

Diplomarbeit

**Bewertung eines subkutanen Glukosemesssystems während
stationären Aufenthaltes**

eingereicht von

Hans Christian Haberl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader,

Ass. Dr. Daniel Hochfellner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.04.2021

Hans Christian Haberl eh.

Danksagungen

Mein herausragender Dank gilt den beiden Betreuer*innen dieser Diplomarbeit, Fr. Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia Mader und Hr. Ass. Dr. Daniel Hochfellner, für die großartige Betreuung, umfangreiche Hilfestellung, die bestmögliche Korrektur und ihre Geduld. Ohne ihre Unterstützung wäre dieses Unterfangen in dieser Form nicht möglich gewesen, dafür vielen herzlichen Dank.

Der größtmögliche Dank gebührt meinen Eltern, Johann und Monika Haberl, die es mir unter mentaler, aber vor allem auch finanzieller Unterstützung ermöglichten in das Studium der Humanmedizin zurückzukehren und dieses auch endgültig abzuschließen. Das, was sie für mich geleistet haben, kann kaum in Worte gefasst werden. Ich möchte aber auch meiner Schwester Marina Haberl danken, die sich oftmals als Lernpartnerin für mich zur Verfügung gestellt hat. Mein Dank gilt naturgemäß auch den mir nahestehendsten Freund*innen und Studienkolleg*innen, die mich im Laufe der Jahre begleitet, unterstützt und motiviert haben. Namentlich möchte ich hier nennen: Sandra Saywald-Wedl, Elke Reitmayer, Thomas Zinner, Petra Guger, Priska Neubauer, Andreas Lohner, Stefanie Friedrich, Oliver Becher und Julia Wolf.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ABKÜRZUNGEN	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ZUSAMMENFASSUNG	VIII
ABSTRACT	IX
1 DIABETES MELLITUS TYP 2	1
2 GESCHICHTE DES DIABETES MELLITUS	2
3 EPIDEMIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS	4
4 GRUNDLAGEN DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	5
4.1 GLUKOSE UND IHRE VERSTOFFWECHSELUNG	5
4.2 INSULIN.....	6
4.3 GLUKAGON.....	7
5 ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	8
5.1 ÄTIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	8
5.2 PATHOPHYSIOLOGIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	9
6 SYMPTOMATIK UND KOMPLIKATIONEN DES DIABETES MELLITUS TYP 2	11
6.1 SYMPTOMATIK DES DIABETES MELLITUS TYP 2	11
6.2 KOMPLIKATIONEN DES DIABETES MELLITUS TYP 2.....	11
6.2.1 AKUTE KOMPLIKATIONEN DES DIABETES MELLITUS TYP 2	11
6.2.2 CHRONISCHE KOMPLIKATIONEN UND FOLGEKRANKHEITEN	12
7 DIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	14
7.1 PLASMAGLUKOSE	14
7.2 ORALER GLUKOSETOLERANZTEST	14
7.3 HbA1c	15
7.4 SCREENING AUF DIABETES MELLITUS.....	16
8 THERAPIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	17
8.1 PRÄVENTION DES DIABETES MELLITUS TYP 2	17
8.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES DIABETES MELLITUS TYP 2	18
8.2.1 ORALE ANTIDIABETIKA	19
8.2.2 INSULINTHERAPIE	21
8.2.2.1 INSULININJEKTION	22
8.2.2.2 INSULINE	22
8.2.2.3 THERAPIESCHEMATA.....	24
8.2.2.4 KOMPLIKATIONEN DER INSULINTHERAPIE	26
8.3 THERAPIE HOSPITALISierter PATIENT*INNEN	28
9 GLUKOSEMESSSYSTEME	30
9.1 GLUKOSEBESTIMMUNG ÜBER DEN HARN	30
9.2 MESSUNG DER BLUTGLUKOSE	31
9.2.1 BLUTZUCKERSELBSTKONTROLLE.....	33
9.3 KONTINUIERLICHE GLUKOSEMESSUNG.....	34
9.4 FLASH GLUKOSE MESSUNG (FGM)	37

9.5 AUSGEWÄHLTE CGM-SYSTEME.....	37
9.5.1 MINIMAL-INVASIVES GLUKOSEMONITORING VOM NADEL-TYP	37
9.5.1.1 MIKRODIALYSE	38
9.5.1.1.2 GLUCODAY S.....	38
9.5.1.2 SUBKUTANE NADEL-TYP CGM	39
9.5.1.2.1 iPro™2 VON MEDTRONIC.....	39
9.5.1.2.2 GUARDIAN CONNECT® VON MEDTRONIC	39
9.5.1.2.3 MINIMED™ 640G VON MEDTRONIC.....	40
9.5.1.2.4 DEXCOM G6 VON DEXCOM	40
9.5.1.2.5 FREESTYLE LIBRE PRO VON ABBOTT DIABETES CARE	40
9.6 MÖGLICHE INDIKATIONEN IM KLINISCHEN BEREICH UND DERZEITIGE ANWENDUNGS- GEBIETE VON CGM-SYSTEMEN.....	41
9.7 FESTSTELLUNG DER GENAUIGKEIT VON CGM-SYSTEMEN.....	43
9.7.1 BIAS	44
9.7.2 ISO KRITERIEN	44
9.7.3 ARITHMETISCHE ABWEICHUNG	44
9.7.4 ABSOLUTE RELATIVE DIFFERENZ (ARD) UND MITTLERE ABSOLUTE RELATIVE DIFFERENZ (MARD)	45
9.7.5 ERROR GRID ANALYSEN.....	46
10 KLINISCHE STUDIE.....	47
10.1 METHODEN	47
10.1.1 STUDIENDESIGN.....	47
10.1.2 DATENANALYSE	49
11 RESULTATE	50
12 DISKUSSION.....	52
LITERATURVERZEICHNIS.....	54

