-style-type: none"> - Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, z. B. „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2“ (2004); - Position Statements der American Diabetes Association (ADA), z. B. „Standards of Medical Care in Diabetes“ (2010 und 2011) [12; 13] und “Diabetic Neuropathies” (2005) - Ergänzende systematische Literaturrecherche: Nutzen von Screening-Tests bei autonomer diabetischer Neuropathie ergab keine relevanten Treffer, (keine weitere systematische Recherche zu dem Themenbereich Screening).
<p>Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung (2015), 2. Auflage. Version 2. [6]</p>	<p>Fragestellungen:</p> <p>Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Warnzeichen können auf diabetogene Netzhautkomplikationen hindeuten? • Welche allgemeinen Risikofaktoren für die Entstehung und Progression diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es? • In welchen Untersuchungsintervallen sollen die Patienten augenärztlich untersucht werden? • Welche hausärztlichen/internistischen Behandlungsoptionen für allgemeine Risikofaktoren diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es? • Welche augenärztlichen Behandlungsoptionen gibt es und wann sollen sie eingesetzt werden? • Wie lässt sich die Koordination der Patientenversorgung der beteiligten Fachgruppen optimieren? Welche standardisierten Dokumentationsinstrumente sollen dazu eingesetzt werden? <p>Quellen:</p> <p>Systematische Literaturrecherche und Leitliniensynopse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systematische Evidenzrecherche: Aggregierte Evidenz und Primärliteratur zu folgenden Fragestellungen: <ul style="list-style-type: none"> o Optische Kohärenztomographie (OCT) o Screeningintervalle) o Spezielle augenärztliche Therapie <p>Screeningintervalle:</p> <p>Evidenzübersicht Screeningintervalle aus Leitlinien: Siehe Seite 16/63, NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen und Diabetes, Leitlinienreport, 2. Auflage, Version 2 [15]</p> <p>Systemische Recherche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aggregierte Evidenz: <ul style="list-style-type: none"> o EchouffoTcheugui JB et al. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):127 2-92. doi: 10.1111/dme.12 274. [16]

Nationale VersorgungsLeitlinie	Kommentar / Evidenzbasis, Methodik
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Taylor-Phillips S, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. Br J Ophthalmol. 2015 Jan 13 [17] - Primärstudien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Porta et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. Diabetologia. 2013 Oct;56(10):2147- 52 [18] ○ Leese GP et al. Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):488-94 [19]

7.2 Diabetische Polyneuropathie

7.2.1 Strukturierte Recherche

Diabetische Neuropathie: beeinflussbare Risikofaktoren/Lebensstil

- Fragestellung: Risikoadaptiertes Screeningintervall

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2012(6):CD007543 . DOI: 10.1002/14651858 .CD007543.pub2. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22696371.</p> <p>Laufnummer: #27807</p>	<p>Suchzeitraum: January 2012</p> <p>Fragestellung: To examine the evidence for enhanced glucose control in the prevention of distal symmetric polyneuropathy in people with type 1 and type 2 diabetes.</p> <p>Population/Setting: patients with Type-1 or Type-2-Diabetes</p> <p>Intervention: Any intervention that enhances glycemic control more than standard care for ≥12 months.</p> <p>Vergleich: standard care? Nicht klar benannt, aus der Studienbeschreibung standard care, z. B. weniger intensive Insulintherapie</p> <p>Endpunkte: primary outcome: annual development of clinical neuropathy defined by a clinical scale (in those without clinical neuropathy at baseline).</p>	<p>17 RCTs, 7 conducted in people with T1DM, 8 in people with T2DM and 2 in both types.</p> <p>T2DM: 8 Studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 trials: directly compared different insulin regimes, - 5 trials: either investigated effects of more aggressive glycemic goals through use of diet and exercise, oral hypoglycemic agents, insulin, or oral hypoglycemic agents plus insulin. <p>incidence of clinical neuropathy: T2DM: 4 Studies (Accord 2010, Azad 1999, Duckworth 2009, Tovi 1998), n=6 669, annualized RD -0.58% (95% CI 0.01 to -1.17), p=0,06, I²=0%, Quality of evidence high</p> <p>Definition of clinical neuropathy: Accord 2010: score on the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) > 2 Duckworth 2009: diagnosis on yearly physical examination (no other details provided) Azad 1999: composite score of neuropathic symptoms and neurological examination. Tovi 1998: composite score combining examination findings with electrodiagnostic findings.</p> <p>Change in median nerve motor conduction velocity: T2DM 2 trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 study did not report results for those patients randomized to the conventional group. They state that those in the conventional group had no significant change with time compared with the intensive group which demonstrated improvement. 	<p>Low to moderate</p> <p>y-py-n-y-y-n-n-y-n-y-y-y-y-y</p> <p>(Comparator nicht eindeutig benannt, Keine Begründung für Wahl der Studien angegeben, ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt, Studiencharakteristika nicht durchgängig ausreichend</p>	<p>Die Studien (Accord 2010, Azad 1999, Duckworth 2009, Tovi 1998) unterschieden sich in der Intervention, den Zielwerten und den Diagnosekriterien für die DNP. Übertragbarkeit?</p> <p>Literatur nicht als Empfehlungsbegründend herangezogen (Literatur relativ alt).</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Secondary outcomes were change in:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. neuropathic symptoms (measured by change in symptom scales including pain scales); 2. nerve conduction studies in the following order of preference: peroneal nerve motor conduction velocity (MCV), median nerve MCV, ulnar nerve MCV, peroneal nerve distal compound muscle action potential amplitude (CMAP), median CMAP, ulnar CMAP, and sural sensory nerve action potential amplitude (SNAP); 3. quantitative sensory testing (vibration, pain or temperature) in the lower extremities; 4. adverse events classified into foot ulcers, amputations, hypoglycemic episodes requiring hospitalization, serious adverse events, events which prevented continuation with the trial, and other events. <p>Studien: RCTs, at least one year of intervention.</p> <p>Risk of bias assessment: Cochrane risk of bias tool.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1 study, 99 participants for 8 years, increase of 0.44 (0.09) m/s in the intensive group and a decline of 0.13 (0.08) m/s in the conventional group (MD 0.56, 95% CI 0.53 to 0.60), quality of evidence moderate, single trial with small sample, 95% CI includes benefit and harm (Anmerkung ÄZQ: CI umfasst eigentlich nicht die 1) <p>Secondary outcome: change in vibration detection threshold in the legs 2 trials reported outcome</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Study: did not provide enough information to be included in the metaanalysis, did not report significant difference. - 1 trial: n=99; Mean annual change in vibration threshold in the feet in the control group was -2.25 micrometers. The mean annual change in vibration threshold in the feet in the intervention groups was 1.63 higher (1.34 to 1.91 higher), quality of evidence moderate (Single trial with small sample) <p>Adverse events (T2-DM): 4 studies reported on serious hypoglycemic episodes: Accord 2010: 538 (intensive treatment) vs. 179 (conventional) in 3,7 years, (p<0,001) Duckworth 2009: 1333/100 patient-years (intensive arm) vs. 383/100 patient-years (standard arm), p<0,001 UKPDS 1998: mean proportion of participants per year with one or more major hypoglycemic episodes of 1.0% of participants on chlorpropamide, 1.4% on glibenclamide, 1.8% on insulin, and 0.7% on diet. Gaede 2003: 5/67 (intensive participants) versus 12/63 of major hypoglycemia in over eight years of follow-up (P = 0.07, Fisher's exact test). Mild hypoglycaemic episodes: Gaede 2003: 42/67 (intensive) versus 39/63 (control). Shichiri 2000: 35 episodes per 100 patient-years in intensive group vs. 22 in the conventional group. Duckworth 2009: 9 vs. 3 episodes in 100 patient-years of impaired consciousness in intensive participants (P < 0.001). Accord 2010: 5128 participants in intensive arm vs. 5123 in standard arm - nonhypoglycemic serious adverse events (113 versus 82) (P = 0.03, Chi2 test), - weight gain (1399 versus 713) (RR 1.96, 95% CI 1.81 to 2.13) - deaths (257 versus 203) (RR 1.26, 95% CI 1.06 to 1.51) <p>UKPDS Study Group 1998: more weight gain in intensive group compared to the conventional group (MD3.1 kg, 99% CI -0.9 to 7.0).</p> <p>T1DM 3 Studies (DCCT 1993 a/b, Linn 1996), n=1228 (DCCT: n=,1186, Linn 1996: n= 42), assumed risk: control 173/1000 vs enhanced glucose control 79/1000 (57 to 109), follow-up 5 years, annualized RD of -1.84% (95% confidence interval (CI) -1.11 to -2.56), I2: 31% Risk ratio: 0,46 (95% CI 0,33; 0,63), Quality of evidence: high</p> <p>Clinical neuropathy defined as: DCCT: ≥2 od symptoms, sensory examination findings, decreased or absent reflexes.</p> </p>	<p>beschrieben (Diabetesdauer, Alter der Patient:innen); Interventionen und Erhebung der DNP sehr heterogen; Funding in den Studien nicht angegeben</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>Linn 1996: 3 of the following: symptoms, examination signs, abnormal quantitative sensory testing, and peroneal motor nerve conduction velocity. Anmerkung ÄZQ: die Populationen unterschieden sich in der Diabetesdauer und Intervention.</p> <p>change in peroneal nerve motor conduction velocity 4 trials (Dahl-Jorgensen 1996, DCCT 1993 a/b, Reichard 1993), n= 1371; The mean annual change in peroneal nerve motor conduction velocity in the control groups was -0.33 m/sec, The mean annual change in peroneal nerve motor conduction velocity in the intervention groups was 0.61 higher (0.51 to 0.71 higher) annual MD was 0.61 m/s (95% CI 0.51 to 0.71), I2= 41%, in favor of the intensive group, Quality of the evidence: high</p> <p>annual change in median nerve motor conduction velocity 2 trials, n=1241, The mean annual change in median nerve motor conduction velocity in the control groups was -0.25 m/sec. The mean annual change in median nerve motor conduction velocity in the intervention groups was 0.46 higher (0.36 to 0.57 higher) MD 0.46 m/s (95% CI 0.36 to 0.57), Quality of the evidence: high</p> <p>Adverse events (Typ-1-DM): DCCT 1993 a/b: hypoglycaemia requiring assistance per 100 patient-years: Enhanced glucose control group 62 versus control 19 (p<0,001)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Death: 7/711 versus 4/730 - Hospitalization 54/11 versus 36/730 - Becoming overweight: 12,7 versus 9,3 per 100 patient-years - Reichard 1993: 110 episodes per 100 patient-years of severe hypoglycemia compared with 40 with standard treatment. - Dahl-Jorgensen 1986: similar numbers of symptomatic hypoglycemic episodes per week per participant in all three groups. - Dahl-Jorgensen 1986: more participants with hypoglycemic coma in the standard (7 out of 15) and multiple injection (6 out of 15) arms compared with continuous insulin (2 out of 15) (P = 0.12, Fisher's exact test). Six participants developed a subcutaneous abscess in the continuous insulin group compared with none in the other two groups. - Holman 1983: two episodes of severe hypoglycemia in two years (one in each group). - Linn 1996: 3.9% of glucose measurements were in the hypoglycemic range (glucose < 3.5 mmol/L) in the intensive group compared with 2.2% in the standard group. 		

7.2.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

7.2.2.1 Epidemiologie/Prävalenz, Risikofaktoren

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Andersen, Signe T.; Witte, Daniel R.; Dalsgaard, Else-Marie; Andersen, Henning; Nawroth, Peter; Fleming, Thomas et al. (2018): Risk Factors for Incident Diabetic Polyneuropathy in a Cohort With Screen-Detected Type 2 Diabetes Followed for 13 Years. ADDITION-Denmark. In: <i>Diabetes Care</i> 41 (5), S. 1068–1075. DOI: 10.2337/dc17-2062. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487078/</p> <p>#31567</p>	<p>Fragestellung: To study incident diabetic polyneuropathy (DPN) prospectively during first 13 years after a screening-based diagnosis of type 2 diabetes and determine the associated risk factors for development of DPN.</p> <p>We assessed DPN longitudinally in the Danish arm of the Anglo-Danish-Dutch study of Intensive Treatment of Diabetes in Primary Care (ADDITION) using the Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire (MNSIQ); DNP ≥4, at baseline, 6- and 13-year clinical examination.</p> <p>Risk factors present at diabetes diagnosis associated with risk of incident DPN were estimated using Cox proportional hazard models adjusted for trial randomization group, sex, and age.</p> <p>Design: observational, prospective cohort analysis of data from Danish arm of the ADDITION-study</p> <p>Population (ADDITION-Denmark): patients with previously undiagnosed diabetes (40–69 years) via a stepwise screening program in primary care starting with a self-administered risk score questionnaire.</p> <p>Exclusion criteria (ADDITION): previously diagnosed diabetes, pregnancy, lactation, being housebound, life expectancy <1 year, inability to give informed consent.</p> <p>Aktuelle Auswertung: Participants who did not complete the MNSIQ (Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire) at baseline and participants who had DPN at baseline based on the MNSIQ were excluded from the study.</p> <p>Danish arm of the study: 1,533 participants at 190 participating general practices. General practices were randomized to deliver either the routine care for diabetes or an intensive multifactorial targetdriven care until the trial was concluded in 2009 and subsequently follow the current guidelines for diabetes care.</p>	<p>Cohort n=1.533 people, 1.445 completed the MNSIQ at baseline and 189 (13.1%) had DPN at baseline. Remaining 1.256 without DNP: median age 60.8 years [interquartile range 55.6; 65.6], 59% of whom were men, baseline HbA1c ≈ 6,3/6,4% [6.0; 6.9].</p> <p>The subsequent MNSIQs were conducted after a median of 6.1 years (IQR 5.4; 6.9), 11.4 years (IQR 10.5; 12.2), and 12.8 years (IQR 11.8; 13.5), and 73%, 57%, and 38% of participants, respectively, completed these MNSIQs. The median follow-up time was 10.7 years (IQR 5.8; 12.7)</p> <p>Cumulative incidence: 10% during 13 years of diabetes.</p> <p>Association with the risk of incident DPN: at baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age (hazard ratio [HR] 1.03 [95% CI 1.00; 1.07]) (unit = 1 year), - sex (HR 0.68 [95% CI 0.47; 1.01]) for men compared with women - weight (HR 1.09 [95% CI 1.03; 1.16]) (unit = 5 kg), - waist circumference (HR 1.14 [95% CI 1.05; 1.24]) (unit =5 cm), - BMI (HR 1.14 [95% CI 1.06; 1.23]) (unit = 2 kg/m²), - log2 methylglyoxal (HR 1.45 [95% CI 1.12; 1.89]) (unit = doubling), - HDL cholesterol (HR 0.82 [95% CI 0.69; 0.99]) (unit = 0.25 mmol/L), - LDL cholesterol (HR 0.92 [95% CI 0.86; 0.98]) (unit =0.25mmol/L) <p>- intensive treatment group compared with those undergoing routine treatment (HR 0.94 [95% CI 0.59; 1.51]).</p> <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Low levels of hyperglycemia were retained in the cohort at 6-year followup; <50% of this cohort had HbA1c levels >6.5% (47.5 mmol/mol) at the diagnosis of diabetes, and at the 6-year followup mean levels of HbA1c of ≈6.5% (47.5 mmol/mol) were seen. - relatively small differences in treatment intensity achieved in this pragmatic trial as a consequence of tightening of the Danish guidelines of diabetes care (which made routine treatment very similar to the intensive treatment group) during the trial follow-up period. - The incidence of DPN found in our prospective study is low (0.7% per year) compared with previous studies of people with newly and clinically diagnosed type 2 diabetes (which observed an incidence of ≈2% per year). Several factors may explain this: 	<p>- Sensitivität des Michigan Neuropathy Screening Instrument questionnaire (MNSIQ) als Diagnoseinstrument bei einem Score ≥4 laut Artikel in anderer Studie niedrig (40%); anderes Screeninginstrument als in NVL empfohlen, Indirektheit.</p> <p>- selection bias durch lost to follow up? Participants lost to follow up are older and have higher levels of BMI.</p> <p>- Screening detektierter Diabetes mit niedrigen HbA1c-Werten at baseline (Indirektheit)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
	<p>Since the closure of ADDITION, participants have been followed observationally via questionnaires, registers, and a clinical follow-up examination carried out between 2015 and 2016 - 13 years after the trial baseline.</p> <p>MNSIQ: 15-item self-administered questionnaire, validated for the diagnosis of DPN (score ≥ 4).</p> <p>MNSIQ is a validated measure of DPN based on the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study that used >1,100 patients with long-standing type 1 diabetes and a high prevalence of DPN of 33% (24). In that study, an MNSIQ score ≥ 4 yielded a sensitivity of 40%, a specificity of 92%, a positive predictive value of 69% and a negative predictive value of 78% compared with clinically defined DPN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Screening detected versus clinically diagnosed (years of diabetes) ○ Lower degree of hyperglycaemia ○ Participants lost to follow-up prior to second MNSIQ may introduce selection bias resulting in underestimation. They were older and had higher BMIs. ○ Use of MNSIQ versus neurological history and examination in conjunction with nerve conduction studies or validates small-fibre measures. ○ as a result of the relatively low sensitivity reported by the MNSIQ in the EDIC study, use of this instrument as a diagnostic tool for DPN should be expected to underestimate the true incidence of DPN. 	
<p>Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. [20]</p>	<p>- Daten: DaTraV-Daten, DMP-Nordrhein</p> <p>„Die Studienlage zur Häufigkeit der diabetischen Polyneuropathie variiert erheblich aufgrund verschiedener diagnostischer Kriterien, Untersuchungsmethoden und Studienpopulationen. Außer im DMP in Nordrhein-Westfalen sind keine wiederkehrenden Auswertungen verfügbar. Daher wurde der Anteil der Personen mit diabetischer Polyneuropathie auf Basis von Versorgungsdaten aller gesetzlich Krankenversicherten bestimmt.</p> <p>Der Anteil an Personen mit Diabetes, bei welchen eine diabetische Polyneuropathie dokumentiert ist, beträgt 13,5 % (Frauen: 12,7 %; Männer: 14,4 %) im Jahr 2013. Der Anteil steigt mit zunehmendem Alter an und erreicht in der Altersgruppe der 80- bis 89-Jährigen mit 15,9 % (Frauen: 15,0 %; Männer: 17,4 %) ein Maximum (Abbildung 29).“</p> <p>Die variierenden Dokumentations- und Diagnosestandards erschweren die Vergleichbarkeit mit anderen Studien und Datenquellen. Gemäß der Daten des DMP für Typ-2-Diabetes in Nordrhein-Westfalen liegt der Anteil von Personen mit diabetischer Neuropathie deutlich höher⁶¹ als in der hier gezeigten DaTraV-Datenanalyse. Unterschiede zeigen sich vor allem in den hohen Altersgruppen, in welchen die Auswertung der DaTraV-Daten den Anteil möglicherweise unterschätzt. Auch die meisten anderen Studien zeigen höhere Anteile an Personen mit Polyneuropathie^{84–86}. Zur besseren Vergleichbarkeit werden vereinfachte und praxistaugliche Empfehlungen und Diagnosestandards dringend benötigt. Seit 2011 besteht eine Dokumentationspflicht des diabetischen Fußsyndroms bei der Verordnung von podologischen Leistungen¹¹², welche möglicherweise zu einer Zunahme in der Dokumentation der Polyneuropathie beiträgt.“</p>		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves". Endocrine and Metabolic Science 2020; 1(1-2):100053. DOI: 10.1016/j.endmt.s.2020.100053.</p> <p>https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666396120300078</p> <p>Laufnummer: # 31585</p>	<p>Objective: to assess the prevalence of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and associated risk factors among patients with type 1 (T1D) and type 2 diabetes (T2D).</p> <p>Population: Patients diagnosed with DM of any cause and subclass were enrolled in the register („diabetes and nerves“). Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - missing declaration of consent, - age <18 years and - gestational diabetes. - Patients with DM were recruited from October 2016 through August 2018 mostly in primary care practices. <p>Methods: cross-sectional study, Data collection included a questionnaire, clinical and neurological examination and laboratory test results.</p> <p>DNP-Assessment: Neuropathy Symptom Score (NSS) and Neuropathy Deficit Score (NDS). Data were analyzed by bivariate and multivariate logistic regression.</p> <p>Clinical examination: bilateral foot inspection, assessment of arterial pulses (Aa. dorsalis pedis), ankle brachial index determination (ABI), the latter being indicative of peripheral arterial disease (PAD) or Mönckeberg’s media sclerosis. Foot pulses were classified as normal or reduced. PAD diagnosed with ABI ≤ 0.9 and Mönckeberg’s media sclerosis with ABI > 1.3 (Lawall et al., 2020).</p> <p>Neurological tests: sensation to touch, pain, vibration and temperature and ankle reflexes. Participants were asked to close their eyes during the tests.</p>	<p>A total of 141 patients with T1D and 844 patients with T2D mostly from primary care practices were enrolled in register initiative.</p> <p>Characteristics of the study population (Type-2-Diabetics, n=844) Age: 67 ± 12 Years BMI (kg/m2): 32 ± 6 Waist circumference (cm): 109 ± 15cm Diabetes duration (years): 22 ± 15 HbA1c (%): 7,4 ± 1,6 Hypertension, % (n): 35,4 (287) Nephropathy % (n): 26,2 (211) Retinopathy, % (n): 24,9 (201) PAD, % (n): 22,7 (185)</p> <p>Overall prevalence of DPN in the cohort 40.3% [95% CI: 37.3-43.3%],</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1DM: 29.1% [22.0-36.9%] - T2DM: 42.2% [38.9-45.6%]. <p>DNP-prevalence among patients with T2D stratified by diabetes duration in years: <1 year: 35% [15.0-55.0%] (n=20) <5 years: 30,5% (n=141) <10 years: 34,3% (n=181) <15 years: 43,5% (n=154) < 25years: 46,9% (n=207) ≥ 25 years: 60,0% [50,8; 69,2%] (n=120)</p> <p>Prevalance of DNP among patients with T2D stratified by age in years ≤ 40 years: 12,5% [0; 25%] (n=24) 41-55 years: 28,2% (n=124) 56-70 years: 38,8% (n=348) >70 years: 52,4% [47,3; 57,6%] (n=347)</p> <p>Among patients with T2D, those with DPN</p> <ul style="list-style-type: none"> - were older: 70 ± 11 years vs. 65 ± 13 years, p<0,001; - had a larger waist circumference: 112 ± 15cm vs. 108 ± 15cm, p<0,001; 	<ul style="list-style-type: none"> - Cross-sectional study - Base-linecharacteristics: Diabetes duration 22 ± 15 Jahre - Selektiv eingebracht von Vertretern der DGFN