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation Endproducts
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
ARD	Absolute relative Differenz
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
BOT	Basalinsulin unterstützte orale Therapie
BZSK	Blutzuckerselbstkontrolle
BZ	Blutzucker
CGM	Continuous glucose monitoring
CKD	Chronic kidney disease
DM	Diabetes mellitus
DRKS	Deutsches Register klinischer Studien
DSS	Decision Support System
FGM	Flash glucose monitoring
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GCP	Good Clinical Practice
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GLUT	Glukosetransporter
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Heart failure
IAPP	islet amyloid polypeptide
IGT	Impaired glucose tolerance
i.m.	intramuskulär
ISO	International Organization for Standardization
MARD	Mittlere absolute relative Differenz
MedARD	Mediane absolute relative Differenz
MOT	Mischinsulin unterstützte orale Therapie
Na ⁺	Natrium
NADH/H ⁺	reduziertes Nicotinamadenindinukleotid
NADPH	Nicotinamadenindinukleotidphosphat
NPH-Insulin	Neutral Protamin Hagedorn - Insulin
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
rt-CGM	Real-time CGM
s.c.	subkutan
TIR	Time-in-range

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der Papyrus Ebers (~1550 vor Christus), The Wellcome Institute Library, London, UK. [77]	02
Abbildung 2: Therapieschema für Diabetes mellitus Typ 2 [19]	19
Abbildung 3: Insulin-Therapie-Algorithmus bei Diabetes mellitus Typ 2 [22]	24
Abbildung 4: Einteilungsmöglichkeiten der unterschiedlichen CGM Systeme	34
Abbildung 5: Parkes Error Grid bei Diabetes mellitus Typ 1 [76]	43
Abbildung 6: Parkes-Error-Grid für alle Sensor-Referenzwertepaare	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamt-MARD und MARD für den hypo- (<70 mg/dl), eu- (70 – 180 mg/dl) und hyperglykämischen (>180 mg/dl) Bereich. 47

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele: Aktuell beruht das Management von stationär aufgenommenen Patient*innen mit Diabetes mellitus auf der Bestimmung der Glukosewerte mittels kapillärer Blutzuckermessung. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM) könnte bei diesen Patient*innen hilfreich sein um Glukosemuster zu erkennen, um im Falle relevanter Glukoseschwankungen alarmiert zu werden und den Arbeitsaufwand des Pflegepersonals zu reduzieren. Das Ziel dieser Studie war es, die Sensorperformance eines verblindeten professionellen CGM-Systems während des stationären Aufenthaltes von Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 an einer internistischen Normalstation zu evaluieren.

Material und Methoden: 30 stationär aufgenommene Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 (60% Frauen, 100% kaukasisch, Alter 72.9 ± 11.5 Jahre, BMI 28.6 ± 5.6 kg/m², Dauer der Diabeteserkrankung 12.8 ± 9.5 Jahre, HbA1c 71 ± 23 mmol/mol) wurden in die Studie inkludiert. Vier Mal täglich erfolgten kapilläre Glukosemessungen unter Verwendung eines point-of-care Geräts (AccuChek Inform II, Roche Diabetes Care). Die verblindete kontinuierliche Glukosemessung erfolgte mittels FreeStyle Libre Pro (Abbott Diabetes Care). Die Daten wurden nach der Sensorentfernung heruntergeladen. Alle Datenpaare, die sich in zeitlicher Nähe befanden, wurden für Datenanalyse herangezogen. Die Sensorperformance wurde mittels Berechnung der mittleren absoluten relativen Differenz (MARD) und anhand des Parkes Error Grid ermittelt.

Ergebnisse: Insgesamt standen 871 Datenpaare für die Analyse zur Verfügung. Die durchschnittliche Verwendungsdauer der Sensoren betrug 7.4 ± 3.7 Tage. Die Gesamt-MARD über alle glykämischen Bereiche betrug bezogen auf alle Sensoren (n=871 Sensor-Referenzwertepaare) 8.4 (3.8; 14.0)%. Die MARDs im hypoglykämischen (< 3.9 mmol/l; n=11), euglykämischen (3.9 – 10.0 mmol/l; n=632) und hyperglykämischen (> 10.0 mmol/l; n= 228) Bereich betragen 11.7 (7.3; 24.6)%, 8.9 (4.0; 14.5)% und 7.0 (3.2; 12.7)%. 99.9% aller Sensor-Referenzwertepaare befanden sich in den Zonen A und B des Parkes Error Grid.

Diskussion: Unsere Daten legen nahe, dass die CGM-Genauigkeit während stationären Aufenthaltes auf einer internistischen Normalstation vergleichbar zu berichteten Daten unter normalen ambulanten Bedingungen ist. CGM könnte ein wichtiges Werkzeug werden, um das Diabetesmanagement während stationärer Aufenthalte zu überwachen.

Abstract

Background and aims: Current state of the art for inpatient diabetes management is determination of glucose levels by capillary measurements. Continuous glucose monitoring (CGM) might be useful in hospitalized patients to detect patterns of glycemia, to be alerted in case of relevant glucose excursions and to reduce workload of staff. The aim of the present study was to assess sensor performance of a blinded professional CGM during hospital stay in patients with type 2 diabetes (T2D) on the general ward.

Materials and methods: 30 inpatients with Type 2 Diabetes (gender 60% female, 100% Caucasian, age 72.9 ± 11.5 years, BMI 28.6 ± 5.6 kg/m², diabetes duration 12.8 ± 9.5 years, HbA1c 71 ± 23 mmol/mol) were included in the analysis. Capillary glucose values were measured 4 times per day using a point-of-care device (AccuChek Inform II, Roche Diabetes Care). Blinded CGM was performed using FreeStyle Libre Pro (Abbott Diabetes Care). Data were downloaded after sensor removal. All concomitantly available data pairs were used for the analysis. Sensor performance was assessed by calculation of median absolute relative difference (MARD) and Parks Error Grid Analysis.