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2018; 139:147–54. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.043. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518491.</p>	<p>Aims: to determine the prevalence and risk factors of diagnosed and undiagnosed painful and painless distal sensory polyneuropathy (DSPN).</p> <p>Methods: nationwide educational initiative (Nationale Aufklärungsinitiative [NAI]) “Diabetes! Do you listen to your feet?” (PROTECT study), From May 2013 through November 2016, 70 action days with promotional stands have been performed nationwide in 47 cities in Germany, 13 of which were organized in shopping centers and 34 in diabetes and health care fairs including >25,000 visitors, 1850 of whom underwent a foot examination.</p> <p>Participants underwent</p> <ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire and - Foot examination by certified podologist with bilateral assessment of pressure, temperature, and vibration sensation which were tested two times on each site and foot. <p>Among 1850 participants,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 781 had no history of diabetes (ND), - 126 had type 1 diabetes (T1D), and - 943 had type 2 diabetes (T2D). <p>Definitions:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - longer duration of diabetes: 16 ± 10 years vs. 12 ± 10 years, p<0,001; - had higher HbA1c level: 7,5 ± 1,7%, vs. 7,2 ± 1,5%, p=0,001 <p>Associated risk factors of DPN for T2DM with the use of two multiple logistic regression models (model 1 without and model 2 with diabetes complications):</p> <p>Age: OR [95% CI]: 1.02 [1.00-1.04], p = 0.056; OR 1,01 [95% CI 0,88; 1,03], p=0.363 Waist circumference: OR 1,01 [1,00; 1,03], p=0,068; OR 1,01 [1,00; 1,03], p=0,094 Limited range of motion: OR 3,38 [2,10; 5,45], p<0,001; OR 2,78 [1,64; 4,57], p<0,001;</p> <p>Model 2: Risk factors in multivariate analyses with diabetes complications:</p> <p>Nephropathy: OR 1,92 [1,14; 3,22], p=0,014 Retinopathy: OR 1,87 [1,10; 3,18], p=0,021 PAD: OR 1,81 [1,07; 3,08], p=0,027.</p> <p>DSPN was detected in 48.2% of ND (no history of diabetes), 44.3% of T1D, and 55.3% of T2D subjects.</p> <p>DSPN was painful, painless, or atypical in 62.1, 24.8, and 13.1% of the participants.</p> <p>Painful and painless DSPN were previously undiagnosed in 61.5 and 81.1% of the participants, respectively. In T2D subjects, painful and painless DSPN were associated with a higher and lower BMI, respectively. Among ND participants 39.2% had HbA1c levels indicating prediabetes/diabetes.</p> <p>For further information: See original article.</p>	<p>Selektiv eingebracht von Vertretern der DDG</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
Laufnummer: 32071	<ul style="list-style-type: none"> - Painful DSPN: polyneuropathy detected by bedside tests with pain and/or burning in the feet, - painless DSPN: polyneuropathy with paresthesias, numbness, or absence of symptoms. 		
Papanas, Nikolaos; Ziegler, Dan (2015): Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy. An Update 2015. In: <i>Rev Diabet Stud</i> 12 (1-2), S. 48–62. DOI: 10.1900/RDS.2015.12.48. Laufnummer: #32128	<p>Zeitpunkt der Suche: März 2015</p> <p>Fragestellung/Ziel: to provide an updated overview of DSPN risk factors and comorbidities.</p> <p>Der Grad der Assoziation wird in folgenden Kategorien angegeben: moderate association (+), stronger association (++) , very strong association (+++).</p> <p>Ergebnisse (nur Faktoren und Komorbiditäten mit sehr starker Assoziation und Retinopathie* hier aufgeführt): Diabetes duration: +++ Hyperglycaemia: +++ Nephropathy: +++ Retinopathy: ++ Autonomic neuropathy: +++ Peripheral artery disease: +++ Medial arterial calcification: +++ *Retinopathie aufgeführt, das diese in der vorherigen NVL Typ-2-Diabetes Neuropathie im Erwachsenenalter genannt wurde).</p> <p>Methodische Bewertung: Datenbanken und Schlagwörter der Suche angegeben; Screening, Selektion und Extraktion der Studien und Bewertung der Studien nicht beschrieben.</p>		Wird ergänzend aufgeführt. Methodik zur Beurteilung nicht ausreichend beschrieben. - Selektiv eingebracht

7.2.2.2 Fragebögen autonome Neuropathie

Referenz	Kommentar
Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2011): Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. Online verfügbar unter http://doi.org/10.6101/AZQ/000302 , zuletzt geprüft am 30.06.2016 Laufnummer: #25602	Vorherige NVL
Ziegler, Dan; Keller, Jutta; Maier, Christoph; Pannek, Jürgen (2021): Diabetische Neuropathie. In: <i>Diabetologie</i> 16 (2 Suppl), S243-S257. DOI: 10.1055/a-1515-9168. https://doi.org/10.1055/a-1515-9168 , #32107	DDG-Praxisempfehlung

Referenz	Abstract	Kommentar
<p>Greco C, Di Gennaro F, D'A-mato C, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. <i>Diabet Med</i> 2017; 34(6):834–8. DOI: 10.1111/dme.13310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27990686. <i>Laufnummer: 31596</i></p>	<p>Aim: To validate the Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS) 31, in its Italian version, for the diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in a clinic-based, single-centre study.</p> <p>Methods: A total of 73 participants with diabetes (age 55 ± 14 years) completed the COMPASS 31 questionnaire before undergoing cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy assessment according to cardiovascular reflex tests, neuropathic symptoms and signs, and vibration and thermal thresholds.</p> <p>Results: The COMPASS 31 total weighted score differed between participants with and without cardiovascular autonomic neuropathy (29.9 ± 19.5 vs 16.1 ± 14.7; P = 0.003) and with and without diabetic polyneuropathy (28.9 ± 19.1 vs 12.7 ± 11.3; P < 0.0001). It was related to cardiovascular reflex tests score (rho = 0.38, P = 0.0013) as well as diabetic polyneuropathy symptoms (rho=0.61, P < 0.0001) and signs scores (rho = 0.49, P < 0.0001). Receiver operating curve analysis showed a fair diagnostic accuracy of total score for cardiovascular autonomic neuropathy (area under the curve 0.748 ± 0.068, 95% CI 0.599–0.861) and diabetic polyneuropathy (area under the curve 0.742 ± 0.061, 95% CI 0.611–0.845). The best score thresholds were 16 for early cardiovascular autonomic neuropathy (sensitivity 75.0%, specificity 64.9%, positive predictive value 37.5% and negative predictive value 90.2%), and 17 for both confirmed cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy (sensitivity 70.0% and 65.5%, respectively; specificity 66.7% and 79.5%, respectively; positive predictive value 25.0% and 67.9%, respectively; and negative predictive value 93.0% and 77.8%, respectively). COMPASS 31 had a good internal consistency according to Cronbach's a coefficient of 0.73.</p> <p>Conclusions: COMPASS 31 can represent a valid, easy-to-use, quantitative assessment tool for autonomic symptoms in diabetic neuropathy, with a fair diagnostic accuracy for both cardiovascular autonomic neuropathy and diabetic polyneuropathy.</p>	<p>Eingebracht von Vertreterin der Deutschen Schmerzgesellschaft, COMPASS 31, Screening autonome Neuropathie</p>
<p>Sletten DM, Suarez GA, Low PA, et al. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. <i>Mayo Clin Proc</i> 2012; 87(12):1196–201. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218087. <i>Laufnummer: 31594</i></p>	<p>Objective: To develop a concise and statistically robust instrument to assess autonomic symptoms that provides clinically relevant scores of autonomic symptom severity based on the well-established 169-item Autonomic Symptom Profile (ASP) and its validated 84-question scoring instrument, the Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS).</p> <p>Patients and Methods: We assessed the internal consistency of COMPASS using Cronbach _ coefficients based on the ASP of 405 healthy control subjects recruited and seen in the Mayo Clinic Autonomic Disorders Center between March 1, 1995, and March 31, 2010. Applying a simplified scoring algorithm, we then used exploratory factor analysis with orthogonal rotation and eigenvalue calculations to extract internally consistent domains and to reduce dimensionality. This analysis was followed by expert revisions to eliminate redundant content and to retain clinically important questions and final assessment of the new instrument.</p> <p>Results: The new simplified scoring algorithm alone resulted in higher Cronbach _ values in all domains. Factor analysis revealed 7 domains with a total of 54 questions retained. Expert revisions resulted in further reduction of questions and domains with a remaining total of 31 questions in 6 domains (COMPASS 31). Measures of internal consistency were much improved compared to those for COMPASS. Following appropriate weighting, this instrument provides an autonomic symptom score from 0 to 100.</p> <p>Conclusion: COMPASS 31 is a refined, internally consistent, and markedly abbreviated quantitative measure of autonomic symptoms. It is based on the original ASP and COMPASS, applies a much simplified scoring algorithm, and is suitable for widespread use in autonomic research and practice.</p>	<p>Eingebracht von Vertreterin der Deutschen Schmerzgesellschaft, COMPASS 31, Screening autonome Neuropathie</p>
<p>Treister R, O'Neil K, Downs HM, et al. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy.</p>	<p>Background—The recently developed composite autonomic symptom score-31 (COMPASS-31) is a questionnaire for assessing symptoms of dysautonomia. It was distilled from the well established autonomic symptom profile questionnaire. COMPASS-31 has not yet been externally validated. To do so, we assessed its psychometric properties and its convergent validity in patients with or without objective diagnosis of small fiber polyneuropathy (SFPN).</p> <p>Methods—The internal validity and reliability of COMPASS-31 were assessed in participants with or without SFPN spanning the full autonomic symptoms severity. Convergent validity was assessed by comparing results of the COMPASS-31 and the gold standard autonomic function testing</p>	<p>Eingebracht von Vertreterin der Deutschen Schmerzgesellschaft,</p>

Referenz	Abstract	Kommentar
<p>European journal of neurology 2015; 22(7):1124–30. DOI: 10.1111/ene.12717. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907824. Laufnummer: 31595</p>	<p>(AFT) which measures cardiovagal, adrenergic, and sudomotor functions. Additionally, relationships between COMPASS-31 and the Short Form McGill pain questionnaire, Short Form Health Survey and a 0-10 numeric pain scale were assessed. COMPASS-31 and all other questionnaires results were compared between patients with or without evidence of SFPN, objectively confirmed by distal-leg PGP9.5-immunolabeled skin biopsy.</p> <p>Results—Among 66 participants (28 SFPN+, 38 SFPN-), COMPASS-31 total scores had excellent internal validity (Cronbach's $\alpha = 0.919$), test-retest reliability ($r_s = 0.886$; $p < 0.001$), and good convergent validity ($r_s = 0.474$; $p < 0.001$). COMPASS-31 scores differed between subjects with or without SFPN ($Z = -3.296$, $p < 0.001$), and demonstrated fair diagnostic accuracy. Area under the receiver operating characteristic curve was 0.749 ($P = 0.01$, 95% confidence interval 0.627-0.871).</p> <p>Conclusions—COMPASS-31 has good psychometric properties in the population of patients being evaluated for SFPN and thus it might be useful as an initial screening tool for the more expensive SFPN objective tests.</p>	<p>COMPASS 31, Screening autonome Neuropathie</p>
<p>Jost, W. H.; Papanas, N.; Rizos, A.; Russell, J. W.; Ziegler, D. (2012): Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS). In: <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i> 7 (1), S. 30–32. DOI: 10.1055/s-0031-1283927 https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1283927 Laufnummer: #31597</p>	<p>Abstract Early identification of autonomic neuropathy in diabetes mellitus is prognostically relevant. Available diagnostic methods are insufficient and cumbersome. Therefore, it is useful to establish a validated easy-to-use questionnaire. We decided to resort to the linguistic validation of the established Survey of Autonomic Symptoms (SAS). This was accomplished by adhering to internationally recognized and common procedures.</p> <p>First, the original was translated by two people – independently of each other. The two versions were then compared for concordance, and a consensus interpretation accepted by both of the translators was employed in 10 patients. The German version was subsequently translated back into the original language by two bilingual diabetologists to create an English consensus version. This version, in turn, was compared with the original version by all translators and modified until all the authors mutually agreed on a consensus version that was accomplished by bidirectional translation. Finally, this questionnaire was used in 40 patients with diabetes mellitus from two hospitals as a diagnostic tool in clinical practice. SAS – a simple questionnaire for the early detection of autonomic neuropathies in patients with diabetes mellitus – is well suitable in clinical practice.</p> <p>Validierung des SAS Der Survey of Autonomic Symptoms (SAS) wurde bei 30 Kontrollpersonen und 62 Patienten eingesetzt [Zilliox L, Peltier AC, Wren PA et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy. <i>Neurology</i> 2011; 76: 1099–1105]. Die Patienten, resp. Probanden hatten entweder eine Neuropathie (definiert als neuropathische Symptome und Defizite und mindestens einen von 4 Tests (Nervenleitgeschwindigkeit, quantitative sensorische Tests, quantitativer Sudomotor-Axon-Reflex-Test oder intraepidermale Nervenfaserdichte) mit pathologischem Ergebnis und gestörte Glukosetoleranz oder einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus. Die Validierung erfolgte einerseits im Vergleich zum validierten, jedoch für die Praxis zu ausführlichen ASP (Autonomic Symptom Profile) mit insgesamt 169 Fragen [3], andererseits zu einer etablierten autonomen Testbatterie.</p> <p>The area under the curve (AUC) der ROC-Kurven für den SASScore lag bei 0,828 (SEM 0,047, 95% CI, 0,737–0,920) und war mit der AUC des ASP von 0,812 (SEM 0,057, 95% CI 0,700–0,925) als "Goldstandard" für autonome Symptome vergleichbar. Entsprechend der ROC-Kurve liefert ein Cut-off für den SAS-Score > 0 eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 50% für die o. g. Diagnose der Neuropathie, während ein SAS-Score >3 eine Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 90% anzeigt.</p>	<p>Aus Praxisempfehlung Diabetische Neuropathie 2021 (Ziegler et al), Autonomic Symptom Score, Screening auf autonome Neuropathie</p>

Referenz	Abstract	Kommentar
<p>Zilliox, L.; Peltier, A. C.; Wren, P. A.; Anderson, A.; Smith, A. G.; Singleton, J. R. et al. (2011): Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy. The Survey of Autonomic Symptoms. In: <i>Neurology</i> 76 (12), S. 1099–1105. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182120147. https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/21422460/ Laufnummer: #32073</p>	<p>Objective: Autonomic symptoms may occur frequently in diabetic and other neuropathies. There is a need to develop a simple instrument to measure autonomic symptoms in subjects with neuropathy and to test the validity of the instrument.</p> <p>Methods: The Survey of Autonomic Symptoms (SAS) consists of 11 items in women and 12 in men. Each item is rated by an impact score ranging from 1 (least severe) to 5 (most severe). The SAS was tested in observational studies and compared to a previously validated autonomic scale, the Autonomic Symptom Profile (ASP), and to a series of autonomic tests.</p> <p>Results: The SAS was tested in 30 healthy controls and 62 subjects with neuropathy and impaired glucose tolerance or newly diagnosed diabetes. An increased SAS score was associated with the previously validated ASP (rank order correlation = 0.68; $p < 0.0001$) and with quantitative measures of autonomic function: a reduced quantitative sudomotor axon reflex test sweat volume (0.31; $p < 0.05$) and an abnormal 30:15 ratio (0.53; $p < 0.01$). The SAS shows a high sensitivity and specificity (area under the receiver operating characteristic curve 0.828) that compares favorably with the ASP. The SAS scale domains had a good internal consistency and reliability (Cronbach alpha = 0.76). The SAS symptom score was increased in neuropathy (95% confidence interval [CI] 2.99–4.14) compared to control (95% CI 0.58–1.69; $p < 0.0001$) subjects.</p> <p>Conclusions: The SAS is a new, valid, easily administered instrument to measure autonomic symptoms in early diabetic neuropathy and would be of value in assessing neuropathic autonomic symptoms in clinical trials and epidemiologic studies.</p>	<p>Zitiert in Jost, W. H.; Papanas, N.; Rizos, A.; Russell, J. W.; Ziegler, D. (2012): Interkulturelle Adaptation des Survey of Autonomic Symptoms (SAS).</p>
<p>Singh, Ruchi; Arbaz, Mohammed; Rai, Nirendra Kumar; Joshi, Rajnish (2019): Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. In: <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> 12, S. 1735–1742. DOI: 10.2147/DMSO.S214085 https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/31564941/ Laufnummer: #32072</p>	<p>Purpose: Diabetic autonomic neuropathy (DAN) is a common and disabling complication of diabetes, with cardiac autonomic neuropathy (CAN) being a major cause of mortality and morbidity. Standard autonomic function tests (AFT) are cumbersome and time consuming to conduct in OPD setting.</p> <p>Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) as a screening test for DAN.</p> <p>Patients and methods: A cross-sectional study which enrolled 60 type 2 diabetes individuals was conducted at a tertiary care center. Autonomic functions were evaluated by COMPASS-31 questionnaire as well as by standard Ewing's battery of tests; short-term heart rate variability; sympathetic skin response along with nerve conduction studies.</p> <p>Results: Thirty males and 24 females completed the study. Forty-nine (89%) participants had CAN, of which, 9 (17%) had definite CAN. Peripheral neuropathy was present in 20 (37%). COMPASS-31 scores showed no difference between "No CAN" and "Early CAN". "Definite CAN" individuals differed significantly from "No and Early CAN" on COMPASS-31 scores and its gastrointestinal sub-domain. Receiver operating characteristic between "Definite CAN" and "No and Early CAN" showed fair accuracy with AUC of 0.731 (95% CI 0.561–0.901), sensitivity 77.8%, specificity 71.7% at a cut-off of 28.67 of COMPASS-31 score. Gastrointestinal sub-domain, at a cut-off score of 5.8, had 77.8% sensitivity, 60% specificity, and AUC was 0.748 (95% CI 0.603–0.894).</p> <p>Conclusion: COMPASS-31, a self-administered tool, requiring less time, qualifies as an acceptable screening tool, especially for definite CAN. However, individuals scoring low on COMPASS-31 are still required to be evaluated by Ewing's battery to differentiate between "Early CAN" and "No CAN".</p>	