Results: A total of 871 data pairs were available for analysis. Mean duration of sensor use was 7.4 ± 3.7 days. The MARD during the entire glycemic range of all sensors (n=871 sensor-reference pairs) was 8.4 (3.8; 14.0)%. The MARDs within the hypoglycemic (<3.9 mmol/l; n=11), euglycemic (3.9-10.0 mmol/l; n=632) and hyperglycemic glucose ranges (>10.0 mmol/l; n=228) were 11.7 (7.3; 24.6)%, 8.9 (4.0; 14.5)% and 7.0 (3.2; 12.7)%, respectively. 99.9% of sensor – reference glucose pairs were situated in Zones A and B of Parkes Error Grid.

Conclusion: Our data suggest that CGM accuracy during hospitalization on the general ward is comparable to reported data during normal conditions. CGM might become a potential tool to monitor diabetes management during hospitalization.

1 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus im Allgemeinen bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsames Charakteristikum eine Erhöhung des Blutglukosespiegels, die Hyperglykämie, ist.

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt anhand von 4 Typen, und zwar Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Gestationsdiabetes und andere spezifische Diabetesformen wie zum Beispiel Erkrankungen des exokrinen Pankreas/endokriner Organe, medikamentös-chemische Ursachen, genetische Defekte der Insulinsekretion und der Insulinwirkung, andere genetische Syndrome, Infektionen und seltene Formen des autoimmun vermittelten Diabetes. Eine genaue Unterscheidung zwischen den einzelnen Diabetesformen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist nicht immer möglich, vor allem nicht vor einer ausführlichen Anamnese und der Verfügbarkeit aller notwendigen (Labor-)Befunde.

Beim Diabetes mellitus Typ 2 zeigt sich eine Verminderung der Insulinwirkung (Insulinresistenz) mit folgendem Verlust der Betazellfunktion, wobei zunächst oftmals ein relativer Insulinmangel und klassischerweise eine Störung der Glukose-abhängigen Insulinsekretion auftritt. Bereits lange vor klinischer Manifestation des Diabetes sind die genannten Stoffwechselstörungen in unterschiedlicher Ausprägung, entweder für sich allein oder im Rahmen eines Metabolischen Syndroms, vorhanden. [1-3]

2 Geschichte des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus, zusammengesetzt aus dem Altgriechischen diabêtes für Durchfluss und dem lateinischen Begriff mellitus für honigsüß, beschreibt bereits namentlich das Hauptsymptom, und zwar die erhöhte Ausscheidung von Zucker mit dem Harn. [4]

Die älteste schriftliche Aufzeichnung, die auf Diabetes hindeutet, findet sich im sogenannten Papyrus Ebers, welcher ca. im Jahre 1550 vor Christus im antiken Ägypten verfasst wurde. Dargestellte Symptome umfassen die Polyurie, Durst und Gewichtsverlust, womit es sich vermutlich um eine Beschreibung von Diabetes mellitus Typ 1 handelt. [3,5,6]

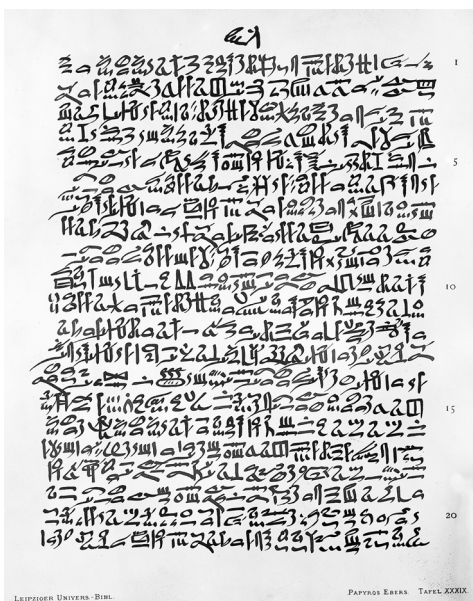


Abb. 1 Der Papyrus Ebers (~1550 vor Christus), The Wellcome Institute Library, London, UK [77]

Im 5/6. Jahrhundert vor Christus finden sich im indischen Ayurveda, einem hinduistischen Medizinsystem, Hinweise auf Diabetes mellitus, die wiederum durch Polyurie und honigsüßen Urin, der Insekten und Ameisen anlockte, gekennzeichnet sind. [5,6]

Die erste umfassende Beschreibung des Krankheitsbildes „Diabetes“ stammt aus dem 1. Jahrhundert nach Christus und wurde von Aretaios von Kappadokien verfasst. Er beschreibt unter anderem die exzessive Menge an Flüssigkeit, die die Nieren passiert, das sehr seltene Auftreten und dass sich diese Krankheit „in einem Schmelzen von Fleisch und Extremitäten in Urin“ äußert. [3,6]

Im Jahre 1674 erwähnte Thomas Willis, ein englischer Arzt, in seinem Werk *Pharmaceutice rationalis* den süßen Geschmack von Urin von Personen mit Diabetes mellitus. Des Weiteren stellte er eine Verbindung zwischen Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten von Diabetes her. 1774 entdeckt Mathew Dobson, dass auch das Blutserum von Personen mit Diabetes mellitus süß schmeckt, womit er einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Glukosurie herstellte.