7.2.2.3 Neurologische Tests

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Chantelau E-A. A Novel Diagnostic Test for End-Stage Sensory Failure Associated</p>	<p>Pilot-Study</p>	<p>Participants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - total 116 participants <ul style="list-style-type: none"> o 25 healthy, o 22 patients with diabetes without relevant complications, 	<p>Cross-sectional proof-of-principle study of a diagnostic test for end-stage sensory failure,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pilot-Studie

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>With Diabetic Foot Ulceration: Proof-of-Principle Study. <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2021; 15(3):622–9. DOI: 10.1177/1932296819900256. https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/31948277/.</p> <p>Laufnummer: #31570</p>	<p>Objectives: A novel suprathreshold pinprick pain stimulus of 512 mN force made from optical glass-fiber was explored in a prospective cross-sectional diagnostic accuracy study to detect DFU-related end-stage sensory failure.</p> <p>Methods: Palmar and plantar surfaces were stimulated in a standardized fashion. At the feet, the second and third toe skinfolds and the middle of the plantar arch were stimulated. Participants scored stimulated pricking discomfort or pain intensity 0 to 10 on a numerical rating scale.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ 19 patients with previous painful foot or leg injuries, and ○ 50 patients with previous or active painless DFU [reference standard]]. <p>Results: At hands: intensity rated on average 5 (1-10) [median (range)] by 114/116 participants. Per foot: Participants without DFU: 5 (1-10), patients with DFU 0 (0-3) ($P < .0001$). At plantar toe skinfolds, the absence of pinprick pain perception detected DFU-associated sensory failure with an accuracy of 99.5% (sensitivity 99.5%, specificity 99.4%, positive likelihood ratio 248, and negative likelihood ratio 0.005).</p>	<p>Argumentation für Pinprick:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lack of 10g Semmes-Weinstein monofilament touch perception to diagnose DFU-associated end-stage sensory failure has questionable reproducibility, and sensitivity or specificity as low as 51% to 63% in some studies. - cutaneous pain perception rather than touch perception is causative for painless DFU. - Eingbracht von Vertreterin des Verbandes der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland e. V. (VDBD)
<p>Literatur zur Durchführung und Auswertung neurologischer Tests zitiert nach [12]</p>	<p>Hilz, M. J.; Axelrod, F. B.; Hermann, K.; Haertl, U.; Duetsch, M.; Neundorfer, B. (1998): Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. In: <i>J Neurol Sci</i> 159 (2), S. 219–225. [21]</p> <p>Claus, D.; Carvalho, V. P.; Neundorfer, B.; Blaise, J. F. (1988): Zur Untersuchung des Vibrationsempfindens. Normalbefunde und methodologische Aspekte. In: <i>Nervenarzt</i> 59 (3), S. 138–142. [22]</p> <p>McNeely, M. J.; Boyko, E. J.; Ahroni, J. H.; Stensel, V. L.; Reiber, G. E.; Smith, D. G.; Pecoraro, R. F. (1995): The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? In: <i>Diabetes Care</i> 18 (2), S. 216–219 [23]</p> <p>Boyko, E. J.; Ahroni, J. H.; Stensel, V.; Forsberg, R. C.; Davignon, D. R.; Smith, D. G. (1999): A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. In: <i>Diabetes Care</i> 22 (7), S. 1036–1042. [24]</p> <p>Pham, H.; Armstrong, D. G.; Harvey, C.; Harkless, L. B.; Giurini, J. M.; Veves, A. (2000): Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. A prospective multicenter trial. In: <i>Diabetes Care</i> 23 (5), S. 606–611. [25]</p> <p>Kumar, S.; Fernando, D. J.; Veves, A.; Knowles, E. A.; Young, M. J.; Boulton, A. J. (1991): Semmes-Weinstein monofilaments. A simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. In: <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 13 (1-2), S. 63–67. [26]</p> <p>Booth, J.; Young, M. J. (2000): Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. In: <i>Diabetes Care</i> 23 (7), S. 984–988. [27]</p>		
<p>Aufklärungs-Initiative Diabetische Neuropathie, Wörwag Pharma, Deutsche Diabetes Stiftung (DDS). Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Diagnose der diabetischen Polyneuropathie. 2021 [cited: 2022-08-09]. https://www.nai-diabetische-neuropa-</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Selektiv eingebracht von der DDG 		

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>thie.de/assets/pdfs/Diagnose-Manual-DSPN-Schritt-f%C3%BCr-Schritt.pdf. Laufnummer: 32781</p>			

7.3 Sensomotorische diabetische Polyneuropathie/Fußläsionen

7.3.1 Strukturierte Recherche

7.3.1.1 Risikoassessment, Screeningintervalle

Nice Guideline NG19 – Diabetic foot problems 2015 [28]

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. Last updated: 11 October 2019. 2015 (NICE Clinical Guideline; 19) [cited: 2022-11-04]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>. #32993

Referenz	Kommentar
<p>NICE Guideline NG 19, Diabetic foot problems: prevention and management (2015), Laufnummer: #32446 Für die Fragestellung der NVL (Kapitel Diagnostik/Screening auf Folge- und Begleiterkrankungen) relevante Review questions:</p> <p>Review question 4: What are the clinical utilities of assessment and risk stratification tools for examining the feet of people with diabetes and classifying risk of foot problems? Review question 5: How often should people with diabetes at risk for developing foot problems be reviewed?</p> <p>Review question 4: What are the clinical utilities of assessment and risk stratification tools for examining the feet of people with diabetes and classifying risk of foot problems? Objective: To establish the risks, benefits and accuracy of assessment and risk stratification tools for examining feet and classifying the risk of people with diabetes developing foot problems Treated as two questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - What are the clinical utilities of stratification systems for classifying the risk of foot problems for people with diabetes? (Question A) - What are the clinical utilities of assessment tests for examining the feet of people with diabetes? (Question B) <p>Question A: Risk stratification systems Population: All people with diabetes Intervention: Risk stratification system Comparator: Clinical judgement/other classification</p>	<p>Methodische Bewertung in Anlehnung an AMSTAR-2: y-py-n-py-n-y-y-py-n-NoMa-NoMa-y-n-n-y</p> <p>Wahl des Studientyps: Begründung nicht angegeben Selektion: No (keine Angabe, wie viele Personen gescreent haben) Funding in den Studien: nicht angegeben PICO-Heterogenitäten diskutiert: No Publication bias: No</p>

Referenz	Kommentar
<p>Outcome: Foot ulcer incidence, Rates of gangrene, Amputation rates, Rates of ED / hospital use, Resource use and costs</p> <p>Inclusion: systematic review, test and treat RCT, cohort or case-control studies, Papers reporting validation of risk stratification systems</p> <p>Exclusion: Cross sectional studies or case series, Papers reporting derivation of risk stratification systems.</p> <p>Identified papers:</p> <p>Systematic reviews</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monteiro-Soares (2011) <p>Studies</p> <p>Leese,G.P. (2006), Monteiro-Soares,M. (2012), Monteiro-Soares,M. (2010), Peters,E.J. (2001).</p> <p>Egebnisse:</p> <p>Monteiro-Soares (2012), Retrospective cohort study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population: 364 patients with diabetes attending a podiatry section Jan 2008 to Dec 2010, Mean age 64 (19 to 94 years), 49% male, 99.7% type II diabetes, 42% used insulin, Mean diabetes duration 17 years (range 1 to 52 years) - Systems: Modified IWGDF, SIGN, Seattle risk score, ADA, UT - Follow-up: Median follow up 12 months (range 1 to 12) - Authors conclusion: all systems are equally and highly accurate. Trend observed for increased diabetic foot ulcer occurrence in higher risk groups. All systems presented <30% positive predictive values – of those classified as at risk more than 70% will not develop a diabetic foot ulcer. For highest risk group (or highest combined with medium risk) there are excellent negative predictive values. Almost all patients developing a foot ulcer are predicted by the systems. - Modified-GRADE: Quality low, serious risk of bias (retrospective), serious indirecness (tertiary referral setting with higher prevalence of DFU) <p>Monteiro-Soares (2010), Retrospective cohort study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population: 360 patients attending the podiatry section of a diabetic foot clinic from 2002 to 2008. Median age 65 years, 98% Type II diabetes, 45% male - System: Boyko stratification model (Seattle Risk Score) - Follow-up: Median follow-up of 25 months, Range 3 to 86 months. Follow up ended on first ulcer occurrence. - Authors conclusion: Authors conclude that the Boyko system is an excellent discriminating instrument for foot ulcer prediction in patients with diabetes. Inclusion of footwear variable may improve the model. - Modified-GRADE: Quality low (serious risk of bias (retrospective study, serious indirecness (tertiary referral setting with higher prevalence of DFU) <p>Leese (2006), Prospective cohort study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population: 3526 patients attending for routine diabetes care in hospital and community. Mean age 64.7 years (range 15-101), 91% Type 2, Mean diabetes duration 8.8 years - System: SIGN system - Follow-up: Mean follow up 1.7 years (+/- 0.9) - Authors conclusion: the main value of the tool is in identifying patients at low risk of ulceration. Low risk patients had a 99.6% chance of remaining free from ulceration. - Modified GRADE: Quality high <p>Peters (2001) Prospective case control study</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population: 236 patients, Female 53.5%, Type 2 diabetes 93.8%, Mean age 52.6 (+/- 10.4 SD), Mean diabetes duration 11 years (+/- 9.3 SD) - System: IWGDF system - Follow-up: Mean follow up 30 months - Authors conclude that the system is effective in predicting groups that are more likely to develop foot complications. - Modified GRADE: Quality moderate (serious other bias – unclear loss to follow up). 	

Referenz							Kommentar
System	Paper	Category	Se	Sp	LR+	LR-	
Predictive accuracy of risk stratification systems							
IWGDF	Peters, 2001	3	74 (62-86)	86 (81-92)	5.35 (3.52-8.14)	0.30 (0.19-0.47)	
		3+2	87 (78-96)	58 (51-66)	2.10 (1.70-2.59)	0.22 (0.11-0.45)	
Modified IWGDF	Monteiro-Soares, 2012	3A+3B	88 (77-99)	71 (66-76)	3.00 (2.40-3.70)	0.20 (0.07-0.40)	
		2A+2B+3A+3B	100 (NC)	45 (39-50)	1.80 (1.60-1.90)	NC	
		1+2A+2B+3A+3B	100 (NC)	38 (33-44)	1.60 (1.50-1.80)	NC	
SIGN	Monteiro-Soares, 2012	High	100 (NC)	52 (46-57)	2.10 (1.80-2.30)	NC	
		High + moderate	100 (NC)	9 (6-12)	1.10 (1.00-1.10)	NC	
	Leese, 2006	High	84 (79-90)	90 (89-91)	8.41 (7.45-9.49)	0.17 (0.12-0.25)	
		High + moderate	95 (92-98)	67 (65-68)	2.97 (2.70-3.04)	0.07 (0.04-0.14)	
Seattle	Monteiro-Soares, 2012	Highest	70 (54-85)	83 (79-87)	4.20 (3.00-5.80)	0.40 (0.20-0.60)	
		Highest + next to highest	85 (73-97)	70 (65-75)	2.80 (2.20-3.50)	0.20 (0.10-0.50)	
		Highest + next to highest + next to lowest	94 (86-100)	44 (39-49)	1.70 (1.50-1.90)	0.10 (0.04-0.50)	
	Monteiro-Soares, 2010	Highest	61 (51-70)	87 (83-91)	4.7 (3.33-6.76)	0.45 (0.35-0.58)	
		Highest + next to highest	84 (75-90)	70 (65-75)	2.83 (2.34-3.47)	0.23 (0.14-0.36)	
		Highest + next to highest + next to lowest	95 (88-98)	50 (44-56)	1.88 (1.65-2.13)	0.10 (0.05-0.25)	
ADA	Monteiro-Soares, 2012	3	91 (81-100)	70 (66-75)	3.10 (2.50-3.70)	0.10 (0.04-0.40)	
		2+3	100 (NC)	56 (51-61)	2.30 (2.00-2.60)	NC	
		1+2+3	100 (NC)	13 (9-17)	1.10 (1.10-1.20)	NC	
UT	Monteiro-Soares, 2012	3	58 (41-74)	85 (81-89)	3.70 (2.50-5.50)	0.50 (0.30-0.70)	
		2+3	64 (47-80)	73 (68-78)	2.30 (1.70-3.20)	0.50 (0.30-0.80)	
		1+2+3	73 (58-88)	66 (61-71)	2.10 (1.60-2.80)	0.40 (0.20-0.70)	

(Tabelle 3 aus dem Originaldokument von NICE, Appendix I), Abkürzungen: *Abbreviations: IWGDF, International Working Group on Diabetic Foot; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; ADA, American Diabetes Association; UT, University of Texas.*

Referenz	Kommentar
<p>Evidence statement (NICE): Limited evidence from 4 cohort studies of mixed quality shows that 5 stratification systems (SIGN, Seattle risk score, UT, ADA and IWGDF) can predict ulcer occurrence, lower limb amputation or death. The systems were found to have similar predictive ability.</p> <p>Question B: Assessment tests</p> <p>Population: all people with diabetes</p> <p>Prognostic factor: Assessment tests</p> <p>Tools for examining feet include:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 10g monofilament - Tuning fork - Neurothesiometer - Biothesiometer - Tendon hammer - Achilles hammer - LDI flare test - QST devices - Neuropad - Ipswich touch test - Neurotip - Hot or cold rods <p>Comparator: Clinical judgement/ other tests</p> <p>Outcomes: Foot ulcer incidence, Rates of gangrene, Amputation rates, Rates of ED / hospital use, Resources use and costs</p> <p>Inclusion: Systematic review, test and treat RCT or cohort studies, Papers reporting validation of risk stratification systems</p> <p>Exclusion: Case control, cross sectional studies or case series, Papers reported derivation of examination tools, Papers not reporting prognostic accuracy, Studies of tests for PVD</p> <p>Included studies: 12 papers describing 12 primary studies met the inclusion criteria for the review of examination tools. (Nather, A. (2008), Boyko, E. J. (2006), Abbott, C. A. (2002), Carrington, A. L. (2002), Kastenbauer, T. (2001), Pham, H.. (2000), Adler, A. I. (1999), Boyko, E. J. (1999), Litzelman, D. K. (1997), Young, M. J. (1994), Rith-Najarian, S. J. (1992), Leese, G. P. (2013))</p>	

Modified-GRADE summary for studies on assessment tests

Study	Design	Risk of bias	Indirectness	Imprecision	Other	Participants	Quality
Nather (2008)	Prospective cohort	Serious ¹	Serious ²	Very serious ³	No serious	202	Very low
Boyko (2006)	Prospective cohort	Serious ¹	No serious	Serious ⁴	No serious	1285	low
Abbott (2002)	Prospective cohort	Serious ⁵	No serious	Very serious ³	No serious	6613	Very low
Carrington (2002)	Prospective cohort	Serious ¹	No serious	Very serious ³	No serious	169	Very low
Kastenbauer (2001)	Prospective cohort	Serious ⁵	Serious ⁶	Very serious ³	No serious	187	Very low
Pham (2000)	Prospective cohort	Serious ⁵	Serious ⁷	Very serious ³	No serious	248	Very low
Adler (1999)	Prospective cohort	No serious	Serious ⁸	Very serious ³	No serious	776	Very low
Boyko (1999)	Prospective cohort	No serious	No serious	Very serious ³	No serious	1483 (limbs)	Low
Litzelman (1997)	Prospective cohort	No serious	Serious ⁹	Serious ⁴	No serious	352	low
Young (1994)	Prospective cohort	Serious ⁵	No serious	Very serious ³	No serious	469	Very low
Rith-Najarian (1992)	Prospective cohort	Serious ⁵	No serious	Very serious ¹⁰	No serious	358	Very low

¹ Downgrade one level - Unclear whether important potential confounders (other than the risk factors of interest) are appropriately accounted for.

² Downgrade one level - Setting - patients were already managed by the hospital multidisciplinary team (Singapore therefore high prevalence of DFU (rather than community).

³ Downgrade two levels - No model diagnostics were reported; no further validation of identified risk factors

⁴ Downgrade one level - No further validation of identified risk factors

⁵ Downgrade one level - Potential confounders (other than the risk factors of interest) are not appropriately accounted for.

⁶ Downgrade one level - Non-consecutive recruitment (i.e. on every second day of the screening period, the first two patients who met the criteria were recruited); hospital setting.

⁷ Downgrade one level - Both patients who attended tertiary centre and primary care cōnics were included.

⁸ Downgrade one level - study population - only US veterans with diabetes (98,2% male).

⁹ Downgrade one level - Study population . only non-insulin dependent patients who were socioeconomically disadvantaged.

¹⁰ Downgrade two levels - Only simple chi-squared analysis; no further validation of identified risk factors

(Tabelle 4 aus dem Originaldokument von NICE, Appendix I))

Referenz									Kommentar
Independent predictors of foot ulceration from multi-variate analysis									
	Boyko (2006)	Abbott (2002)	Carrington (2002)	Kastenbauer (2001)	Pham (2000)	Boyko (1999)	Litzeman (1997)	Young (1994)	
Monofilament	HR 2.03 (1.50-2.76) [P=<0.001]	RR 1.80 (1.36-2.39) P=<0.0001	NS	NS	Adjusted OR 2.4 (1.1-5.3) P=0.036	RR 2.17 (1.52-3.08) P=<0.001	Adjusted OR 5.23 (2.26-12.13) P=<0.001		
Plantar pressure, Novel platform	-			RR 6.3 (1.2-32.7)					
Plantar pressure, f scan mat					OR 2.0 (1.2-3.3) P=0.007				
Neuropathy symptom score		NS							
Neuropathy disability score		RR 2.32 (1.61-3.35) P=<0.0001			OR 3.1 (1.3-7.6) P=0.013				
Foot deformity score		RR 1.57 (1.22-2.02) P=0.0004							
Warm and cool rods		NS							
Pain sensation Neurotip		NS							
Achilles tendon reflex		NS				NS			
Sensortek							NS		
Goniometer									
Neurothesiometer			NS						

Referenz									Kommentar
Biothesiometer				RR 25.4 (3.1-205)	Adjusted OR 3.4 (1.7-6.8) P=0.001			VPT>25 vs VPT <15 ad- justed OR = 6.82 (2.75- 16.92) P=<0.01	
MNCV				RR 0.90 (0.84-0.96) P=0.001					
<p>(a) Blank cells indicate the test was not examined by the study. NS = Included in univariate analysis but not significant in multivariate analysis (b) Abbfeviations OR, odds ratio; HR, hazard ratio; MNCV, motor nerve conduction velocity (Tabelle 5 aus dem Originaldokument von NICE, Appendix I)</p>									
Independent predictors of lower limb amputation from multi-variate analysis									
	Nather (2008)			Carrington (2002)			Adler (1999)		
Monofilament	NS			RR 5.18 (1.96-13.68) P=0.001			AAI model 2.2 (0.8-6.2) TcP02 model 2.9 (1.1-7.8) Pulse model 2.5 (0.9-6.8)		
Plantar pressure, Novel platform									
Plantar pressure, f scan mat									
Neuropathy symptom score									
Neuropathy disability score									
Foot deformity score									
Warm and cool rods									
Pain sensation Neurotip									
Achilles tendon reflex									
Sensortek									
Goniometer									
Neurothesiometer									
Biothesiometer									

Referenz	Kommentar
<p>MNCV</p> <p style="text-align: center;">NS</p> <p>(a) Blank cells indicate the test was not examined by the study. NS = included in univariate analysis but not significant in multivariate analysis (b) Abbreviations OR, Odds ratio; HR, hazard ratio; NS, not Significant; MNCV, motor nerve conduction velocity (Tabelle 6 aus den Originaldokumenten von NICE, Appendix I)</p> <p>Evidence statement (NICE): Limited evidence from 13 low to very low quality cohort studies showed that tests for loss of sensation in the feet of people with diabetes can predict foot ulcer occurrence, lower limb amputation and death.</p> <p>Review question 5: How often should people with diabetes at risk for developing foot problems be reviewed? Objective: To determine the appropriate review frequency for people with diabetes according to the risk of developing foot problems. Population: Children, young people and adults with type 1 or type 2 diabetes. Intervention: Review schedules of varying frequency Comparator: Standard care based on risk category Outcomes: Rates of foot ulceration/ infection, Rates of gangrene resulting from diabetes, Rates of amputation (major and minor), Rates of A&E / hospital admission for foot problems resulting from diabetes, Resource use and costs Other criteria for inclusion/exclusion of studies: Exclusion: • Children, young people and adults with diabetes with foot problems who are admitted to hospital. Study design:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Systematic review - Randomised controlled trials <p>If insufficient evidence is available progress to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-randomised controlled trials - Cohort study <p>Identified papers: none.</p> <p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2021 exceptional surveillance of diabetic foot problems: prevention and management (NICE guideline NG19): Surveillance report. 2021 [cited: 2022-05-06]. https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/resources/2021-exceptional-surveillance-of-diabetic-foot-problems-prevention-and-management-nice-guideline-ng19-9260014573/chapter/Surveillance-decision?tab=evidence. Laufnummer: 32444</p>	
	<p>Über die exceptional surveillance der NICE-Guideline NG19 identifiziert. HTA-Berichte (siehe unten)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
Crawford F, Chappell FM, Lewsey J, et al. Risk assess-	Objective: evidence-based evaluation of the clinical effectiveness and costeffectiveness of the foot ulcer risk assessments and structured care interventions for people with diabetes mellitus.	Clinical prediction rule: PODUS Data Methods: Source of data: - Previous research (PODUS 2015): Development of clinical prediction rule (inability to feel a 10-g monofilament, absent pulses and history),	AMSTAR-Bewertung nur für die Podus-	Methodische Bewertung durch statistische Methodik

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>ments and structured care interventions for prevention of foot ulceration in diabetes: Development and validation of a prognostic model. Health Technol Assess 2020; 24(62):1–198. DOI: 10.3310/hta24620. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33236718. Laufnummer: 32443</p>	<p>(ÄZQ: im Folgenden nur clinical effectiveness betrachtet, structured care interventions nicht betrachtet. Im aktuellen NVL Kapitel geht es um das Screening und nicht um Interventionen)</p> <p>Research questions: Clinical effectiveness of: - Use of a validated clinical prediction rule? - Alternative strategies including monitoring intervals?</p> <p>Research objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extending (developing) prognostic model to clinical prediction rule, conduct external validation - undertaking survival analysis of time to ulceration and analysing routinely collected data from people with diabetes mellitus to calculate the transitional probability of an individual moving from one risk state to another over time - systematic overview of preventive effects of interventions for foot ulcerations <p>Suche: Inception to February 2019</p> <p>Design: - develop and validate a prognostic model using predictive modelling, calibration and discrimination techniques. - An overview of systematic reviews already completed was followed by a review of randomised controlled trials of interventions to prevent foot ulceration in diabetes mellitus. - A review of the health economic literature was followed by the construction of an economic model, an analysis of the transitional probability of moving from one foot risk state to another, an assessment of cost-effectiveness and a value-of-information analysis.</p> <p>Interventions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Simple and complex interventions - Different monitoring intervals <p>Main Outcome: Incidence of foot ulceration</p>	<p>data used: Data from 16.385 people with DM, 4 validation Studies, Outcome: binary outcome: foot ulceration within 2 years.(siehe Crawford 2015), one external validation study(5th dataset)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PODUS 2015 (siehe dort): 10 studies from Individual patient data SR (4 bzw. 5 studies could be used for development of clinical prediction rule); Searches were re-run to identify new studies (last search June and August 2017), no new data (1 study author did not answer requests). - results of the PODUS analyses expressed as summary odds ratios from meta-analysis, which do not allow to assess risk of ulcer for individual patients → development of a CPR based on the PODUS analyses and development of a simple scoring system to identify patients at higher risk of ulceration. <ul style="list-style-type: none"> - Statistic Methods: transforming logistic regression model into clinical prediction rule (siehe HAT-Bericht). - PODUS CPR: 0-4 Punkte (10g Monofilament 0-1, pedal pulse 0-1, history 0-2) <p>Population-based probability of ulcer at 2 years for each CPR Score, calculated using Pavlou's method in the development data sets: CPR-Score / Patients (n) / Probability of ulcer at 2 years 0 / 4646 / 0,024 (95% CI 0,014; 0,03) 1 / 2406 / 0,06 (95% CI 0,035; 0,09) 2 / 676 / 0,140 (95% CI 0,085; 0,21) 3 / 358 / 0,292 (95% CI 0,192; 0,41) 4 / 169 / 0,551 (95% CI 0,379; 0,641)</p> <p>- Development of ulcer despite no neurological or vascular damage: 1,96% in development data set , 0,93% in validation data set (<5% of all ulcers)</p> <p>Economic evaluations: To calculate monitoring interval for risk assessment, we used data from an electronic health record (Scottish Care Information – Diabetes Collaboration), which is used in the routine management of NHS patients with diabetes mellitus in Scotland. Transition probabilities (of moving from one risk category to another) that are required for the model were then estimated based on a set of parametric survival models. Results (aus Sicht der Autoren):</p> <ul style="list-style-type: none"> - clinical prediction rule was found to accurately assess the risk of foot ulceration. 	<p><i>Daten-Gewinnung möglich, siehe dort.</i></p> <p><i>Bewertung der Statistischen Methoden zur Entwicklung des Modells und der Imputationen fehlender Daten bei der Analyse der Versorgungsdaten schwer möglich.</i></p>	<p>und Modellierungen/Imputationen erschwert (keine klassischer SR, Modellentwicklung)</p> <p>Identifiziert über exceptional surveillance der NICE-Guideline NG19 und führt aktuell (Stand 05/2022) zu einer Überarbeitung der Leitlinie, die voraussichtlich im Frühjahr 2023 abgeschlossen sein wird</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Data source:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to estimate monitoring interval: data from electronic health record for 26,154 people in one Scottish health board - to validate clinical prediction rule: Prediction of Diabetic foot ulcerationS (PODUS) data set (siehe unten). 	<ul style="list-style-type: none"> - risk of developing a foot ulcer did not change over time for most people. - at the first clinic appointment, 25,003 patients (96%) were classified as at low risk. This decreased to 23,867 patients (91%) by the final clinic appointment. Over time, there was an increase in patients classified as at moderate risk (first visit, 3%; final visit, 4%) and at high risk (first visit, 1%; final visit, 4%). Overall, 1397 (5%) of the cohort changed their risk status between their first visit and their final visit. <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The diabetes mellitus population used in our analysis was a mix of an incident and prevalent population. - patients' results for the three predictive tests included in the CPR were frequently missing. - Large number of missing data in the electronic health record. - amputation events may be under-recorded, patients who progress to the stage of requiring an amputation may no longer be seen by the foot care team and, as a result, their data are not captured by risk assessment monitoring. 		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Crawford F, Cezard G, Chappell FM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: The international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). Health Technol Assess 2015;</p>	<p>Objective: systematic review of individual patient data (IPD) to identify the most highly prognostic factors for foot ulceration (i.e. symptoms, signs, diagnostic tests) in people with diabetes.</p> <p>Research questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Most highly prognostic factors? - How predictive are the risk assessment recommendations in UK national clinical guidelines? - Weitere (siehe Artikel) <p>Zeitpunkt der Suche: January 2013</p>	<p>16 Kohortenstudien identifiziert, von 10 individuelle Patientendaten erhalten. N=16.000.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 data-set was kept for independent validation - Abbott et al., 2002 - Crawford et al., 2011 - Kästenbauer et al., 2001 - Leese et al., 2011 - Monami et al., 2009 - Monteiro-Soares and Dinis-Ribeiro, 2010 - Pham et al., 2000 - Rith-Najarian et al., 1992 - Young et al., 1994 - Boyko et al., 2006 (Validation) <p>Risk of bias:</p>	<p>Moderat (so weit beurteilbar, keine Interventionsstudie)</p> <p>y-py-n-py-y-y-n-y-py-y-y-y-y-y-n-y</p> <p>Nicht-erfüllte Kriterien: - Auswahl des Studientyps nicht begründet,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Methodology of IPD meta-analyses of observational studies is undeveloped compared with that of RCTs. - die Wahl der Prädiktoren war durch die Betrachtung in den Studien und die klini-

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar																								
<p>19(57):1–210. DOI: 10.3310/hta19570. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211920. Laufnummer: 32486</p>	<p>Population: Individuals with diabetes (Type 1 or type 2) who were free of foot ulcerations</p> <p>Endpunkt: foot ulceration</p> <p>Selection of candidate variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Had to be collected in at least 3 studies, <60% missing. - Coded in such a way to allow standardization - the extent of heterogeneity should not invalidate the results of meta-analysis. <p>For each of these variables a univariate meta-analysis was performed and discussed by members of the review international steering committee.</p> <p>Most important clinical predictors identified by them were age, sex, duration of diabetes, monofilaments and pulses.</p>	<p>quality of the conduct of the 10 studies included was assessed as high. Only the blinding of the individuals who ascertained the outcome variable (ulceration) to the status of the exposure variables was not maintained in 50% of the included studies.</p> <p>Demographics, anthropometrics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overall average age 63years, - Percentage of men 58% (44-57% in most studies, one study (Boyko et al., 2006: 98% men) - Mean BMI ranged from 27-31kg/m2, overall average 30kg/m2 - Type of diabetes: 3 studies only type-2-DM, remaining studies type-2-DM 61-98%. - Diabetes duration: average 9 years (7-16 years) - HbA1c on average 8% apart from Young et al (11%), Kästenbauer et al. (10%) and Boyko et al. (10%). <p>After univariate meta-analyses, the most clinically important predictors were identified by an international steering committee for inclusion in the primary, multivariable meta-analysis Primary metaanalysis included age, sex, duration of diabetes, monofilaments and pulses as predictors.</p> <p>A: For patients without history of ulceration or amputation:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Predictor</th> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>I²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>1,008</td> <td>0,995 to 1,021</td> <td>29,8%</td> </tr> <tr> <td>Duration of Diabetes</td> <td>1,029</td> <td>1.017 to 1.04</td> <td>4,9%</td> </tr> <tr> <td>Monofilament</td> <td>3,438</td> <td>2.772 to 4.264</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Pulses</td> <td>2,605</td> <td>1.808 to 3.754</td> <td>42,7%</td> </tr> <tr> <td>Sex (female)</td> <td>0,841</td> <td>0.682 to 1.037</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>(adjusted for the other factors)</p> <p>Evidenzbewertung in Anlehnung an GRADE (NVL): GRADE Guidelines 28: For questions of prognosis, a body of observational evidence (potentially including patients enrolled in randomized controlled trials) begins as high certainty in the evidence. Predictive effect of absence of pedal pulses or insensitivity to 10g-monofilament (Aussagesicherheit der Evidenz sehr niedrig)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risk of bias: Qualität der Studiendurchführung von Review-Autor*innen als high eingeschätzt, aber kein „Blinding of outcome assessors“ in der Hälfte der Studien (-1) - Inconsistency of results: Pulses: moderate Heterogeneity (I²: 42,7%) (-1), 10g-monofilament (I²: 0%), keine Herabstufung 	Predictor	OR	95% CI	I ²	Age	1,008	0,995 to 1,021	29,8%	Duration of Diabetes	1,029	1.017 to 1.04	4,9%	Monofilament	3,438	2.772 to 4.264	0%	Pulses	2,605	1.808 to 3.754	42,7%	Sex (female)	0,841	0.682 to 1.037	0%	<p>- ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt, - Publication bias nicht betrachtet</p>	<p>sche Einschätzung des steering committee vorgegeben.</p> <p>- Heterogenitäten in der Erfassung/Durchführung von Tests und Populationen („monofilament was used on different sites of the foot in each of the cohorts.“)</p> <p>- in der aktuelleren Publikation (Crawford 2020) wird angegeben, dass das Risiko der Ulcusentwicklung über zwei Jahre betrachtet wurde.</p>
Predictor	OR	95% CI	I ²																									
Age	1,008	0,995 to 1,021	29,8%																									
Duration of Diabetes	1,029	1.017 to 1.04	4,9%																									
Monofilament	3,438	2.772 to 4.264	0%																									
Pulses	2,605	1.808 to 3.754	42,7%																									
Sex (female)	0,841	0.682 to 1.037	0%																									

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar																												
		<ul style="list-style-type: none"> - Indirectness: Downgraded (-1) wegen: Heterogenität in Population/Setting, Beobachtungszeit, differences in Intervention (bezogen auf 10g-Monofilament: unterschiedliche Testdurchführung (Downgraded -2)) - Imprecision: keine Herabstufung, da untere Grenze des KI deutlich höher als 1 und in der späteren Empfehlung werden verschiedene Faktoren zusammen betrachtet (siehe GRADE Handbook: Imprecision in guidelines) - Publication bias: IPD-Analyse: Es wurden 16 Studien identifiziert, aber es waren nur von 10 Studien individuelle Patientendaten vorhanden. <p>B: For all patients</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Predictor</th> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>I2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>1,005</td> <td>0.994 to 1.016</td> <td>37,4%</td> </tr> <tr> <td>Duration of Diabetes</td> <td>1,024</td> <td>1.011 to 1.036</td> <td>38,1%</td> </tr> <tr> <td>Monofilament</td> <td>3,184</td> <td>2.654 to 3.82</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Pulses (absent of at least one pedal ulse)</td> <td>1,968</td> <td>1.624 to 2.386</td> <td>1,6%</td> </tr> <tr> <td>Sex (female)</td> <td>0,743</td> <td>0.598 to 0.922</td> <td>20,7%</td> </tr> <tr> <td>Previous history</td> <td>6,589</td> <td>2.488 to 17.45</td> <td>94.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>(adjusted for the other factors)</p> <p>What is the value of other commonly used tests not included in the models, particularly tests that permit patients to influence outcome?</p> <p>Vibration perception threshold:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 studies, adjusted for age, sex, duration of diabetes, monofilament and pulses) - All patients: n=8003: OR 3,026 (95% CI 1,353; 6,765), I²: 73,3% - People with no history of ulceration or amputation: OR 2,294 (95% CI 1,189; 4,426), I²: 24,9%. <p>Secondary analyses:</p> <p>Predictiveness of NICE CG10 guidelines and Quality and outcomes framework of the general medical contract (Anmerkung ÄZQ: ähnlich zu der Risikoklassifizierung im NVL-Entwurf):</p>	Predictor	OR	95% CI	I2	Age	1,005	0.994 to 1.016	37,4%	Duration of Diabetes	1,024	1.011 to 1.036	38,1%	Monofilament	3,184	2.654 to 3.82	0%	Pulses (absent of at least one pedal ulse)	1,968	1.624 to 2.386	1,6%	Sex (female)	0,743	0.598 to 0.922	20,7%	Previous history	6,589	2.488 to 17.45	94.2%		
Predictor	OR	95% CI	I2																													
Age	1,005	0.994 to 1.016	37,4%																													
Duration of Diabetes	1,024	1.011 to 1.036	38,1%																													
Monofilament	3,184	2.654 to 3.82	0%																													
Pulses (absent of at least one pedal ulse)	1,968	1.624 to 2.386	1,6%																													
Sex (female)	0,743	0.598 to 0.922	20,7%																													
Previous history	6,589	2.488 to 17.45	94.2%																													

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
		<p>The primary care QOF of the GMC and the NICE CG10 guidelines define diabetic foot risk classification as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> - low risk: normal sensation, palpable pulses - increased risk: neuropathy or absent pulses - high risk: neuropathy or absent pulses plus deformity or skin changes or previous ulcer. <p>Normal sensation is assessed using both monofilament and VPT.</p> <p>predictiveness of categories:</p> <ul style="list-style-type: none"> - high vs. increased + low: OR 13.5, (95% CI 3.6 to 51.3), I² = 96.7%, 4 studies - increased- vs. low-risk OR 3.3, (95% CI 1.6 to 7.0), I² = 73.6, 3 studies <p>patients with no history of ulcer or amputation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - high vs increased + low categories: OR 5.1, (95% CI 3.0 to 8.6), I² = 53.2%, 4 studies - increased vs low-risk categories: OR 3.4, (95% CI 1.6 to 7.4), I²: 75.9%, 3 studies <p>The International Working Group on the Diabetic Foot guidelines (2009/2011)</p> <p>We applied the three IWGDF risk categories to data from seven IPD studies. For convenience of reporting, IWGDF risk categories were relabelled as low (non-sensory neuropathy), medium [sensory neuropathy (i.e. abnormal monofilament, tuning fork, pinprick or Achilles tendon reflexes)] and high (sensory neuropathy and either history of ulcer, history of amputation, living alone, no pulses, no temperature sensation or foot deformity).</p> <p>All the ORs calculated presented the diabetic foot risk category high as being predictive of the development of a new foot ulcer.</p> <p>new foot ulcer predicted by the diabetic foot risk categories</p> <ul style="list-style-type: none"> - high vs. medium + low: OR 6.7, (95% CI 3.4 to 13.1), I² = 90.6%, 5 studies - medium vs. low: OR 2.3, (95% CI 1.5 to 3.3), I²: 19.1%, 5 studies <p>with no previous ulcer or amputation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - high vs. medium+ low: OR 5.3, (95%CI 3.5 to 8.1), I² = 47.2%, 4 studies - medium vs. Low: OR 3,4 (95% CI 1,97; 5,8), I²: 41,6%, 5 studies <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - identification of other risk factors of a more systemic nature was prevented by absence of data - significant heterogeneity between studies, possibly owing to differences in lengths of follow-up, methods of ascertaining the presence of ulcers and the use of different cut-off points (thresholds) for some of the tests. 		

7.3.2 Themenverwandte AWMF-Leitlinien

Referenz	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Registernummer 065-003, Version 2020-05. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html , zuletzt geprüft am 18.08.2021.	S3-LL pAVK zum Abgleich der Screeningintervalle
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Schlereth T. S2k-Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen: Registernummer 030-114, Version 2020-04_1. 2019 [cited: 2021-08-18]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-114.html . Laufnummer: #31568	Die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) soll im Rahmen der Diagnostik der Neuropathie (Kapitel Folgeerkrankungen) betrachtet werden. Für das Screening hat sie aus Sicht der Gruppe keinen Stellenwert und wird nur in wenigen Zentren angeboten.