1796 führten John Rollo und Johann Peter Frank den Begriff „mellitus“ als medizinische Begrifflichkeit ein. Weiters beschrieb Rollo den Azetongeruch im Atem von Personen mit Diabetes mellitus und schlug eine strikte Diät als Therapie vor. Frank unterschied als erster zwischen Diabetes mellitus und Diabetes insipidus. [3,6]

Zwischen 1850 und 1875 erkannten die französischen Forscher Apollinaire Bouchardat und E. Lancereux die Notwendigkeit der Klassifikation des Diabetes mellitus. Sie unterschieden zwischen den schlanken Patient*innen, die ernste Symptome und eine schlechte Prognose aufwiesen, und den Übergewichtigen, die die Krankheit später entwickelten, moderatere Symptome zeigten und bei kalorienarmer Diät eine bessere Prognose aufwiesen. [6]

Claude Bernard wies 1849 Glykogen in der Leber nach und verursachte beim Tier durch einen „Zuckerstich“ eine Glukosurie. 1869 entdeckte Paul Langerhans die pankreatischen Inselzellen, war sich aber ihrer Bedeutung nicht bewusst. 1874 beschrieb Adolf Kußmaul das Endstadium des Diabetes mellitus mit dem „Coma diabeticum“ als Vorstufe zum Tod. Am Ende des 19. Jahrhunderts gelang zum einen Oskar Minkowski der Nachweis, dass das Pankreas eine zentrale Rolle bei der Ausbildung des Diabetes spielt, zum anderen vermutete Gustav Laguesse ein in den Langerhans-Inseln produziertes Sekret, das Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel haben soll. Dieses hypothetische Pankreashormon erhielt von Jean de Meyer 1906 den Namen Insulin. [3]

Tatsächlich nachgewiesen wurde Insulin und seine blutzuckersenkende Wirkung 1921 von Frederik Grant Banting und Charles Herbert Best. 1922 erfolgte bei dem 14-jährigen Leonard Thompson, der an Diabetes mellitus erkrankt war, die erste Insulin-Behandlung, worauf sich sein Zustand dramatisch verbesserte. [3,5,6]

1936 führte Harold Percival Himsworth eine klarere Einteilung der Typen des Diabetes mellitus ein, die auf der Sensitivität gegenüber Insulin, injiziert und pankreatisch, beruhte. Die Begrifflichkeiten Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wurden 1955 von Philip Hugh-Jones eingeführt. [6]

3 Epidemiologie des Diabetes mellitus

Für das Jahr 2017 belief sich die Zahl der weltweit an Diabetes mellitus erkrankten Personen auf rund 415 bis 425 Millionen, wobei der mehrheitliche Anteil, rund 90%, an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt war. [1,7,12] Weitere 318 Millionen Menschen leiden an Prädiabetes im Sinne von erhöhtem Nüchternblutzucker und gestörter Glukosetoleranz. [12] Schätzungen ergeben, dass die Zahl der Erkrankten bis zum Jahr 2045 um 48%, auf 629 Millionen Betroffene, zunehmen sollte, wobei der relativ größte Zuwachs auf strukturärmere Länder entfallen sollte. [1] In Europa waren im Jahr 2017 rund 60 Millionen an Diabetes mellitus Erkrankte anzunehmen. [7]

In Österreich werden die Zahlen auf Grund eines nicht vorhandenen nationalen Registers lediglich geschätzt, wobei für 2017 515.000 bis 809.000 Personen mit Diabetes mellitus angenommen wurden. In diesen Zahlen sind die rund 368.000 bis 515.000 diagnostizierten Fälle sowie die geschätzten undiagnostizierten Fälle, 147.000 bis 294.000 an der Zahl, inkludiert. [1,7]

Durchschnittlich dauert es 5 bis 8 Jahre, bis ein Diabetes mellitus diagnostiziert wird. In etwa 50% der älteren Personen mit Diabetes mellitus (55-75 Jahre) wissen nicht, dass sie an Diabetes erkrankt sind. Auf jede stationär aufgenommene Person, die wegen koronarer Herzkrankheit hospitalisiert wurde und bei der Diabetes mellitus bekannt ist, kommt eine Person, die an Diabetes mellitus leidet und der dies nicht bekannt ist. [8]

Die Geschlechterverteilung der Betroffenen ist sehr ausgeglichen, das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1:1, und allgemein kann festgehalten werden, dass die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt, von ~2,5-5% im 5. Lebensjahrzehnt bis auf über 20% im 8. Lebensjahrzehnt. [8]

4 Grundlagen des Glukosestoffwechsels

In diesem Abschnitt sollte kurz auf die Grundlagen des Glukosestoffwechsels, sowie die Physiologie und Bedeutung der Hormone aus den Langerhans-Inseln des Pankreas eingegangen werden.

4.1 Glukose und ihre Verstoffwechselung

Glukose, ein Monosaccharid, stellt den wichtigsten Vertreter der Kohlenhydrate dar und ist damit von essenzieller Wichtigkeit für die Energiebereitstellung des Organismus. Die vorrangige Stellung der Glukose ergibt sich zum einen daraus, dass sie den Hauptteil der als Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate darstellt, zum anderen daraus, dass alle Kohlenhydrate im Organismus zu Glukose umgewandelt werden können. Wurde die Glukose über den Dünndarm aufgenommen, kann sie im Rahmen der Glykolyse, die in allen Zellen stattfindet, zur Energiegewinnung abgebaut werden. In diesem Fall entstehen Pyruvat, ATP und NADH/H⁺. Letzteres erbringt in der Atmungskette noch mehr ATP. Überschüssige Glukose, die gerade nicht zur Grundversorgung des Körpers benötigt wird, z.B. postprandial, kann in der Leber und im Muskel zu ihrer Speicherform Glykogen umgewandelt werden. Wenn die Blutglukose absinkt, wird in der Leber Glykogen wieder zu Glukose abgebaut, um das Gehirn und die Erythrozyten, die absolut auf sie als Energieträger angewiesen sind, ausreichend zu versorgen. Das Glykogen der Muskulatur wird bei körperlicher Tätigkeit abgebaut und dient rein dem Muskel als Energiezufuhr. Die Glykogenspeicher des Körpers überdauern einen Zeitraum von ca. 24h. Einen weiteren Weg, den Blutglukosespiegel konstant zu halten, stellt die Glukoneogenese dar. Diese Produktion bzw. Glukosebiosynthese aus Nicht-Kohlenhydraten findet hauptsächlich in der Leber statt, zu geringen Teilen auch in den Nieren und im Darm. [16]