7.3.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
Schaper, Nicolaas C.; van Netten, Jaap J.; Apelqvist, Jan; Bus, Sicco A.; Hinchliffe, Robert J.; Lipsky, Benjamin A. (2020): Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). In: <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> 36 Suppl 1, e3266. DOI: 10.1002/dmrr.3266. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176447/ Laufnummer: #32214	IWGDF (wurde auch in der vorherigen NVL zu diesem Thema zitiert) Diabetischer Fuß
American Diabetes Association (2020): Standards of Medical Care in Diabetes – 2020 (1 Suppl), S1-212. [29], Laufnummer: #30461	ADA-Leitlinie

7.4 Nephropathie bei Diabetes

7.4.1 Themenverwandte AWMF-Leitlinien

Referenz	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2019): S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nichtdialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. Registernummer 053-048, Version 2021-01. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-048.html , zuletzt geprüft am 19.08.2021. Laufnummer: #31571	DEGAM S3-Leitlinie

Referenz	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). Nicht sichtbare Hämaturie (NSH). DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Registernummer 053-028, Version 2020-11. 2017 [cited: 2022-05-25]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-028.html . Laufnummer: #32612	DEGAM S1-Leitlinie
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) (2017): Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. AWMF-Register-Nr. 043/044. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf , zuletzt geprüft am 20.11.2018. Laufnummer: #28842	DGU S3-Leitlinie

7.4.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
Claessen H, Narres M, Kvitkina T, et al. Renal Replacement Therapy in People With and Without Diabetes in Germany, 2010-2016: An Analysis of More Than 25 Million Inhabitants. <i>Diabetes Care</i> 2021; 44(6):1291–9. DOI: 10.2337/dc20-2477. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33947749 . Laufnummer: # 32983	Von der DEGAM eingebrachte Literatur
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. 2020 [cited: 2023-01-10]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7160/2020-12-17_MVV-RL_Proteomanalyse_TrG.pdf .	Eingebracht in Konsultationsphase
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus. Rapid Report. Auftrag D19-02. Version 1.1. 2020 (IQWiG-Berichte; 921) [cited: 2023-01-10]. https://www.iqwig.de/download/d19-02_proteomanalyse-zur-erkennung-einer-dnp_rapid-report_v1-1.pdf .	Eingebracht in Konsultationsphase

7.5 Kardiovaskuläres System

7.5.1 Themenverwandte AWMF-Leitlinien/NVL

Referenz	Kommentar
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK – Langfassung. Version 6.0. 2022 [cited: 2022-09-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000491. http://doi.org/10.6101/AZQ/000491 . Laufnummer: 32809	NVL chronische KHK, 2022

Referenz	Kommentar
Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2021-09-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000482. http://doi.org/10.6101/AZQ/000482 . <i>Laufnummer: #31656</i>	NVL chronische Herzinsuffizienz, 2019
Ludt, S.; Angelow, A.; Baum, E.; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. Registernummer 053-024, Version 2018-09 (DEGAM-Leitlinie, 19). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-024I_S3_Hausaerztliche_Risikoberat_kardiovask_Praevention_2018-09.pdf , zuletzt geprüft am 16.03.2021.	AWMF S3-Leitlinie

7.5.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
Dziopa K, Asselbergs FW, Gratton J, et al. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes: A comparison of 22 risk scores in primary care settings. <i>Diabetologia</i> 2022; 65(4):644–56. DOI: 10.1007/s00125-021-05640-y. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35032176 . <i>Laufnummer: 32764</i>	Selektiv von der DDG eingebrachte Literatur

7.6 Psychische Komorbiditäten

7.6.1 Themenverwandte AWMF-Leitlinien/NVL

Referenz	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM). S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen: Registernummer 051-028, Version 2021-06. 2021 [cited: 2021-08-19]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html . <i>Laufnummer: #31574</i>	S3-LL für einen möglichen Verweis aus dem Abschnitt „weitere psychische Erkrankungen mit Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes“
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGESS), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen. Registernummer 051/026, Version 2020-03. 2018 [cited: 2021-02-08]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-026.html . <i>Laufnummer: #30855</i>	S3-LL für einen möglichen Verweis aus dem Abschnitt „weitere psychische Erkrankungen mit Zusammenhang mit Typ-2-Diabetes“

Referenz	Kommentar
Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022): Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. Online verfügbar unter http://doi.org/10.6101/AZQ/000493 , zuletzt geprüft am 07.10.2022. Laufnummer: #32922	NVL Unipolare Depression, 2022
Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1). Diabet Stoffw 2013; 8(03):198–242. DOI: 10.1055/s-0033-1335785. Laufnummer: #32139	S2-Leitlinie - Nicht mehr im AWMF-Leitlinienregister geführt; Gültigkeit abgelaufen
Kulzer B, Albus C, Herpertz S, et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2). Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8(04):292–324. DOI: 10.1055/s-0033-1335889. https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0033-1335889 . Laufnummer: #32216	

7.6.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
Whooley, M. A.; Avins, A. L.; Miranda, J.; Browner, W. S. (1997): Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. In: J Gen. Intern Med 12 (7), S. 439–445. Laufnummer: #5862 Aus Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. [2]	Zitiert nach NVL Therapie des Typ-2-Diabetes (2013)

7.7 Obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom

7.7.1 Themenverwandte AWMF-Leitlinien

Referenz	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“: Registernummer 063/001, Version 2020-07. 2017 [cited: 2022-05-25]. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/063-001.html . Laufnummer: 32611	DGSM S3-Leitlinie, AWMF

7.7.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
Westlake, Katerina; Polak, Jan (2016): Screening for Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Patients - Questionnaires Are Not Good Enough. In: <i>Frontiers in endocrinology</i> 7, S. 124. DOI: 10.3389/fendo.2016.00124. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679608/ . Laufnummer: #31573 [30]	Selektiv eingebrachte Literatur

7.8 Retinopathie bei Diabetes

7.8.1 Systematische Recherche (KI-basierte Verfahren zur Befundung von Fundusfotografien)

7.8.1.1 Systematische Recherche: Einzelstudien

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
<p>Paul S, Tayar A, Morawiec-Kisiel E, et al. Einsatz von künstlicher Intelligenz im Screening auf diabetische Retinopathie an einer diabetologischen Schwerpunktambulanz. Ophthalmologe 2022;[Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00347-021-01556-5.</p> <p>http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35080640.</p> <p>Laufnummer: # 32153</p>	<p>Fragestellung: Erprobung des IDx-DR-Systems: ist KI zum Screening auf eine diabetische Retinopathie (DR) und zur Priorisierung der augenärztlichen Vorstellung an einer diabetologischen Schwerpunktambulanz geeignet? Wo liegen mögliche Stärken und Schwächen des Systems in der täglichen Praxis?</p> <p>Methoden: Ophthalmologisches Screening am Klinikum Karlsburg im Rahmen der dort stationär durchgeführten internistischen Diagnostik und Therapie durch einen ophthalmologischen Konsiliardienst der Universitätsaugenklinik Greifswald.</p> <p>Ablaufplan:</p> <p>a) IDx-DR-Diagnose: nichtmydriatische Fundusaufnahmen durch nichtärztlichen Funktionsdienst des Klinikums Karlsburg mit herstellereitig empfohlenen Topcon-Kamera (NW400, Topcon Medical Systems, Oakland, USA) oder alternativem Kamerasystem (Zeiss VISUCAM 500, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland).</p> <p>b) vollständige binokulare Fundusuntersuchung in Mydriasis: reguläre fachärztliche Fundusuntersuchung (ohne Kenntnis des Ergebnisses der IDx-DR-Analyse) in derselben Woche.</p> <p>c) Fachärztliche Einschätzung ausschließlich anhand der Bilder, die in die IDx-DR-Analyse eingingen (zu einem späteren Zeitpunkt).</p> <p>- 3 verschiedene medizinische Fachabteilungen, 4 Fachärzte/-ärztinnen (fachärztliche</p>	<p>503 Patienten, Durchschnittsalter 54,2 Jahre (9 bis 92 J.). 42% w/ 58% m</p> <ul style="list-style-type: none"> - Typ-2-Diabetes: 273 (54,3%), Typ-1-Diabetes: 230 (45,7%). - Fundusfotografie: Topcon-Kamera NW 400: n=456, Zeiss Visucam 500: n=47. <p>Verwertbare Aufnahmen IDx-DR:</p> <p>Topcon-Kamerasystem: Aufnahmen gesamt n=456,</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein Ergebnis 37,7% (keine verwertbaren Aufnahmen in Miosis 9,9% (45/456), unzureichende Bildqualität: 27,8%) <p>Zeiss-Kamerasystem: Aufnahmen gesamt n=47,</p> <ul style="list-style-type: none"> - kein Ergebnis 72,3% (keine verwertbaren Aufnahmen in Miosis 40,4% (19/47), unzureichende Bildqualität 31,9%) <p>Insgesamt (beide Kamerasysteme): kein Ergebnis: 40,9%</p> <p>Hauptursachen für das Fehlen der Aufnahme oder unzureichende Aufnahmequalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ausgeprägte Miosis, - Trübungen der optischen Medien (Hornhaut, Linse, Glaskörper) oder - Unzureichende Kooperation des Patienten <p>Eine so ausgeprägte Katarakt, dass gar keine Fundusaufnahme erfolgen konnte, lag nur bei einem Patienten vor.</p> <p>Funduskopisch war bei allen Patienten eine Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie möglich.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Binokulare Funduskopie in Mydriasis versus IDx-DR (Gesamt n=503)</p> <p>Keine DR: 292 versus 120</p> <p>Mild: 115 versus 85</p> <p>Moderat: 50 versus 40</p> <p>Schwer: 46 versus 52</p> <p>Unzureichende Bildqualität: 0 versus 144</p> <p>Kein Bild: 0 versus 62.</p>	<p>Domain 1: Patient Selection Could the selection of patients have introduced bias? LOW</p> <p>Domain 2: Index Test Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? LOW</p> <p>Domain 3: Reference Standard Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? LOW (Vergleich A, Un-</p>	<p>- Relativ junges Patientenkollektiv sowohl mit Typ-1-DM als auch Typ-2-DM betrachtet.</p> <p>- Setting: diabetologische Schwerpunktambulanz</p> <p>- hoher Anteil an Patienten mit unzureichender Bildqualität oder fehlendem Bild (40,9%).</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
	<p>Beurteilung der Aufnahmen und die Funduskopie erfolgten dabei immer von derselben Person, allerdings zeitlich versetzt)</p> <p>Dignostische Einstufung der Fundusbilder in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Negativ (entspricht Level 10 des ETDRS Gratings und zeigt keine Anomalitäten) - Milde (entspricht Level 20 der ETDRS) - Moderat (entspricht ETDRS Levels 35, 43, 47) - Visusbedrohende diabetische Retinopathie (ETDRS-Levels 53A–E, sowie 61, 65, 71, 75, 81 und 85 und entspricht somit der schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie bzw. der proliferativen diabetischen Retinopathie.) Exsudate im Bereich der Makula sowie ein diabetisches Makulaödem werden ebenfalls als visusbedrohend eingestuft <p>Auswertung durch IDx-DR-System nur bei Vorliegen verwertbarer Aufnahmen für beide Augen, keine Seitendifferenzierung</p> <p>Vergleiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> Fundusfotografie und Befundung durch IDx-DR versus fachärztliche Fundusuntersuchung Fundusfotografie und Befundung durch IDx-DR versus fachärztliche Befundung der Fundusfotografie <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten aus einem bundesweiten Einzugsgebiet, die zur intensivierten Diagnostik und Therapieeinstellung in das Klinikum Karlsburg eingewiesen wurden <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ablehnung der IDx-DR-Aufnahme oder der Datenauswertung. <p>IDx-DR Aufnahme und Befund:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pro Auge 2 Aufnahmen (45 Grad) jeweils 	<p>Scatter-Plots, siehe Originalpublikation Abbildung 3</p> <p>Vergleich der Untersuchungen (ärztliche Untersuchung vs. IDx-DR) bei denjenigen, bei denen Auswertung durch das System möglich war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übereinstimmung beider Untersuchungen: 55,9% (abhängig von Altersgruppe, siehe unten), - Überschätzung des Schweregrades durch IDx-DR-System: 40,1% - Kritische Unterschätzung des Schweregrades: 4%. <p>Altersgruppen: Übereinstimmung zwischen der auswertbaren IDx-DR-Diagnose und dem Funduskopieergebnis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <20 Jahre: 25%, 20-30 Jahre: 35,2% 40-59 Jahre: 69,3% >59 Jahre: 59,6% <p>Fachärztliche Befundung des Fundusbildes versus Diagnose durch IDx-DR (bezogen auf Erkrankte, bei denen IDx-DR-Auswertung möglich war):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übereinstimmung: 49,8% der Patienten - Überschätzung des Schweregrades durch das System: 43,7% - Unterschätzung des Grades der diabetischen Retinopathie: 1,35% <ul style="list-style-type: none"> - 25 Betroffene (4,97% vom Gesamtkollektiv bzw. 8,25% des Kollektivs mit vorliegendem Fundusfoto), deren Fundusfotografien durch IDx-DR nicht auswertbar waren, konnten durch den Arzt beurteilt werden und zeigten meist keine, in 4 Fällen aber auch eine schwere diabetische Retinopathie. - 15 Betroffene (2,98% vom Gesamtkollektiv bzw. 5% des Kollektivs mit vorliegendem Fundusfoto): anhand der Fundusbilder keine Stadieneinteilung durch den Arzt/die Ärztin möglich, der IDx-DR Algorithmus gab aber einen Schweregrad an. Ergebnisse der Funduskopie deckten sich bei 8 dieser Betroffenen mit der IDx-DR-Analyse. In 7 Untersuchungen Abweichung in der Beurteilung durch den Algorithmus (Überschätzung). <p>Innerhalb der nicht auswertbaren Fundusbilder (ärztliche Diagnose durch Untersuchung):</p> <p>Ophthalmoskopie möglich: 100%</p> <p>Keine DR: 20,7% (vom Gesamtkollektiv, für die kein ausreichendes Fundusfoto für die</p>	<p>clear Vergleich B)</p> <p>Domain 4: Flow and Timing Could the patient flow have introduced bias? LOW</p> <p>Concerns regarding applicability: UNCLEAR (Schwerpunkt klinik, Typ-1- und Typ-2-Diabetes)</p> <p>Overall judgement: low risk of bias and low concern regarding applicability (unklar allenfalls bezüglich des Settings und des Einschlusses von Typ-1- und Typ-2-Diabetes)</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar																																																												
	<p>zentriert auf Papille oder Makula</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung nur bei verwertbaren Aufnahmen beider Augen möglich - Summarische Einschätzung, keine Seitendifferenzierung bei der Befundung - Keine spezifische Erkennung oder Benennung der Veränderungen, die zur Einschätzung geführt haben 	<p>IDx-DR-Analyse möglich war)</p> <p>Milde bis moderate DR: 15,7% (milde 11,3%, moderat 4,4%) Schwere DR: 4,6%</p> <p>Vergleich zwischen IDx-DR-Analyse und</p> <ul style="list-style-type: none"> - ärztlicher Bildauswertung anhand des Fundusfotos (alle Patienten mit auswertbarer IDx-DR-Analyse): Kappa-Koeffizient 0,334 ($p < 0,001$) (ausreichende Übereinstimmung, Interpretation im Artikel) - ärztlichen Funduskopie (alle Patienten mit auswertbarer IDx-DR-Analyse): Kappa-Wert 0,168 ($p < 0,001$) (geringe Übereinstimmung, Interpretation im Artikel) <p>Statistische Auswertung von Sensitivität, Spezifität und positivem/negativem prädiktiven Wert (PPW/NPW)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Diagnose + Gruppierung</th> <th>Sensitivität</th> <th>Spezifität</th> <th>PPW</th> <th>NPW</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schwere DR und IDx-DR auswertbar</td> <td>0,957</td> <td>0,891</td> <td>0,423</td> <td>0,996</td> </tr> <tr> <td>Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar</td> <td>0,756</td> <td>0,697</td> <td>0,158</td> <td>0,974</td> </tr> <tr> <td>Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild</td> <td>0,652</td> <td>0,667</td> <td>0,174</td> <td>0,947</td> </tr> <tr> <td>Moderate DR und IDx-DR auswertbar</td> <td>0,536</td> <td>0,907</td> <td>0,375</td> <td>0,949</td> </tr> <tr> <td>Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar</td> <td>0,520</td> <td>0,705</td> <td>0,141</td> <td>0,940</td> </tr> <tr> <td>Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild</td> <td>0,514</td> <td>0,672</td> <td>0,150</td> <td>0,924</td> </tr> <tr> <td>Milde DR und IDx-DR auswertbar</td> <td>0,328</td> <td>0,724</td> <td>0,224</td> <td>0,816</td> </tr> <tr> <td>Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar</td> <td>0,426</td> <td>0,619</td> <td>0,253</td> <td>0,781</td> </tr> <tr> <td>Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild</td> <td>0,442</td> <td>0,600</td> <td>0,261</td> <td>0,770</td> </tr> <tr> <td>Keine DR und IDx-DR auswertbar</td> <td>0,585</td> <td>0,908</td> <td>0,917</td> <td>0,559</td> </tr> <tr> <td>Keine DR und IDx-DR auswertbar/nicht</td> <td>0,545</td> <td>0,696</td> <td>0,739</td> <td>0,492</td> </tr> </tbody> </table>	Diagnose + Gruppierung	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Schwere DR und IDx-DR auswertbar	0,957	0,891	0,423	0,996	Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,756	0,697	0,158	0,974	Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,652	0,667	0,174	0,947	Moderate DR und IDx-DR auswertbar	0,536	0,907	0,375	0,949	Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,520	0,705	0,141	0,940	Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,514	0,672	0,150	0,924	Milde DR und IDx-DR auswertbar	0,328	0,724	0,224	0,816	Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,426	0,619	0,253	0,781	Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,442	0,600	0,261	0,770	Keine DR und IDx-DR auswertbar	0,585	0,908	0,917	0,559	Keine DR und IDx-DR auswertbar/nicht	0,545	0,696	0,739	0,492		
Diagnose + Gruppierung	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW																																																												
Schwere DR und IDx-DR auswertbar	0,957	0,891	0,423	0,996																																																												
Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,756	0,697	0,158	0,974																																																												
Schwere DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,652	0,667	0,174	0,947																																																												
Moderate DR und IDx-DR auswertbar	0,536	0,907	0,375	0,949																																																												
Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,520	0,705	0,141	0,940																																																												
Moderate DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,514	0,672	0,150	0,924																																																												
Milde DR und IDx-DR auswertbar	0,328	0,724	0,224	0,816																																																												
Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar	0,426	0,619	0,253	0,781																																																												
Milde DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,442	0,600	0,261	0,770																																																												
Keine DR und IDx-DR auswertbar	0,585	0,908	0,917	0,559																																																												
Keine DR und IDx-DR auswertbar/nicht	0,545	0,696	0,739	0,492																																																												

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse				QUADAS-2	Kommentar
		auswertbar					
		Keine DR und IDx-DR auswertbar/nicht auswertbar + kein Bild	0,540	0,642	0,656	0,525	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse						QUADAS-2	Kommentar																																										
<p>Wongchaisuwat N. In-Person Verification of Deep Learning Algorithm for Diabetic Retinopathy Screening Using Different Techniques Across Fundus Image Devices. Transl Vis Sci Technol 2021; 10(13):17.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34767624.</p> <p>#32259</p>	<p>Frgaestellung: To evaluate the clinical performance of an automated diabetic retinopathy (DR) screening model to detect referable cases.</p> <p>Studienablauf: phase 1: DL algorithm software development and verification; phase 2: clinical verification (in-person study design and interpretation)</p> <p>Studiensetting: Ophthalmology Outpatient Clinic and the Diabetes Center at Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, from March 2018 to March 2020.</p> <p>Phase 1 (see article): - retrospective review of the hospital medical records and of retinal fundus photographs (two fundus cameras: Nidek, Eidon). - Two sets of image data were compiled and analyzed. First dataset to develop DL models, second dataset to verify the performance of the models (i.e., external validation).</p> <p>Phase 1 inclusion criteria: patients with diabetes with good-quality retinal photographs</p> <p>Phase 2: - prospective cross-sectional enrollment of patients with diabetes (≥18 years), automated detection of referable DR was compared with the results of the gold standard, a dilated fundus examination</p>	<p>Phase 2, Clinical verification phase: 982 Nidek and 674 Eidon photographs, respectively.</p> <p>Quality of images: Nidek group: - good-quality images: 54% - fair-quality images: 22% - 318 eyes (24%) excluded due to poor-quality images (mainly resulted from the presence of cataracts, found in 59% of excluded images).</p> <p>Eidon group (widefield confocal scanning photographs): - Good quality images: 52% - fair quality images: 31% - 140 eyes (17%) excluded due to poor image quality (39% due to cataracts).</p> <p>Other reasons for inferior-quality images were a small pupil, defocus, and a lack of cooperation by the patient.</p> <p>Ergebnisse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>De-vice</th> <th>n</th> <th>Sensiti-vity</th> <th>Specifi-city</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> <th>Ac-curacy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">Single photo</td> </tr> <tr> <td>Nidek</td> <td>982</td> <td>0,82</td> <td>0,92</td> <td>0,82</td> <td>0,92</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Eidon</td> <td>674</td> <td>0,89</td> <td>0,84</td> <td>0,73</td> <td>0,94</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Excluding other retinopathies</td> </tr> <tr> <td>Nidek</td> <td>893</td> <td>0,86</td> <td>0,92</td> <td>0,77</td> <td>0,96</td> <td>0,91</td> </tr> </tbody> </table>						De-vice	n	Sensiti-vity	Specifi-city	PPV	NPV	Ac-curacy	Single photo							Nidek	982	0,82	0,92	0,82	0,92	0,89	Eidon	674	0,89	0,84	0,73	0,94	0,86	Excluding other retinopathies							Nidek	893	0,86	0,92	0,77	0,96	0,91	<p>Domain 1: Patient Selection Could the selection of patients have introduced bias? UN-CLEAR (zu wenig Informationen)</p> <p>Domain 2: Index Test Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? UNCLEAR (Fotos mit schlechter Qualität ausgeschlossen, Training des Systems an eigenen Bildern)</p> <p>Domain 3: Reference Standard Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? LOW</p> <p>Domain 4: Flow and Timing Could the patient flow have introduced bias?</p>	<p>- Bilder mit schlechter Qualität ausgeschlossen, und nicht in Analyse mit einbezogen (keine intention-to screen-Analyse)</p> <p>- keine Analyse der ausgeschlossenen Bilder durch den Referenztest angegeben.</p> <p>- Es wurden „pretrained“ Modelle genutzt. Mithilfe eigener Datensätze erfolgt ein Finetuning (Übertragbarkeit auf andere Populationen/Kamerasysteme?)</p>
De-vice	n	Sensiti-vity	Specifi-city	PPV	NPV	Ac-curacy																																													
Single photo																																																			
Nidek	982	0,82	0,92	0,82	0,92	0,89																																													
Eidon	674	0,89	0,84	0,73	0,94	0,86																																													
Excluding other retinopathies																																																			
Nidek	893	0,86	0,92	0,77	0,96	0,91																																													

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar																																																																																																																																												
	<p>Population: patients with diabetes (≥18 years), coming for diabetic retinopathy screening</p> <p>Ausschluss: Images excluded if they were of poor quality.</p> <p>Indexuntersuchung: 3, nonmydriatic retinal photographs taken by a well-trained investigator and/or 2 research assistants. (Nidek oder Eidon camera). Für Details siehe Originalarbeit.</p> <p>Nidek (Non-Mydriatic AFC-330; NIDEK Co., Ltd., Aichi, Japan):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 single-field, 45°, macula-centered photograph - 2 nasal and temporal overlapping images <p>Eidon (Eidon AF TrueColor Confocal Scanner; Centervue, Inc., Fremont, CA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 single-field, 60°, macula-centered photograph - 2 nasal and temporal overlapping images <p>Binary classification system: (1) non-referable DR (no DR to a mild level of nonproliferative DR [NPDR]), and (2) referable DR and other retinopathies (moderate to severe NPDR, proliferative DR, diabetic macula edema, and other retinopathies).</p> <p>Referenzuntersuchung: mydriatic retinal examination by a retinal expert (a biomicroscopic slit lamp with a non-contact lens, completed fundus examinations to zone 3 (i.e., beyond the equatorial zone)).</p> <p>Studiendesign: single-center, cross-sectional study</p> <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - output from DL models based only on the central retinal images; - output from the DL models for 3 consecutive images; - output of the DR stagings obtained from the gold-standard retinal examinations. <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensitivity and specificity of the algorithm 	<table border="1"> <tr> <td>Eidon</td> <td>612</td> <td>0,92</td> <td>0,84</td> <td>0,66</td> <td>0,97</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Three photos</td> </tr> <tr> <td>Nidek</td> <td>964</td> <td>0,97</td> <td>0,3</td> <td>0,37</td> <td>0,96</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>Eidon</td> <td>626</td> <td>0,95</td> <td>0,66</td> <td>0,57</td> <td>0,97</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Excluding other retinopathies</td> </tr> <tr> <td>Nidek</td> <td>877</td> <td>0,97</td> <td>0,3</td> <td>0,29</td> <td>0,98</td> <td>0,46</td> </tr> <tr> <td>Eidon</td> <td>574</td> <td>0,97</td> <td>0,66</td> <td>0,5</td> <td>0,99</td> <td>0,74</td> </tr> <tr> <td colspan="7">N: Anzahl, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value</td> </tr> <tr> <td colspan="7">False negatives and false positives were demonstrated</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Nidek</td> <td>Eidon</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">False negatives, n (%)</td> <td>29 (3,2)</td> <td>13 (2,1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Moderate NPDR, n</td> <td>28</td> <td>13</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Severe NPDR, n</td> <td>1</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Peripheral DR, n</td> <td>17</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Proliferative diabetic retinopathy, n</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">False positives, n (%)</td> <td>53 (5,9)</td> <td>72 (11,8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">No DR, n</td> <td>42</td> <td>45</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Mild NPDR, n</td> <td>1</td> <td>6</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Human error, n</td> <td>1</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Other retinopathies, n</td> <td>9</td> <td>9</td> <td></td> </tr> </table>	Eidon	612	0,92	0,84	0,66	0,97	0,86	Three photos							Nidek	964	0,97	0,3	0,37	0,96	0,5	Eidon	626	0,95	0,66	0,57	0,97	0,76	Excluding other retinopathies							Nidek	877	0,97	0,3	0,29	0,98	0,46	Eidon	574	0,97	0,66	0,5	0,99	0,74	N: Anzahl, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value							False negatives and false positives were demonstrated											Nidek	Eidon		False negatives, n (%)				29 (3,2)	13 (2,1)		Moderate NPDR, n				28	13		Severe NPDR, n				1	-		Peripheral DR, n				17	3		Proliferative diabetic retinopathy, n				-	-		False positives, n (%)				53 (5,9)	72 (11,8)		No DR, n				42	45		Mild NPDR, n				1	6		Human error, n				1	12		Other retinopathies, n				9	9		<p>UNCLEAR</p> <p>Concerns regarding applicability: UN-CLEAR (Clinical performance wurde nicht an allen Patient*innen getestet: Ausschluss wegen schlechter Bildqualität; Patientenpopulation nicht im Detail beschrieben, Setting: tertiary care hospital.</p> <p>Overall judgement: at risk of bias, concerns regarding applicability (durch Ausschluss von Patient*innen mit schlechter Bildqualität)</p>	<p>- zwei verschiedene Kamerasysteme getestet (Eidon: widefield confocal scanning photographs)</p> <p>- Demographische Daten der Patient*innen nicht angegeben.</p>
Eidon	612	0,92	0,84	0,66	0,97	0,86																																																																																																																																										
Three photos																																																																																																																																																
Nidek	964	0,97	0,3	0,37	0,96	0,5																																																																																																																																										
Eidon	626	0,95	0,66	0,57	0,97	0,76																																																																																																																																										
Excluding other retinopathies																																																																																																																																																
Nidek	877	0,97	0,3	0,29	0,98	0,46																																																																																																																																										
Eidon	574	0,97	0,66	0,5	0,99	0,74																																																																																																																																										
N: Anzahl, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value																																																																																																																																																
False negatives and false positives were demonstrated																																																																																																																																																
				Nidek	Eidon																																																																																																																																											
False negatives, n (%)				29 (3,2)	13 (2,1)																																																																																																																																											
Moderate NPDR, n				28	13																																																																																																																																											
Severe NPDR, n				1	-																																																																																																																																											
Peripheral DR, n				17	3																																																																																																																																											
Proliferative diabetic retinopathy, n				-	-																																																																																																																																											
False positives, n (%)				53 (5,9)	72 (11,8)																																																																																																																																											
No DR, n				42	45																																																																																																																																											
Mild NPDR, n				1	6																																																																																																																																											
Human error, n				1	12																																																																																																																																											
Other retinopathies, n				9	9																																																																																																																																											

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
	<p>(Phase 1: „For the purposes of the current research, we retrieved pretrained source models that had been well trained on an image classification task based on a significantly large dataset. These pretrained models were used as the starting point for the training with our fundus images; in other words, the models were fine-tuned for our specific task, which was based on the Nidek images. We drew upon the pretrained models from Kaggle.20 Three specific CNNs—SE-ResNeXt50_32 × 4d, SE-ResNeXt101_32 × 4d, and SE-Net154—had initially been trained on a large dataset that was similar to our Nidek images, in terms of both color and characteristics.“)</p>	<p>Limitations of the clinical use (mentioned in article):</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensitivity declined in comparison to the external validation of the trained model significantly for Nidek group due to technical problems in taking the fundus photographs (mainly due to patient factors and small pupil sizes) - For the three consecutive fundus images, extremely low specificity observed in both groups (artifacts arising from the non-mydratic technique). - false-negative cases primarily resulted from its narrow angle of view (Nidek, limited to 45°). Consequently, 1.9% and 0.5% of peripheral DR images from Nidek and Eidon, respectively, were missed. - limited image resources for training of a DL model for ultra-wide-field fundus cameras - Limitation of study: spectrum bias from distribution (tertiary care hospital) - accuracy of models for the Nidek and Eidon devices could not be directly compared in our study (Taking photographs using both devices could not be done in every case) 		

7.8.1.2 Systematische Recherche: Aggregierte Evidenz

In den Reviews wurden keine für die Fragestellung der NVL relevanten Einzelstudien identifiziert. SRs aufgeführt, um zu zeigen, dass in diesem Zeitraum keine relevanten Einzelstudien identifiziert wurden.

Yin et al., 2021

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Yin J. Role of Artificial Intelligence Applications in Real-Life Clinical Practice: Systematic Review. J Med Internet Res 2021;</p>	<p>Fragestellung: to identify and summarize the existing research on AI applications that have been implemented in real-life clinical practice.</p> <p>Zeitpunkt der Suche: 01/2010-05/2020</p> <p>Einschlusskriterien:</p>	<p>51 Articles (alle Erkrankungen/Fragestellungen)</p> <p>Anmerkung ÄZQ: Vier Studien zum Thema Diabetische Retinopathie-Screening wurden im Review eingeschlossen. Diese nutzten nicht den in</p>	<p>Umfassende Suche zu artificial intelligence und clinical implementation, Su-</p>	<p>Von der Fragestellung her passend. Keine Studien identifiziert, die die Anwendung von KI mit dem in der NVL genutzten Referenztest vergleicht.</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
23(4):e25759. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33885365 #32270	<p>(1) study implemented an AI application with patients or health care providers in a real-life clinical setting and</p> <p>(2) AI application provided decision support by emulating clinical decision-making processes of health care providers (eg, medical image interpretation and clinical risk assessment).</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>(1) study discussed development and validation of clinical AI algorithms without actual implementation;</p> <p>(2) AI application provided automation (eg, automated insulin delivery and monitoring) rather than decision support; and</p> <p>(3) the AI application targeted nonclinical tasks, such as biomedical research, operational tasks, and epidemiological tasks.</p> <p>(4) conference abstracts, reviews, commentaries, simulation papers, and ongoing studies.</p>	<p>der NVL beschriebenen Referenztest (in den Studien Befundung von Bildern anstelle einer Funduskopie durch einen Ophthalmologen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Natarajan S, et al 2019 - Kanagasingam Y, et al. 2018 - Keel S, et al 2018 - Abramoff MD, et al 2018. 	<p>che in 4 Datenbanken, relevanten journals, Selektion zu zweit durchgeführt</p>	<p>Ergebnisse der Einzelstudien können auf Nachfrage extrahiert werden.</p>

Wewetzer I et al., 2021

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Wewetzer L. Diagnostic performance of deep-learning-based screening methods for diabetic retinopathy in primary care-A meta-analysis. PLoS One 2021; 16(8):e0255034.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/34375355</p> <p># 32315</p>	<p>Fragestellung: to determine the current state of knowledge regarding the implementation of deep learning screening methods in primary care (PC) and to analyze the suitability of such systems in diabetic retinopathy diagnosis.</p> <p>Suchzeitraum: 2015 – 12.03.2020</p> <p>Population: Patient*innen mit Typ-1- oder Typ-2-DM</p> <p>Indexuntersuchung: Deep-learning methods in the context of DR detection in primary care.</p> <p>Referenztest: keine näheren Angaben</p> <p>Unterscheidung in /Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetic retinopathy (DR) present: yes (any DR; referable DR, vision-threatening DR) or no. <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - studies assessing deep learning methods 	<p>10 studies: studies with</p> <ul style="list-style-type: none"> - clinically tested devices with registration for primary care (PC) - devices registered for PC that were tested on publicly available datasets, - non-certified, clinically tested deep learning (DL) algorithms, - DL algorithms tested on publicly available datasets <p>Referenztest in den Studien:</p> <p>„In all studies included, the reference standard of the DL-performance were human specialists and solely the performance of the algorithms has been tested. However, the <u>clinicians', interpretation of fundus images</u> has not been validated.“</p> <p>(Anmerkung ÄZQ: für die Fragestellung der NVL keine passenden Studien identifiziert)</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>summed sensitivity (all included studies): 87%</p> <p>summed specificity (all included studies): 90%.</p> <p>Given a prevalence of DR of 10% in patients with DM Type 2 in PC in Germany, the negative predictive value is 98% while the positive predictive value</p>	<p>Umfassende Recherche in mehr als zwei Datenbanken, Referenzlisten und der o-pengrey database durchsucht, Selektion und Extraktion zu zweit durchgeführt.</p>	<p>- passende Fragestellung und Bezug zum deutschen Versorgungskontext (Berechnung der positiven und negativ prädiktiven Werte anhand der Prävalenz im hausärztlichen Bereich in Deutschland), aber falscher Referenztest (Befundung eines Fundusfotos durch einen Experten.) in den eingeschlossenen Studien.</p> <p>- heterogene Studien; mehrere Studien eingeschlossen, in denen</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>in the context of DR detection and the suitability of these screening systems (diagnostic parameters including area under the curve/AUC, sensitivity and specificity, information on datasets, setting and number of images) in a PC setting.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Only studies published in English <p>Ausschlusskriterien: studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - focusing on lesions, - applying conventional diagnostic imaging tools. (ÄZQ: Funduskopie ausgeschlossen?) - conducted in secondary or tertiary care, - all publication types other than original research studies on human subjects (i.e., reviews, editorials, conference abstracts, animal studies). <p>Qualitätsbewertung der Studien: QUADAS-2</p> <p>Eingeschlossene Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abramoff 2018 - Bellemo 2019 - Bhashkaranand 2019 - Gulshan 2016 - Kanagasingam 2018 - Natarajan 2019 - Raju 2017 - Ting 2017 - Verbraak 2019 - Walton 2016 	<p>is 49%.</p> <p>Quality of the studies</p> <ul style="list-style-type: none"> - All studies applied appropriate reference test, employed a reference standard that was independent of the index test, and described the protocol of the index test in detail. - Physicians acting as a reference standard are not validated - Insufficient description of inclusion and exclusion criteria, time frame between index and reference test, description of reference standard in some studies. - Distinct studies, study quality heterogenous <p>Limitationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presence of statistical heterogeneity - Lack of studies in primary care setting - Included studies lack preregistration (bias) - included studies showed wide range in quality and quantity of data used to train and validate the DL systems, which aggravates a direct comparison of the outcomes. - Data obtained using publicly available datasets lack an evaluation of such systems in a real-life setting such as a retinopathy screening program. - integrity of AI algorithms employed in the studies and hence their external validity was limited by lack of a lock of the algorithm at the initiation of data interpretation - studies using multiple different camera systems - heterogenous population and not representative - asymmetry of funnel plot may be due to publication bias 		<p>öffentlich zugängliche Datensätze untersucht wurden: Keine Angaben, wie oft, kein Bild gemacht, oder dieses nicht analysiert werden konnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> - heterogene Populationen - unterschiedliche Kamerasysteme und Algorithmen eingesetzt.

Aggarwal et al., 2021

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
Aggarwal R. Diagnostic accuracy of	Fragestellung: diagnostic accuracy of DL algorithms to investigate pathology or disease on medical imaging.	Ophthalmology imaging: 82 Studien (davon 8 mit prospektivem Studiendesign)	Critically low	- Suchstrategie zum Abgleich nutzbar

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>deep learning in medical imaging: A systematic review and meta-analysis. NPJ Digit Med 2021; 4(1):65.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33828217.</p> <p>#32252</p>	<p>Secondary outcomes were study design and quality of reporting.</p> <p>Zeitpunkt der Suche: 01/2020</p> <p>Population: Patients who have undergone medical imaging.</p> <p>Intervention/exposure:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostic accuracy performance of deep learning algorithms on medical imaging. <p>Referenzuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Any reference standard for the imaging, as long as it is accepted in the medical field. <p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - measures of diagnostic accuracy, - study design and reporting standards in the literature. <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - betrachtete Endpunkte berichtet - Articles in english (primary research studies published in peer-reviewed journals) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studies reporting on image segmentation or predicting disease rather than identification and classification <p>Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary research studies published in peer-reviewed journals in English <p>Qualitätsbewertung der Studien: QUADAS-2</p>	<p>Diabetic retinopathy: 25 studies with 48 different patient cohorts reported diagnostic accuracy data for all, referable or vision-threatening DR on retinal fundus photographs.</p> <p>➔ Anmerkung ÄZQ: Von den identifizierten prospektiven Studien nutzte keine Studie die Fundoskopie als Referenztest, sondern die Befundung von Fundusfotos (für die Recherche der NVL: Falscher Referenztest).</p> <p>Ergebnisse (pooled speciality and imaging modality specific diagnostic accuracy metrics): diabetic retinopathy, retinal fundus photographs AUC: 0,939 (95% CI 0,920-0,958), I²= 99,9, Sensitivity: 0,976 (95% CI 0,975; 0,977), I²= 99,9; Specificity: 0,902 (95% CI 0,889; 0,916), I²= 99,7, PPV: 0,389 (95% CI 0,166; 0,612), I²= 99,7, NPV: 1 (95% CI 1), I²= 90,6 Accuracy: 0,927 (95% CI 0,899; 0,955), I²= 96,3</p> <p>Key finding:</p> <ul style="list-style-type: none"> - large degree of variation in methodology, reference standards, terminology and reporting. - Funnel plots: High risk of bias in studies detecting diabetic retinopathy on retinal fundus photographs - High or unclear risk of bias in 72% of ophthalmologic studies (59/82) <p>„Despite our results demonstrating that deep learning algorithms have a high diagnostic accuracy in medical imaging, it is currently difficult to determine if they are clinically acceptable or applicable. This is partially due to the extensive variation and risk of bias identified in the literature to date. Furthermore, the definition of what threshold is acceptable for clinical use and tolerance for errors varies greatly across diseases and clinical scenarios 119.“</p>	<p>(keine Begründung für den Studientyp, ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt, Studiencharakteristika nicht ausreichend beschrieben, Funding der Studien nicht angegeben, RoB in der Metaanalyse nicht berücksichtigt),</p> <p>aber Suche in zwei Datenbanken mit Angabe der Suchstrategien und manual search in bibliographies and citations scheint verlässlich, Selektion und Extraction zu zweit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Suchstrategie für umfassende Suche nach Deep-learning Modellen (subfield of Artificial intelligence) passend - Wenige prospektive Studien identifiziert, diese nutzen alle einen – für die NVL-Recherche – unpassenden Referenztest. - Limitationen der Methodik vorliegender Studien zu dem Thema gut beschrieben (zu betrachtende Fragen in Tabelle 5 des Artikels aufgeführt).

7.8.1.3 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Abramoff et al., 2018

Ausführlichere Darstellung, da Zulassungsstudie.