Die Aufnahme der Glukose in die Zielzelle findet über Glukosetransporter (GLUT) statt, derer es bislang über 10 verschiedene bekannte Typen gibt. [23] Hier sollen in aller Kürze die Typen 1 bis 4 dargestellt werden. GLUT 1 und 3 sind insulinunabhängig und dienen der Grundversorgung unterschiedlicher Gewebe, vor allem aber von Erythrozyten und Zellen des zentralen Nervensystems. GLUT 2 findet sich unter anderem auf Leberzellen und den β -Zellen des Pankreas. Auch er ist insulinunabhängig und wichtig für die Reaktion genannter Organe auf wechselnde Blutzuckerspiegel (BZ-Spiegel). GLUT 4 ist insulinabhängig, kommt

auf Fett- und Muskelzellen vor, und ist verantwortlich für den raschen Abfall des erhöhten Blutglukosespiegels nach Nahrungsaufnahme. [16]

Die Hormone Insulin und Glukagon, die in den Inselzellen des Pankreas produziert und im Folgenden besprochen werden, spielen eine essenzielle Rolle im Glukosestoffwechsel. Ein physiologisches Verhältnis zwischen diesen beiden ist für die funktionierende Glukosehomöostase von grundlegender Bedeutung. [24]

4.2 Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird in den β -Zellen des Pankreas synthetisiert. Es besteht aus einer α - und einer β -Kette, verbunden durch zwei Disulfidbrücken. Die Ketten werden aus dem Proinsulin, welches aus dem Präproinsulin, einem Vorläufer des Insulins, hervorgeht, durch Entfernung der C-Kette (C-Peptid) gebildet. Insulin und C-Peptid werden in Vesikeln gespeichert und bei Bedarf durch Exozytose freigesetzt. Da das C-Peptid eine wesentlich längere Halbwertszeit als Insulin besitzt, dient seine Konzentration im Plasma zur labortechnischen Bestimmung der Funktion der β -Zellen.

Der wichtigste Sekretionsreiz für Insulin ist der Blutglukosespiegel, der von der β -Zelle mittels GLUT 2 gemessen wird. Daher steigt die Sekretion nach Nahrungsaufnahme, bei Verminderung der Glukosekonzentration ist die Insulinabgabe gemindert. Die Sekretion erfolgt biphasisch; in der ersten Phase, innerhalb weniger Minuten, kommt es bereits zu einer maximalen Ausschüttung. Die zweite Phase, beginnend nach ca. 10 Minuten, zeigt eine anhaltende verstärkte Insulinsekretion. Die Insulinausschüttung ist stärker bei oraler Glukoseaufnahme als bei parenteraler Glukosegabe ausgeprägt. Ursächlich dafür dürften gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Sekretin, GIP und GLP-1 sein, die durch Nahrungsaufnahme stimuliert werden und ihrerseits die Insulinausschüttung fördern.

Insulin entfaltet seine Wirkung über den Insulinrezeptor, der zur Gruppe der Wachstumsfaktorrezeptoren gehört. Eine wichtige Wirkung ist die Aktivierung des bereits genannten GLUT 4, wodurch Glukose in Muskulatur, Fettgewebe und Leberzellen aufgenommen wird und dort verstoffwechselt werden kann. Insulin hemmt die Glykogenolyse und behindert die Glukoneogenese aus Aminosäuren. Es fördert die Aufnahme von Fettsäuren in die Fettzelle und deren Umbau in Triacylglycerine und hemmt die Lipolyse dieser. Es fördert somit die Fettspeicherung und bremst den Abbau. Insulin stimuliert die Aufnahme von

Aminosäuren in den Muskel und fördert die Proteinsynthese, bei gleichzeitiger Hemmung der Proteolyse und Ausschleusung von Aminosäuren. Weiters ist es am Längenwachstum beteiligt und führt zu einem Shift von Kalium ins Zellinnere. Der letzte Umstand hat eine wichtige Bedeutung bei der Behandlung einer Hyperglykämie mit Insulin, da daraus eine Hypokaliämie resultieren kann. [23,24]

4.3 Glukagon

Glukagon entstammt den α -Zellen des Pankreas und kann als direkter Antagonist des Insulin betrachtet werden. Sekretionsreize sind unter anderem Aminosäuren, Katecholamine und Glukokortikoide. Ausschüttungshemmend wirken Glukose, freie Fettsäuren, Ketonkörper und GABA, wobei GABA von der aktiven β -Zelle freigesetzt wird. Die Hauptaufgabe ist die Bereitstellung einer normalen Glukosekonzentration in Phasen zwischen den Mahlzeiten, z.B. nächtens. Ein wichtiger Wirkort ist die Leber, wo Glukagon die Glukoneogenese und die Glykogenolyse stimuliert. Weiters fördert es die Ketonkörpersynthese und die Lipolyse. Bei relativer Zunahme der Glukagonsekretion, z. B. im Rahmen eines Diabetes mellitus, verstärkt sich die Hyperglykämie und die Ketonkörperproduktion. [23,24]

5 Ätiologie und Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

5.1 Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Beim Diabetes mellitus Typ 2 spielt die genetische Prädisposition eine sehr wichtige Rolle. So zeigt sich bei erstgradigen Verwandten von Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich höheres Risiko, selbst daran zu erkranken, als bei genetisch unbelasteten Personen. Auch gewisse Ethnien zeigen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Insulinresistenz, wie zum Beispiel Schwarzafrikaner*innen, Südamerikaner*innen oder Pazifikbewohner*innen, was wiederum für die genetische Komponente spricht. So wird angenommen, dass der Grund für das höhere Risiko der genannten Ethnien in deren kürzerer „Ackerbaugeschichte“ liegt. [3,8,10]

Wichtige Gene, die eine Rolle bei der Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 spielen, sind unter anderem das PPAR γ -Gen, das TCF7L2 Gen und das CDKN2A/B-Gen. Insgesamt wurden bereits mehr als 10 Gene entdeckt, die eine ätiologische Rolle spielen. [3]