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
<p>Abramoff MD. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digit Med 2018; 1:39. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31304320.</p> <p>#32266</p>	<p>Fragestellung: to evaluate diagnostic performance of an autonomous AI system for the automated detection of diabetic retinopathy (DR) and Diabetic Macular Edema (DME), termed more than mild DR (mtmDR).</p> <p>Population: ≥22 years with diabetes (Type-1 or 2) without known diabetic retinopathy or Diabetic macular edema (DME) at primary care clinics (10 sites).</p> <p>Stepwise enrichment protocol: to enroll a sufficient number of mtmDR, higher numbers of participants with HbA1c ≥ 9% or elevated fasting plasma glucose (see paper)</p> <p>Indextest: AI-system protocol (AI system operators underwent a one-time standardized 4 h training program)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Operator takes images with a nonmydriatic retinal camera (NW400, Topcon Medical Systems, Oakland, NJ) with one disc and one fovea centered 45° image per eye; - Operator submits images to AI system - Insufficient quality: repeat taking images until sufficient quality or 3 attempts are made; quality still insufficient: pupils als dilated - final AI system output provided to the CRO after this protocol was mtmDR detected, mtmDR not detected or insufficient quality. <p>Referenztest: FPRC imaging conducted by FPRC certified expert photographers. Grading by the Wisconsin Fundus Photograph Reading Center (FPRC), widefield stereoscopic retinal imaging protocol (4W-D), optical coherence tomography (OCT) for presence or absence of center-involved Diabetic macular edema (DME).</p> <ul style="list-style-type: none"> - If participants not already dilated, dilating eye drops - Digital widefield stereoscopic fundus photography is performed, using a camera capable of widefield photography, (Maestro, Topcon Medical Systems, Oakland, NJ) according to the FPRC 4W-D stereo protocol, by an FPRC certified photographer; - Anterior segment photography for media opacity assessment performed according to the Age Related Eye Disease Study by an FPRC certified photographer; 	<p>N=900 enrolled, 892 completed all procedures,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 819 could be fully analysed (analyzable fraction of 92% (95% CI, 90%–93%)) - 73 participants whose results could not be analyzed, differed significantly with respect to lens status; while mean age, ethnicity, race, and HbA1C level were not significantly different. <p>Study population: Median age 59 years (range, 22–84 years); 47.5% male; 16.1% Hispanic, 83.3% not Hispanic; 28.6% African American, 63.4% were not; Typ-1-DM: 7,1%, Typ-2-DM: 92,9%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Overall mean HbA1c (all participants): 9,4 ± 2,3 mmol/l <p>Results (FPRC): 621/819 (76,2%): No/Mild DR participants 198/819 (23,8%): mtmDR, of these</p> <ul style="list-style-type: none"> - 29 had clinically significant DME according to fundus photography, - 19 had center involved DME according to OCT; - 42 participants had either CSDME and/or center-involved DME, with corresponding prevalences of 3.5% for CSDME, 2.3% for center-involved DME, and 5.1% for any DME according to both of these assessments <p>Vergleich reading center and AI: 819: analysable: Reading center mtmDR negative: 621 AI-System output: mtmDR present: n=65, mtmDR absent: n=556 Reading center mtmDR positive: 198</p>	<p>Domain 1: Patient Selection Could the selection of patients have introduced bias? UN-CLEAR (Vorauswahl durch primary care physician? Keine random sequence)</p> <p>Domain 2: Index Test Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? LOW</p> <p>Domain 3: Reference Standard Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? LOW, aber nicht der von uns ge-</p>	<p>- auch in unserer Recherche identifiziert, aber falscher Referenztest (Befundung von Fundusfotos</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> - OCT of macula using a standard OCT system capable of producing a cube scan containing at least 121 B scans, (Maestro, Topcon Medical Systems, Oakland, NJ) according to the FPRC OCT protocol, by an FPRC certified photographer. - The FPRC grading protocol consisted of determination of ETDRS Severity Scale (SS) levels for fundus photographs (3 experienced and validated readers) and standardized OCT grading, siehe Artikel. <p>Study design: prospective observational study, 10 primary care practices in the USA, Intention to screen-Analyse</p> <p>Primary endpoint: sensitivity and specificity of the AI system, which had a pre-set threshold and was locked, to detect fundus-based mtmDR+ according to the FPRC grading.</p> <p>Definitions: More than mild DR: ETDRS level ≥ 35, and/or DME, in at least one eye</p> <p>fundus mtmDR+ is defined as</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETDRS level ≥ 35 (determined from fundus photographs) and/or • CSDME (determined from fundus photographs) <p>and multimodal mtmDR+ is defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETDRS level ≥ 35 (determined from fundus photographs), and / or • CSDME (determined from fundus photographs) and / or • center-involved DME (determined from OCT). <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Documented diagnosis of diabetes mellitus, - Age 22 or older - Understand the study and volunteer to sign the informed consent. 	<p>AI-System output: mtmDR present: n=173, mtmDR absent: n=25</p> <p>AI-System characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 76.4% of participants did not require pharmacologic dilation, 23.6% required dilation to obtain an AI system disease level output. <p>Ergebnisse AI-System</p> <p>Primary sensitivity to fundus mtmDR: 87.2% (95% CI, 81.8–91.2%)</p> <p>Primary specificity for fundus mtmDR: 90.7% (95% CI, 88.3–92.7%)</p> <p>imageability rate: 96.1% (95% CI, 94.6–97.3%), (819/852)</p> <ul style="list-style-type: none"> - In the 33 participants with AI system insufficient image quality prevalence of mtmDR was 10/33 (30%) - Of the 73/892 non-analyzable participants, 40 (4%) lacked a completed FPRC grading. In the worst case scenario (forcing all 40 subjects to a grading that is the opposite of the AI-system: the FPRC grading was set at mtmDR + if the AI system output was mtmDR not detected and vice versa), sensitivity and specificity would have been 80.7% (two-sided 95% CI, 76.7%–84.2%) and 89.8% (two-sided 95% CI, 85.9%–92.7%) respectively. - The 819 participants whose results could be fully evaluated and the 73 participants whose results could not be analyzed, differed significantly with respect to lens status, while mean age, ethnicity, race, and HbA1C level were not significantly different (Table 1). 	<p>suchte Referenztest</p> <p>Domain 4: Flow and Timing Could the patient flow have introduced bias? UNCLEAR</p> <p>Concerns regarding applicability: UNCLEAR (Vorauswahl der Patienten?) Keine random sequence; nicht alle Patient*innen haben waren im Referenztest analysierbar; Referenztest des Artikels stimmt nicht mit dem in unserer Recherche gewählten Referenztest</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	QUADAS-2	Kommentar
	<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - indicate persistent vision loss, blurred vision, or floaters - previously diagnosed with macular edema, severe non-proliferative retinopathy, proliferative retinopathy, radiation retinopathy, or retinal vein occlusion - a condition that, in the opinion of the investigator, would preclude participation in the study; <p>Abkürzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale - FPRC: Wisconsin Fundus Photograph Reading Center - OCT: Optical Coherence Tomography - DME: Diabetic Macular Edema - CSDME: Clinically Significant DME 		<p>überein.)</p> <p>Overall judgement: at low risk of bias, with some concerns regarding applicability (Referenztest für unsere Fragestellung nicht passend)</p>	

Roser et al., 2021 (Studie aus dem deutschen Versorgungskontext)

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Roser P, Grohmann C, Aberle J, et al. Evaluation der Implementierung eines zugelassenen Künstliche-Intelligenz-Systems zur Erkennung der diabetischen Retinopathie. Diabetologie 2021; 16(5):402–8. DOI: 10.1055/a-1484-9678.</p> <p>Laufnummer: 32279</p>	<p>Fragestellung: Ziel der Studie war die Evaluation der Genauigkeit einer auf einem Künstliche-Intelligenz-System (KI) basierenden Bewertung von Fundusfotografien im Vergleich zum Augenarzt in Bezug auf das diabetische Retinopathie-Screening in einer internistisch geführten Klinik.</p> <p>Indexuntersuchung: Fundusfotografie mit automatisierter Diagnose der diabetischen Retinopathie (DR) über das IDx-DR-System (Digital Diagnostics). Die Aufnahmen erfolgten mit der Kamera Topcon TRC-NW400 (Topcon Corp. Japan).</p> <p>Ablauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragebogen zu ophthalmologischen u. Allgemeinerkrankungen ▪ Fotografie der Netzhaut (je einem 45° zentrierten der Papille und der Makula je Auge) mit, im Falle einer unzureichenden Bildqualität, Weitstellung der Pupille mit Tropicamid-Augentropfen und konsekutiv erneuter Fotografie ▪ Fragebogen zur Patienten- und Untersucherzufriedenheit (Scoring 0–5 Punkte: 0 Punkte: nicht zufriedenstellend, 5 Punkte: sehr zufriedenstellend) 	<p>112 ambulante Patient*innen, 57 (50,9%): m, 55 (49,1%): w; Studiendauer 12 Monate (06/2019-06/2020), mittleres Alter 52,3 ± 18,4 Jahre</p> <p>Pupillendilatation bei 9 Patient*innen (8%) notwendig.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abweichende Ergebnisse zwischen Augenarzt und IDx-DR: 18/112 (16,1%) - 1/112 (0,9%) schlechteres Ergebnis durch Augenarzt als durch IDx-DR. - 0/112 durch IDx-DR als gesund bewertet, obwohl eine Pathologie vorlag. - falsche positive Diagnosen durch IDx-DR: 9/112 (8%) - visusbedrohende diabetische Retinopathie: IDx-DR 38 (33,9%) vs. Augenarzt 37 (33%) - Auswertung mittels Cohen's-Kappa (unter Ausschluss aller nicht beurteilbaren Aufnahmen): positiv prädikativer Wert 87 %, negativ prädikativer Wert von 100 %. Daraus errechnete sich ein gewichtetes Kappa von 0,891 (Standard-Error: 0,046). <p>Hochsignifikante Korrelation bezüglich der Einschätzung der Schwere der diabetischen Retinopathie zwischen Untersucher und dem IDx-DR-System (Correlation coefficient (r) = 0,8738; p < 0,0001).</p>	<p>- Referenztest: Befundung der Fundusfotografien durch einen erfahrenen Augen und nicht Fundoskopie (wie in der NVL empfohlen)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar																										
	<p>Referenzuntersuchung: Befundung der Fundusfotografien durch einen erfahrenen Augenarzt</p> <p>Einschlusskriterium: ≥18 Jahre, Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1, 2 oder 3. - Untersuchung durch klinischen Zustand des Patienten möglich</p> <p>Ausschlusskriterium: - Vorliegen von Augenerkrankungen, die das retinale Gefäßsystem beeinflussen (z. B. altersabhängige Makuladegeneration, Zentralarterienverschluss, Venenverschluss)</p> <p>primärer Endpunkt: Nichtunterlegenheit des auf künstlicher Intelligenz basierenden Systems in Bezug auf die Erkennung und Einteilung der diabetischen Retinopathie.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Durchführbarkeit der Fundusfotografien, Patienten- und die Untersucherzufriedenheit, Gesamtdauer und Notwendigkeit der Weitstellung der Pupille (Mydriasis).</p> <p>Studiendesign: prospektive Querschnittstudie.</p>	<p>Die Patientenzufriedenheit lag bei $4,5 \pm 0,6$ [1–5], die Gesamtdauer der Untersuchung in Miosis lag im Mittel bei $3:04 \pm 0:28$ [min:sek].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ergebnisse</th> <th>Grading IDX-DR</th> <th>Grading Augenarzt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Testqualität unzureichend, n (%)</td> <td>5 (4,5%)</td> <td>9 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Kein Anhalt für diabetische Retinopathie, n (%)</td> <td>36 (32,1%)</td> <td>45 (40,2%)</td> </tr> <tr> <td>Milde diabetische Retinopathie, n (%)</td> <td>23 (20,5%)</td> <td>17 (15,2%)</td> </tr> <tr> <td>Mäßige diabetische Retinopathie, n (%)</td> <td>10 (8,9%)</td> <td>4 (3,6%)</td> </tr> <tr> <td>Visusbedrohende diabetische Retinopathie, n (%)</td> <td>38 (33,9%)</td> <td>37 (33%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Variablen</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Dauer Aufnahme [min:sek]</td> <td>$2:15 \pm 0:25$</td> </tr> <tr> <td>Gesamtdauer [min:sek]</td> <td>$3:04 \pm 0:28$</td> </tr> <tr> <td>Zufriedenheit Untersucher [1-5]</td> <td>$4,7 \pm 0,5$</td> </tr> <tr> <td>Zufriedenheit Patient [1-5]</td> <td>$4,5 \pm 0,6$</td> </tr> </tbody> </table>	Ergebnisse	Grading IDX-DR	Grading Augenarzt	Testqualität unzureichend, n (%)	5 (4,5%)	9 (8%)	Kein Anhalt für diabetische Retinopathie, n (%)	36 (32,1%)	45 (40,2%)	Milde diabetische Retinopathie, n (%)	23 (20,5%)	17 (15,2%)	Mäßige diabetische Retinopathie, n (%)	10 (8,9%)	4 (3,6%)	Visusbedrohende diabetische Retinopathie, n (%)	38 (33,9%)	37 (33%)	Dauer Aufnahme [min:sek]	$2:15 \pm 0:25$	Gesamtdauer [min:sek]	$3:04 \pm 0:28$	Zufriedenheit Untersucher [1-5]	$4,7 \pm 0,5$	Zufriedenheit Patient [1-5]	$4,5 \pm 0,6$	
Ergebnisse	Grading IDX-DR	Grading Augenarzt																											
Testqualität unzureichend, n (%)	5 (4,5%)	9 (8%)																											
Kein Anhalt für diabetische Retinopathie, n (%)	36 (32,1%)	45 (40,2%)																											
Milde diabetische Retinopathie, n (%)	23 (20,5%)	17 (15,2%)																											
Mäßige diabetische Retinopathie, n (%)	10 (8,9%)	4 (3,6%)																											
Visusbedrohende diabetische Retinopathie, n (%)	38 (33,9%)	37 (33%)																											
Dauer Aufnahme [min:sek]	$2:15 \pm 0:25$																												
Gesamtdauer [min:sek]	$3:04 \pm 0:28$																												
Zufriedenheit Untersucher [1-5]	$4,7 \pm 0,5$																												
Zufriedenheit Patient [1-5]	$4,5 \pm 0,6$																												

7.8.2 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Kommentar
<p>Lemmen, K. D.; Agostini, H.; Bertram, B.; Bornfeld, N.; Hammes, H.-P. (2021): Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie – eine Übersicht. Teil 1. In: <i>Z Prakt Augenheilkd</i> 42 (7/8), S. 389–398. Laufnummer: 32428</p>	- Selektiv eingebrachte Literatur zum Risiko von stark schwankenden Glukosewerten
<p>Kiel M, Grabitz SD, Hopf S, et al. Distribution of Pupil Size and Associated Factors: Results from the Population-Based Gutenberg Health Study. <i>J Ophthalmol.</i> 2022; 2022:9520512. DOI: 10.1155/2022/9520512. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36119137. Laufnummer: 33005</p>	Von den Vertretern der DOG eingebrachte Literatur: Assoziation Pupillenweite, Alter und Diabetes.

Referenz	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
<p>Yu, Caberry W.; Park, Lily J.; Pinto, Ashlyn; Ma, Odelle N.; Lee, Yung; Gupta, Rishi et al. (2021): The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy. A Systematic Review and Meta-Analysis. In: <i>Am J Ophthalmol</i> 225, S. 117–127. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.12.033</p>	<p>Fragstellung: to estimate the impact of bariatric surgery on DR for obese patients compared with medical treatment.</p> <p>Suchzeitraum: from inception to March 7, 2020</p> <p>Population: Any adult patient with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Intervention: Intervention is any bariatric surgery, including Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, laparoscopic adjustable gastric bypass, biliointestinal bypass, and biliopancreatic diversion.</p> <p>Vergleich: Comparator is standard of care medical management.</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary outcome: prevalence or incidence of any DR and sight-threatening DR (STDR) - Secondary outcomes included progression of DR (worsening in grade or complications) within and at >12 months. <p>Analyses of subgroups or subsets</p> <p>- will be performed when heterogeneity is significant. This will be performed by stratifying studies using study design (RCT vs observational), type of surgery (RYGB or other surgeries), pre-operative BMI and HbA1C for the surgical group, follow-up period, and type of retinopathy grading criteria.</p> <p>Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - all interventional and observational studies, reviews and case reports or series were excluded 	<p>14 studies, 110,300 surgical patients and 252,289 control subjects</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 RCTs, 12 observational studies - Median-range follow-up 2 years (1-13) - 72.8% women, weighted mean age of 42.6 years. All participants had T2DM - BMI before surgery was 44.8 (6.8) and 30.5 (5.4) kg/m² at follow-up (percentage reduction 31,9%) <p>Postoperative prevalence of all DR: Studies reporting baseline DR only (Post-hoc-analysis limited to studies that reported baseline DR) Bariatric surgery 51/103 159 (0,05%) vs. Control 679/227 447 (0,3%): relative risk [RR] 0.17 [95% confidence interval (CI) 0.13-0.22], I²: 0%, absolute pooled effect: 2 fewer per 1000 (from 2 fewer to 3 fewer), p<0,00001, 4 Studies (4 observational, 0 RCT), median (range) follow-up of 8 years (12months – 13,2 years), moderate certainty of evidence.</p> <p>Prevalence of sight-threatening DR: Bariatric surgery 20/2924 (0,68%) vs. Control 98/13570 (0,72%) RR 0,47 (95% CI 0,27; 0,82), I²: 0%, absolute pooled effect: 4 fewer per 1000 (from 5 fewer to 1 fewer), p=0,008, 6 studies (4 observational, 2 RCTs), median (range) follow-up of 4 years (12 months to 13,2 years) Low certainty of evidence</p> <p>Early and late progression of DR: 4 studies investigated progression < 12 months after surgery, only 2 reported complete results (no metaanalysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients with predominantly non-STDR at baseline, 2 studies: no significant difference between groups - 1 study: 4/46 patients with any DR at baseline had transient progression to STDR at 12 months, that resolved by 26 months - 1 study: higher rates of complications at 12 months in patients with existing STDR: bariatric surgery 17/21 vs. control 3/27, p<0,01. 	<p>Moderate</p> <p>y-y-n-py-y-y-n-py-y-y-y-y-y-y</p> <p>(ausgeschlossene Studien nicht aufgeführt und Studienwahl nicht begründet)</p> <p>Formell zwei Kriterien nicht erfüllt, aber insgesamt gut durchgeführt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hauptsächlich Observationsstudien, Limitationen siehe bei Ergebnissen - relativ wenige Studien, die die Frühphase betrachten (4). - Identifiziert über Lemmen et al., 2021, #32428

Referenz	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-2	Kommentar
	<p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cochrane Risk of bias tool (for RCTs) - MINORS criteria (observational studies) <p>GRADE-Assesment</p>	<p>Worsening of any diabetic retinopathy at follow-up length > 12 months</p> <p>Bariatric surgery 13/2828 (0,5%) vs. Control 61/13527 (0,5%), RR 0,29 (95% CI 0,16; 0,54), I²: 0%, 3 fewer per 1000 (from 4 fewer to 2 fewer), p<0,0001, 5 trials (4 observational, 1 RCT), median (range) follow-up was 5 years (1.7 years to 13.2 years), low certainty of evidence.</p> <p>Change of DR scores (Scale from 0 to 3)</p> <p>standardized mean difference -0,08 (95% CI -0,34; 0,18), 4 studies (3 observational, 1 RCT), median (range) follow-up was 4 years (1 to 13,2 years), very low certainty of evidence,</p> <p>“Early worsening of DR and progression to sightthreatening DR had occurred more often in those with more severe DR initially. However, beyond 12 months, bariatric surgery resulted in significantly fewer patients with worsened DR (RR 0.29 [95% CI 0.16-0.54]). The overall risk of bias was low; estimates of relative effects had low to moderate certainty of evidence.</p> <p>RISK OF BIAS ASSESSMENT AND CERTAINTY OF EVIDENCE (by review authors):</p> <p>Overall, both RCTs had low selection and reporting biases, high performance and detection biases, and moderate attrition bias. Masking of participants, health care providers, and outcome assessors had not occurred in either RCT. Incomplete outcome data or loss to follow-up occurred in 10.6% of patients in 1 study and 5.3% in the other.</p> <p>The mean MINORS score of the 12 included observational studies was 19.4, which indicates high quality of evidence.</p> <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12/14 observational studies subject to selection bias in the allocation of treatment and detection bias - Different methods to diagnose DR - Lack of masking of outcome assessors in 11 studies and DR grading in 8 studies. - Low prevalence of DR across studies - Many studies underpowered - Heterogeneity of studies (follow-up, surgeries used) 		

7.9 Weitere Folge- und Begleiterkrankungen

7.9.1 Von der Leitliniengruppe eingebrachte Literatur

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Ling S, Brown K, Miksza JK, et al. Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People. <i>Diabetes Care</i> 2020; 43(9):2313–22. DOI: 10.2337/dc20-0204. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910779. Laufnummer: 32747</p>	<p>OBJECTIVE: to assess the robustness of the observational associations between T2D and cancer to unmeasured confounding.</p> <p>DATA SOURCES AND STUDY SELECTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - updated search of the umbrella review on T2D and cancer published in 2015, which included all relevant metaanalyses up to December 2013. - PubMed, Web of Science, Cochrane library were systematically searched (01/2019) for observational studies and metaanalyses investigating associations between T2D and cancer incidence or mortality. <p>Population: Zielpopulation: people with diabetes Vergleich: people without diabetes</p> <p>Quality of study: Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</p> <p>DATA EXTRACTION AND DATA SYNTHESIS Cohort-level relative risk (RR) was extracted. RRs were combined in random-effects meta-analyses</p>	<p>A total of 151 cohorts (over 32 million people, 1.1 million cancer cases, and 150,000 cancer deaths) included.</p> <p>Quality of studies: medium to high (NOS score ranged 4 to 9 (out of 9), median 7).</p> <p>Meta-analyses, T2D was associated with Cancer incidence (RR (95% CI)):</p> <ul style="list-style-type: none"> - All-site: RR 1.15 (95% CI 1,10; 1,21), I²: 98,8%, p< 0,001, 30 cohorts, n: 15 498 790, incident cancer cases: 816 630. - Prostate: RR 0.83 (95% CI 0.79, 0.88), I²: 91,3%; 39 cohorts, n: 13 982 425; total - Lung: RR 1,05 (0,99; 1,12) - Breast: RR 1,10 (1,05; 1,15), I²: 66,5%, 32 cohorts, n: 8 361 261; total events: 55 858 - Colorectal: RR1,29 (1,23; 1,36), I²:88,6%; 47 cohorts, n: 18 416 872; total events: 104 351 - Kidney: RR 1,32 (1,21; 1,44), I²: 74,7%; 23 cohorts, n: 13 169 811; total events: 18 722 - Endometrium: RR 1,63 (1,41; 1,88), I²: 76,2%, 15 cohorts, n: 3 147 449, total events 6 260 - Pancreas: RR 2,09 (1,88; 2,33); 93,8%; 38 Cohorts, n: 23 595 620, total events: 32 713 - liver: RR 2.23 (95% CI 1.99, 2.49), I²:b94,8%; 36 cohorts, n: 16 760 921, incident cancer cases: 41 464 <p>For others, see article</p> <p>Mortality:</p> <ul style="list-style-type: none"> - All-site: RR1,25 (95% CI 1,18; 1,33), I²: 80,4%; 17 cohorts, n:3 500 363, incident cancer cases: 147 480 - pancreatic cancer: RR 1.67 (95% CI 1.30, 2.14), I²: 65,3%, 11 cohorts, n: 3 487 609, incident cancer cases 5 082. <p>In bias analyses, assuming an unmeasured confounding associated with both T2D and cancer with a RR of 1.5, the proportion of studies with a true effect size larger than a RR of 1.1 (i.e., 10% increased risk in individuals with T2D) was nearly 100% for liver, pancreatic, and endometrial, 86% for gallbladder, 67% for kidney, 64% for colon, 62% for colorectal, and <50% for other cancer incidences, and 92% for pancreatic cancer mortality.</p> <p>CONCLUSIONS Our findings strongly suggest a causal association between T2D and liver, pancreatic, and endometrial cancer incidence, and pancreatic cancer mortality. Conversely, associations with other cancers were less robust to unmeasured confounding.</p> <p>LIMITATIONS Biases other than unmeasured confounding were not analytically assessed.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Selektiv von der DDG eingebrachte Literatur - Hohe Heterogenitäten - Im Review diskutierte Limitationen: reverse causality, detection bias, indication bias, selection bias

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
	and pooled estimates used in bias analyses.		
<p>Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2021; 30(6):1218–28. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1245. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33737302.</p> <p>Laufnummer: 32746</p>	<p>Objective: summarize evidence on T2DM and cancer and evaluate the validity of associations from both observational and Mendelian randomization (MR) studies.</p> <p>Methods: umbrella review of evidence across meta-analyses of observational studies that examined associations of T2DM with risk of developing or dying from site-specific cancers, and MR studies that explored the potential causal association of T2DM and associated biomarkers with cancer risk.</p>	<p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eligible observational meta-analyses that assessed associations between T2DM and cancer incidence for 18 cancer sites, cancer mortality for 7 sites, and cancer incidence or mortality for 4 sites. - Positive associations between T2DM and six cancers reached strong or highly suggestive evidence. - We found 8 MR studies assessing association of genetically predicted T2DM and 7 and 8 studies assessing the association of genetically predicted fasting insulin or fasting glucose concentrations, respectively, upon site-specific cancers. Positive associations were found between genetically predicted T2DM and fasting insulin and risk of six cancers. There was no association between genetically predicted fasting plasma glucose and cancer except for squamous cell lung carcinoma. <p>Conclusions (der Autoren der Publikation): We found robust observational evidence for the association between T2DM and colorectal, hepatocellular, gallbladder, breast, endometrial, and pancreatic cancers.</p> <p>Impact: Potential causal associations were identified for genetically predicted T2DM and fasting insulin concentrations and risk of endometrial, pancreas, kidney, breast, lung, and cervical cancers.</p>	<p>- Selektiv eingebracht von der DDG</p> <p>- Umbrella review</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Kommentar
<p>Steup C, Trojan J, Finkelmeier F. Diabetes mellitus Typ 2 und Krebserkrankungen. Diabetologe 2022; 18(1):18–25. DOI: 10.1007/s11428-021-00819-8. Laufnummer: 32748</p>	<p>Aus dem Abstrakt: Fragestellung: Assoziation von T2DM mit malignen Neoplasien mit Fokus auf gastrointestinalen Karzinomen. Entwicklung eines sicheren und ökonomischen Screenings zur Identifizierung von Hochrisikopatienten Methode: Aktuelle Studien zum Thema Diabetes mellitus Typ 2 und Tumorerkrankungen gesichtet und zusammengefasst.</p>	<p>Ergebnisse (Autoren des Reviews, aus dem Abstrakt): Ein T2DM erhöht das Risiko, an einem kolorektalen, pankreatischen, hepatozellulären, Mamma-, Ovarial-, Endometrium-, Lungen- und Nierenzellkarzinom zu erkranken. Schlussfolgerungen (der Autoren des Artikels): Zu einer modernen Diabetestherapie gehören neben der Prävention und Behandlung der kardiovaskulären Komplikationen auch die Prävention, Diagnostik und Therapie häufig mit dieser Erkrankung assoziierter Malignome.</p>	<p>Von der DDG selektiv eingebracht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein systematischer Review, Recherche und Studienselktion nicht beschrieben; Methodik zur Bewertung nicht ausreichend beschrieben.
<p>Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2022. DOI: 10.1038/s41574-022-00690-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35668219. Laufnummer: 32752</p>	<p>In this Review, we synthesize information published since the year 2000 on the risks and burden of emerging complications associated with T1DM and T2DM.</p>		<p>Selektiv von der DDG eingebrachte Literatur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Review (kein systematic review) über das Thema; Methodik wird nicht beschrieben.

8 Epidemiologischen Daten

8.1 Ergebnisse der gezielten Recherche

Zitat	Kommentar
Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019, zuletzt geprüft am 23.01.2020. [20]	RKI Diabets Surveillance
Tönnies, T.; Röckl, S.; Hoyer, A.; Heidemann, C.; Baumert, J.; Du, Y. et al. (2019): Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. In: <i>Diabet Med</i> 36 (10), S. 1217–1225. DOI: 10.1111/dme.13902, Laufnummer: #32430	Modellierung
Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO) (2021): Qualitätsbericht 2020. Online verfügbar unter https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/qualiberichte/qualbe20.pdf , zuletzt geprüft am 13.04.2022. Laufnummer: # 32313	DMP
Die gesetzlichen Krankenkassen (2020): Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen – Indikation Diabetes mellitus Typ 2. Erstellt durch infas und MNC. Berichtszeitraum: 01.01.2003 bis 31.12.2019. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5072/2019-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf , zuletzt geprüft am 09.06.2021. Laufnummer: #31307	Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen – Indikation Diabetes mellitus Typ 2
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme (2010): Qualitätssicherungsbericht 2009. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP. Online verfügbar unter http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp09.pdf . Laufnummer: #19795	DMP
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme (2011): Qualitätssicherungsbericht 2010. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP. Online verfügbar unter http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp10.pdf , Laufnummer: #21625	DMP
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme (2020): Qualitätssicherungsbericht 2019. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Online verfügbar unter https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf , zuletzt geprüft am 17.08.2021, Laufnummer: #31562	DMP
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme; Hagen, B.; Altenhofen, L.; Groos, S.; Kretschmann, J.; Weber, A. (2014): Qualitätssicherungsbericht 2013. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP. Online verfügbar unter http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp13.pdf . Laufnummer: #24060	DMP
Heidemann, C.; Du, Y.; Paprott, R.; Haftenberger, M.; Rathmann, W.; Scheidt-Nave, C. (2016): Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes. Findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. In: <i>Diabet Med</i> 33 (10), S. 1406–1414. DOI: 10.1111/dme.13008. Laufnummer: #31130	RKI
Heidemann C, Scheidt-Nave C. (2017): Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. In: <i>Journal of health monitoring</i> 2 (3), S. 105–129. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2017-050. Laufnummer: #31131	RKI
Heidemann C.; Scheidt-Nave C.; Beyer AK.; Baumert, J.; Thamm, R.; Maier, B. et al. (2021): Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. In: <i>J Health Monit</i> 6 (3), S. 3–27. DOI: 10.25646/8456. Laufnummer: #32433	RKI
Paprott, Rebecca; Schaffrath Rosario, Angelika; Busch, Markus A.; Du, Yong; Thiele, Silke; Scheidt-Nave, Christa; Heidemann, Christin (2015): Association between hemoglobin A1c and all-cause mortality. Results of the mortality follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. In: <i>Diabetes Care</i> 38 (2), S. 249–256. DOI: 10.2337/dc14-1787.	RKI

Zitat	Kommentar
Schmidt, Christian; Reitzle, Lukas; Heidemann, Christin; Paprott, Rebecca; Ziese, Thomas; Scheidt-Nave, Christa; Baumert, Jens (2021): Excess mortality in adults with documented diabetes in Germany. Routine data analysis of all insurance claims in Germany 2013-2014. In: <i>BMJ open</i> 11 (1), e041508. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041508. Laufnummer: #32442	RKI
Schmidt, C.; Reitzle, L.; Paprott, Rebecca; Bätzing, Jörg; Holstiege, Jakob (2021): Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen – Querschnittstudie mit Kontrollgruppe anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. In: <i>J Health Monit</i> 6 (2), S. 20–37. DOI: 10.25646/8326. Laufnummer: #32437	RKI
Reitzle, Lukas; Schmidt, Christian; Du, Yong; Icks, Andrea; Hagen, Bernd; Ziese, Thomas; Scheidt-Nave, Christa (2020): Einschätzungen zur Prävalenz mikrovaskulärer Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus in Deutschland. Analyse von Versichertendaten aller gesetzlichen Krankenkassen für die Jahre 2012 und 2013. In: <i>Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz</i> 63 (10), S. 1219–1230. DOI: 10.1007/s00103-020-03211-x. Laufnummer: #32439	Bundesgesundheitsblatt
Verband der Ersatzkassen e. V. (vdek) (2021): vdek-Basisdaten des Gesundheitswesens in Deutschland Stand. Online verfügbar unter https://www.vdek.com/presse/daten/_jcr_content/par/download_1915146120/file.res/VDEK_Basisdaten2021_210x280_RZ_web.pdf , zuletzt geprüft am 16.05.2022, Laufnummer: #32478	Zitiert nach Schmidt C et al., 2021 #32437
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. Arbeitspapier. Auftrag: GA16-03. Version: 1.1 (IQWiG-Berichte, 763). Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf , zuletzt geprüft am 11.05.2022. Laufnummer: 32447	Aus strukturierter Recherche IQWiG
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI); Groos, S.; Kretschmann, J.; Weber, A.; Hagen, B. (2022): Ergebnisse der Disease-ManagementProgramme in Nordrhein-Westfalen 2020. Tabellenband. Online verfügbar unter https://www.zi.de/fileadmin/FB07/DMP/QSB20NRW_Tabellenband.pdf , zuletzt geprüft am 05.05.2022, Laufnummer: #32438	DMP
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) (2020): Qualitätssicherungsbericht 2018 Disease Management Programme in Nordrhein Tabellenband, Version 2. Online verfügbar unter https://digitales.kvno.de/s/LigYQQm7Kbd6B8k/download , zuletzt geprüft am 23.05.2022, Laufnummer: #32543	DMP
Huppertz, E.; Pieper, L.; Klotsche, J.; Stridde, E.; Pittrow, D.; Bohler, S.; Lehnert, H. (2009): Diabetes Mellitus in German Primary Care. Quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. In: <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> 117 (1), S. 6–14. DOI: 10.1055/s-2008-1073127. Laufnummer: #23945	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174
Böhler, S.; Pittrow, D.; Pieper, L.; Klotsche, J.; Huppertz, E.; Stridde, E. et al. (2006): Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. Häufigkeit von mikro- und makrovaskulären Komplikationen - Ergebnisse der DETECT Studie. 41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. In: <i>Diabet Stoffw</i> 1 (S1), 1-A315. DOI: 10.1055/s-2006-944040. Laufnummer: #23946	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174
Blum, M.; Kloos, C.; Müller, N.; Mandecka, A.; Berner, R.; Bertram, B.; Müller, U. A. (2007): Prävalenz der diabetischen Retinopathie. In: <i>Ophthalmologe</i> 104 (6), 499-4. Laufnummer: #21671	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174, NVL Therapie Typ-2-DM #23863
Icks, A.; Rathmann, W.; Haastert, B.; Mielck, A.; Holle, R.; Lowel, H. et al. (2006): Versorgungsqualität und Ausmass von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten. Der KORA-Survey 2000. In: <i>Dtsch Med Wochenschr</i> 131 (3), S. 73–78. Laufnummer: #4946	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174
Hesse, L.; Grusser, M.; Hoffstadt, K.; Jorgens, V.; Hartmann, P.; Kroll, P. (2001): Populationsbezogene Erhebung zur diabetischen Retinopathie in Wolfsburg. In: <i>Ophthalmologe</i> 98 (11), S. 1065–1068. Laufnummer: #23930	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174
Raum, P.; Lamparter, J.; Ponto, K. A.; Peto, T.; Hoehn, R.; Schulz, A. et al. (2015): Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy. Results from the Gutenberg Health Study1. In: <i>PLoS. One.</i> 10 (6), e0127188. DOI: 10.1371/journal.pone.0127188. Laufnummer: #24724	Zitiert nach NVL Netzhautkomplikationen, Laufnummer: #26174
Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Praxismanual. Eine Arbeitshilfe für die strukturierten Behandlungsprogramme. 2021 [cited: 2022-06-29]. https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/dmp/Praxismanual_DMP_Nordrhein.pdf . Laufnummer: 32737 Anmerkung nach Rücksprache mit ZI (E-Mail-Korrespondenz):	Arbeitshilfe, eingebracht von Vertretern der DOG

Zitat	Kommentar
„Für den vertraglich definierten Qualitätsindikator einer mindestens alle zwei Jahre erfolgten ophthalmologischen Netzhautuntersuchung wird dabei nur das Dokumentationsfeld „Untersuchung durchgeführt“ (Zähler) ausgewertet. Die Anzahl dieser Fälle wird in das Verhältnis zu allen DMP- Patient*innen mit mindestens zweijähriger Teilnahmedauer (Nenner) gesetzt. Beide Quoten, also der Anteil von Patient*innen im DMP mit einer dokumentierten diabetischen Retinopathie und der Anteil von Patient*innen mit einer durchgeführten Netzhautuntersuchung, sind dabei vollkommen unabhängig voneinander. Es kann also aus der DMP-Dokumentation nicht abgeleitet werden, ob eine Retinopathie bei der augenärztlichen Untersuchung festgestellt worden ist.“	
Icks A, Dickhaus T, Hörmann A, et al. Differences in trends in estimated incidence of myocardial infarction in non-diabetic and diabetic people: Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases (MONICA)/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) registry. Diabetologia 2009; 52(9):1836–41. DOI: 10.1007/s00125-009-1434-4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603150 .	Aus der öffentlichen Konsultationsphase
Narres M, Claessen H, Kvitkina T, et al. Incidence and relative risk of renal replacement therapy in people with and without diabetes between 2002 and 2016 in a German region. Diabetologia 2020; 63(3):648–58. DOI: 10.1007/s00125-019-05067-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865404 .	Aus der öffentlichen Konsultationsphase
Icks A, Claessen H, Kvitkina T, et al. Incidence and relative risk of stroke in the diabetic and the non-diabetic population between 1998 and 2014: A community-based stroke register. PLoS One. (PLoS One) 2017; 12(11):e0188306. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.035. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145522 .	Aus der öffentlichen Konsultationsphase
Claessen H, Narres M, Haastert B, et al. Lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Germany, 2008-2012 - an analysis of more than 30 million inhabitants. Clin Epidemiol 2018; 10:475–88. DOI: 10.2147/CLEP.S146484. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29719421 .	Aus der öffentlichen Konsultationsphase
Claessen H, Kvitkina T, Narres M, et al. Markedly Decreasing Incidence of Blindness in People With and Without Diabetes in Southern Germany. Diabetes Care 2018; 41(3):478–84. DOI: 10.2337/dc17-2031. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29317450 .	Aus der öffentlichen Konsultationsphase

Siehe auch 6.2 Vorherige NVL zum Themenbereich Diabetes und themenverwandte AWMF-Leitlinien

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Leitlinienreport, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000476. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000476>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
3. American Diabetes Association (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(1 Suppl):S15-S33. DOI: 10.2337/dc21-S002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33298413>.
4. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabet Stoffw* 2022; 17(S 02):S98-S110. DOI: 10.1055/a-1789-5615.
5. Nauck M, Gerdes C, Petersmann A, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. *Diabetologie* 2020; 15(1 Suppl):S9-S17. DOI: 10.1055/a-1193-3185.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2015 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000318. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000318>.
7. Paul S, Tayar A, Morawiec-Kisiel E, et al. Einsatz von künstlicher Intelligenz im Screening auf diabetische Retinopathie an einer diabetologischen Schwerpunktambulanz. *Ophthalmologie* 2022; 119(7):705-713. DOI: 10.1007/s00347-021-01556-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35080640>.
8. Wongchaisuwat N, Trinavarat A, Rodanant N, et al. In-Person Verification of Deep Learning Algorithm for Diabetic Retinopathy Screening Using Different Techniques Across Fundus Image Devices. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10(13):17. DOI: 10.1167/tvst.10.13.17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34767624>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-03-25]. DOI: 10.6101/AZQ/000475. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000475>.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen - Langfassung, 1. Auflage. Version 2.8. 2006 [cited: 2015-06-22]. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-fusskomplikationen-vers2.8-lang.pdf>.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage, Version 6. 2010 [cited: 2016-07-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000248. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000248>.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011 [cited: 2016-06-30]. DOI: 10.6101/AZQ/000302. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000302>.
13. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes: Registernummer 057-013, 2. Auflage, Version 2018-08. 2018 [cited: 2020-06-12]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf.
14. Haak T, Gözl S, Fritsche A, et al. Therapie des Typ-1-Diabetes – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage). *Diabetologie* 2020; 15(1 Suppl):S40-S50. DOI: 10.1055/a-1193-3724.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2015 [cited: 2015-11-18]. DOI: 10.6101/AZQ/000263. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000263>.
16. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, et al. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: A systematic review. *Diabet Med* 2013; 30(11):1272–92. DOI: 10.1111/dme.12274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23819487>.
17. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: Systematic review. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(1):105–14. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305938. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25586713>.
18. Porta M, Maurino M, Severini S, et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2013; 56(10):2147–52. DOI: 10.1007/s00125-013-2989-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827966>.
19. Leese GP, Stratton IM, Land M, et al. Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. *Diabetes Care* 2015; 38(3):488–94. DOI: 10.2337/dc14-1778. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524948>.

20. Robert Koch-Institut (RKI). Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019 [cited: 2020-01-23]. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Diabetes_Surveillance/Diabetesbericht.pdf;jsessionid=15F4815C30234AC863009A5587FF63B5.2_cid390?__blob=publicationFile.
21. Hilz MJ, Axelrod FB, Hermann K, et al. Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci* 1998; 159(2):219–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9741411>.
22. Claus D, Carvalho VP, Neundorfer B, et al. Zur Untersuchung des Vibrationsempfindens. Normalbefunde und methodologische Aspekte. *Nervenarzt* 1988; 59(3):138–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3374714>.
23. McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 1995; 18(2):216–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7729300>.
24. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1036–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388963>.
25. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, et al. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: A prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000; 23(5):606–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834417>.
26. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, et al. Semmes-Weinstein monofilaments: A simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 13(1-2):63–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1773715>.
27. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10-g monofilaments. *Diabetes Care* 2000; 23(7):984–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895851>.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management. 2015 (NICE Clinical Guideline; 19) [cited: 2022-05-06]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19/evidence/full-guideline--august-2015-pdf-15672915543>.
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 2020; 43(1 Suppl):S1-212.
30. Westlake K, Polak J. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Patients - Questionnaires Are Not Good Enough. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:124. DOI: 10.3389/fendo.2016.00124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27679608>.