Die Entstehung der Erkrankung ist jedoch nicht nur von der Genetik abhängig, sondern stellt ein multifaktorielles Ereignis dar. Eine wichtige Rolle spielen die sogenannten soziokulturellen Realisationsfaktoren, sprich der Lebensstil. Auch wenn die genaue Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 noch nicht in allen Details bekannt ist, so hat sich doch die Wichtigkeit des Lebensstils sehr deutlich herauskristallisiert. Wichtige Punkte im Bereich der Lebensführung sind die Überernährung, der Bewegungsmangel und Distress. Diabetes mellitus Typ 2 wurde in früherer Zeit als abgegrenzte, die Glukose betreffende Stoffwechselentgleisung angesehen. Heute aber wird er als Manifestation einer wesentlich weiter gefassten Stoffwechselstörung, und zwar des metabolischen Syndroms, verstanden. Diese Stoffwechselstörung besteht oft schon lange vor Auftreten der Hyperglykämie und sie spielt nicht nur bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 eine Rolle, sondern auch bei der Entstehung der Atherosklerose. Somit ist es auch beim Zustandekommen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt. Die Hyperglykämie ist aber nur eine Facette des metabolischen Syndroms; weitere Punkte sind die Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und abdominale Adipositas mit geänderter Fettverteilung. In westlichen Ländern liegt die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei 22-39% der Erwachsenen. [8,10]

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass neben der genetischen Disposition vor allem die relative Überernährung und der Bewegungsmangel die bedeutendsten Faktoren zur Entstehung eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 darstellen. Dies zeigt sich auch daran, dass rund 80% aller Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 übergewichtig sind. [11,18]

5.2 Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2

Einen zentralen Punkt in der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 stellt die Insulinresistenz dar. Sie kann sich durch genetische Gründe, im Verbund mit den bereits erwähnten Faktoren, entwickeln. Ein besonders wichtiger Faktor ist die Überernährung. Chronische Überernährung führt zur Steigerung der freien Fettsäuren im Blut, wodurch die Glukoseverwertung im Fett- und Muskelgewebe sinkt. Daraufhin steigt die Insulinsekretion, die wiederum zur Down-Regulation der peripheren Insulinrezeptoren führt und letztendlich in der Insulinresistenz mündet. [8,10]

Der Bewegungsmangel trägt in Kombination mit der Überernährung nicht nur zur Entstehung einer Adipositas bei, sondern senkt auch die insulin-abhängige Glukoseaufnahme in die Muskelzelle, wodurch es ebenso über den Weg der gesteigerten Insulinausschüttung zur Insulinresistenz kommt. Die Insulinresistenz wird weiters durch verminderten Schlaf, Nikotinabusus und psychische Belastung gesteigert. [8]

Die Insulinresistenz führt über die mangelnde Glukoseaufnahme in die Muskelzelle und die erhöhte Glukoneogenese in der Leber zu einer weiteren Blutzuckererhöhung, die selbst durch nochmals gesteigerte Insulinsekretion nicht kompensiert werden kann. Im Laufe der Zeit, nach Jahren bis hin zu Jahrzehnten, kann es somit zur Erschöpfung der Insulinsekretion kommen, was zur Insulinabhängigkeit führt. Dieser Umstand wird als sogenanntes Sekundärversagen bezeichnet. Des Weiteren trägt die Insulinresistenz über gesteigerte Lipolyse zur Triglyzeriderhöhung (Dyslipoproteinämie), zur Steigerung der Na⁺-Konzentration, abdomineller Fettsucht und Fettansammlung in Organen, also zur weiteren Ausprägung eines metabolischen Syndroms, bei. [8]

Die Insulinsekretion des Pankreas zeigt bereits bei kurzer Krankheitsdauer eine starke Veränderung. So ist die frühe Phase der 2-gipfeligen postprandialen Insulinausschüttung gestört, was sich in einer verminderten Sekretion äußert. Dieser Umstand führt zu einer postprandialen Hyperglykämie, welche durch den oralen Glukosetoleranz-Test (oGTT)

nachgewiesen werden kann. Trotz des erhöhten Blutzuckers (BZ) zeigt sich eine erhöhte Glukagonausschüttung, welche die Hyperglykämie noch weiter verstärkt. Im Verlauf des Bestehens der Insulinresistenz kommt es zum Untergang der β -Zellen des Pankreas. Die Ursache der gestörten Insulinsekretion bzw. des Unterganges der insulinproduzierenden Zellen ist noch nicht geklärt. Unter Umständen führt die Hyperglykämie, die durch die Insulinresistenz auftritt, auf Grund ihrer zytopathischen Effekte zu einer erhöhten Apoptoserate der β -Zellen. Diskutiert wird auch, ob ein krankhafterweise sezerniertes amyloides Inselzellpolypeptid (IAPP) eine ursächliche Rolle spielt. [8,11]

6 Symptomatik und Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

6.1 Symptomatik des Diabetes mellitus Typ 2

Im Unterschied zu anderen Diabetesformen, vor allem zu Diabetes mellitus Typ 1, entwickelt sich der Diabetes mellitus Typ 2 schleichend und somit oft lange unbemerkt. Klinische Symptome können lange Zeit vollständig fehlen, ca. 2/3 der bei Screening-Untersuchungen neu entdeckten Personen mit Diabetes mellitus sind subjektiv betrachtet nicht krank. Die Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 zeigt sich meist nach dem 30. Lebensjahr, wobei auch immer öfter Kinder an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken, was am vermehrten Auftreten der Adipositas liegen dürfte. Zumeist zeigen sich undramatische, rezidivierende Infektionen, meist an der Haut und im Harntrakt, sowie Juckreiz, die einen Hinweis auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 geben können. Auch das Auftreten der Zeichen des metabolischen Syndroms, wie Adipositas, arterieller Hypertonus und Hypertriglyzeridämie können wegweisend sein. In den allermeisten Fällen steht aber bereits das Auftreten chronischer Komplikationen im Vordergrund und führt zur Diagnose. Die chronischen Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen werden weiter unten behandelt. [8,11]

6.2 Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

6.2.1 Akute Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

Die wichtigste akute Komplikation des Diabetes mellitus Typ 2 ist das Coma diabeticum im Sinne eines hyperosmolaren Komats. Trotz der Bezeichnung tritt das namensgebende Koma bei weniger als 20% der von diesem hyperglykämisch-hyperosmolaren Zustand betroffenen Personen auf. Pathophysiologisch kommt es auf Grund des relativen Insulinmangels zu geringerer Glukoseaufnahme in der Peripherie, aber auch gleichzeitig vermehrter Glukosefreisetzung aus der Leber, wodurch es insgesamt zu einer Hyperglykämie kommt. Durch das aber, wenn auch in geringerer als benötigter Menge, vorhandene endogene Insulin, wird die Lipolyse im Fettgewebe gehemmt und dadurch die Entstehung einer Ketoazidose, die beim Diabetes mellitus Typ 1 auf Grund des absoluten Insulinmangels im Vordergrund steht, verhindert. Ab einer Erhöhung der Blutglukose auf über 180 mg/dl wird die Nierenschwelle überschritten und Glukose wird mit dem Urin ausgeschieden. Durch die osmotische Wirkung der Glukose geht damit auch ein Wasserverlust einher und es kommt zur Polyurie und weiters

zum Verlust von Elektrolyten, wie zum Beispiel Natrium und Kalium. Durch das verlorene Volumen steigt die Glukosekonzentration weiter an. Sollte der Volumenverlust nicht durch rechtzeitiges und ausreichendes Zuführen von Flüssigkeit ausgeglichen werden, kommt es zur Hypovolämie. Bei schwerer Hypovolämie und damit einhergehender Hypotonie kommt es zu massiver Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und unter Umständen zum akuten Nierenversagen. Die Hypotension führt auch zu beeinträchtigter Gewebedurchblutung, und somit im Verbund mit den Elektrolytstörungen, zum Koma.

Das hyperosmolare Koma zeigt sich in frühen Stadien mit Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durst, Polydipsie und Polyurie, Schwäche, Tachypnoe und Zeichen der Exsikkose mit Kollapsneigung. Wenn manifest, tritt Exsikkose und Schock auf, es kommt zum akuten Nierenversagen und Verschwinden der Eigenreflexe. Im Labor zeigen sich Hyperglykämie (> 600 mg/dl), erhöhte Serumsmolalität (> 320 mosmol/kg), kaum veränderter pH-Wert und Glukosurie.

Die Mortalitätsrate des hyperosmolaren Komats beträgt rund 5%, weswegen ein rasches Vorgehen von Nöten ist. Die Therapie besteht hauptsächlich aus Rehydratation durch Volumengabe, Elektrolytausgleich und Insulingabe. [10,11,13]

6.2.2 Chronische Komplikationen und Folgekrankheiten

Vor allem die chronischen Auswirkungen von jahrelang immer wieder auftretenden Stoffwechselentgleisungen bzw. andauernder Hyperglykämie spielen beim Diabetes mellitus Typ 2 eine sehr wichtige Rolle und treten vor allem bei nicht hinreichend kontrollierter und therapierter Erkrankung auf.

Prognostisch äußerst wichtige Folgeschäden sind die Mikro- und die Makroangiopathie, wobei die Mikroangiopathie diabetesspezifisch ist. [11] Die Mikroangiopathie entwickelt sich durch Anlagerung von Glukose an Proteine und darauffolgender „Amadori-Umlagerung“, wodurch so genannte „Advanced Glycation Endproducts“ (AGE) entstehen. Diese AGE können nach Anlagerung an Zellmembranen die Einlagerung von Kollagen in die Basalmembran der Gefäßwand auslösen und somit das Lumen einengen, die Durchlässigkeit verringern und letztendlich zur Gewebshypoxie führen. [10] Die Mikroangiopathie kann im Verlauf zur diabetischen Retinopathie und zur diabetischen Nephropathie führen und trägt auch zur Entwicklung der peripheren Neuropathie bei. [10,11]

Die diabetische Nephropathie kommt bei ungefähr 10% aller Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 vor und ist die am häufigsten zur Dialyse führende Grunderkrankung. Die diabetische Retinopathie tritt ca. nach 15 Jahren Krankheitsdauer bei 25% der Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf und ist der häufigste Grund für nicht-traumatische Blindheit in Europa. Die diabetische Neuropathie zeigt sich abhängig von Krankheitsdauer und Qualität der Diabeteseinstellung, jedoch 50% der Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen diese nach 10 Jahren auf. Ursächlich steht neben der Mikroangiopathie die durch die Hyperglykämie ausgelöste Schädigung der Schwann-Zellen und Neurone im Raum. Die Neuropathie zeigt sich in 80% der Fälle als periphere sensomotorische Polyneuropathie, am zweithäufigsten als autonome diabetische Neuropathie, die das autonome Nervensystem betrifft. Die Neuropathie führt letztendlich auch zum diabetischen Fußsyndrom, bei dem durch unerkannte Verletzungen im Fußbereich Ulzera, die sich zum Teil infizieren, entstehen können und zu Komplikationen bis hin zur Amputation führen. Das diabetische Fußsyndrom ist nicht nur die häufigste Komplikation bei Personen mit Diabetes mellitus, sondern auch ein Hauptgrund für Amputationen. [10,11]

Durch den erhöhten peripheren Widerstand, sowie durch die Schädigung der Niere kommt es zur arteriellen Hypertonie. Auf Grund des Mangels an Insulin steigt zum einen die Lipolyse, zum anderen verlangsamt sich der Abbau von Lipoproteinen, was zur Hyperlipoproteinämie führt. Die Hyperglykämie führt weiters zu einer gesteigerten Aktivierbarkeit von Thrombozyten und des Gerinnungssystems. Diese drei Punkte führen zur Entwicklung der Makroangiopathie mit Arteriosklerose. Diese führt zu koronarer Herzkrankheit, ischämischem Insult und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Auch hier spielt die Neuropathie wieder eine maßgebliche Rolle, da Schmerz, vor allem im Sinne einer Angina pectoris, als wichtige Warnung oft nicht mehr verspürt wird. Allgemein ist das Risiko von Personen mit Diabetes mellitus, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, stark erhöht, besonders dann, wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie vorliegt. [10,11]

In Zellen, die das Enzym Aldosereduktase aufweisen, wird Glukose in Sorbit umgewandelt, welches sich wiederum in diesen Zellen ansammelt, zu Wassereinlagerung und damit unter anderem zur Linsentrübung und folglich zum Katarakt führt.

Durch die Hyperosmolarität kann es zu Zellschrumpfung und somit zu Funktionseinbußen kommen. Dies zeigt sich unter anderem bei Lymphozyten, die Glukose nicht in ausreichender Menge aufnehmen können. Dadurch kommt es zur Infektanfälligkeit mit vermehrten Infektionen im Bereich der Haut und des Harntrakts. [10]

7 Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird entweder auf Grund von Verdachtssymptomen oder im Rahmen eines primären Screenings gestellt. Dieses Screening wird durchgeführt bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder bei Übergewicht in Verbund mit weiteren Risikofaktoren, wie z. B. arterieller Hypertonie, niedrigem HDL-Cholesterin, positiver Familienanamnese oder Hyperlipidämie.

Die Diagnosestellung erfolgt mittels Nüchtern-Plasmaglukose, oalem Glukosetoleranztest (oGTT) oder HbA1c-Werten. [1,11]

7.1 Plasmaglukose

Als normale Blutglukosewerte gelten Werte im venösen Plasma von unter 100 mg/dl. Bei Werten zwischen 100 und 125 mg/dl handelt es sich um eine abnorme Nüchternglukose („impaired fasting glucose“) und geht im Sinne eines Prädiabetes mit einem erhöhten Diabetesrisiko einher. Ab Werten von über 126 mg/dl Nüchternglukose kann die Diagnose Diabetes mellitus gestellt werden. Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers erfolgt nach einer Zeitdauer von über 8h Stunden ohne Kalorienaufnahme, meist in den Morgenstunden. Zu Bedenken sind mögliche Verfälschungen der Glukosewerte (z. B. durch aktuelle Erkrankungen oder Medikamente). Die Diagnose gilt als gesichert, wenn zwei Tests an unterschiedlichen Tagen positiv sind.

Bei zu einem zufälligen Zeitpunkt durchgeführten Glukosemessungen, die nicht nüchtern stattfinden, gelten Glukosewerte von über 200 mg/dl als diagnostisch für Diabetes mellitus. Auch hier müssen entweder zwei Tests an unterschiedlichen Tagen positiv sein, oder eine Messung ist positiv und zusätzlich liegen klassische Symptome (Polyurie, Polydipsie, etc.) vor. [1,11]

7.2 Oraler Glukosetoleranztest

Der Einsatz des oGTT ist indiziert bei unklaren Fällen, bei denen ein klinischer Verdacht auf Diabetes mellitus besteht, aber die Ergebnisse der Blutglukosebestimmung nicht eindeutig sind, sowie bei Schwangeren in der 24. bis 28. Schwangerschaftswoche. Er kann zusätzlich,

aber nicht routinemäßig, bei älteren Patient*innen und zum Screening von Risikogruppen eingesetzt werden.

Die Durchführung erfolgt morgens mittels einer Glukosebestimmung (Zeitpunkt 0), nachdem der Patient/die Patientin 10-16 Stunden davor keine Nahrung und keinen Alkohol zu sich genommen hat. An den 3 Tagen vor dem Test sollte sich der Patient/die Patientin kohlenhydratreich (über 150g/Tag) ernährt haben. Danach erfolgt das Trinken von 75g Glukose, gelöst in 250-350 ml Wasser (bei Kindern: 1,75 g/kg KG) innert 5 Minuten. Die folgende Glukosebestimmung erfolgt 2h (zur Feststellung eines Gestationsdiabetes 1h) nach Glukoseeinnahme.

Bei Glukosewerten über 200mg/dl kann die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. Bei Werten über 140 mg/dl, aber kleiner gleich 199 mg/dl, liegt wiederum eine gestörte Nüchternglukose (Impaired Glucose Tolerance – IGT) vor.

Der OGTT darf nicht durchgeführt werden bei gerade statthabenden Erkrankungen, nach Magen/Darm-Resektionen, bei Resorptionsstörungen und bei bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus. Die Ergebnisse können beeinflusst werden durch Fasten, Einnahme von Medikamenten die die Glukosetoleranz verschlechtern oder Kohlenhydratmangelernährung (diese kann zu pathologischer Glukosetoleranz führen). [1,11,15]

7.3 HbA1c

Glukose, die von Erythrozyten aufgenommen und nicht komplett verstoffwechselt wird, wird zu einem kleinen Teil an Hämoglobin gebunden. Diese Bindung erfolgt in einer nicht-enzymatischen Art und Weise und es entsteht glykiertes Hämoglobin (HbA). Das stabile HbA1c entsteht nach dem Ablauf von 2 Reaktionsschritten über HbA1a und -b. Das glykierte Hämoglobin liegt bis zum Abbau der Erythrozyten vor und zeigt somit die Höhe der Blutzuckerkonzentration in den letzten 8 bis 12 Wochen an. [11,16,17]

Der Normwert für das HbA1c liegt bei < 5,7% (< 39 mmol/mol). Bei Werten zwischen 5,7 bis einschließlich 6,4% (46 mmol/mol) ist das Diabetesrisiko erhöht und es wird eine genauere Abklärung mittels OGTT bzw. Nüchtern-Plasmaglukosebestimmung empfohlen. Bei Werten größer gleich 6,5% (48 mmol/mol) handelt es sich um einen manifesten Diabetes mellitus. Der Wert von 6,5% wurde als Schwellenwert festgelegt, da sich ab dieser Höhe eine Zunahme des Risikos für eine diabetische Retinopathie zeigt. Der HbA1c-Wert spielt nicht nur bei der

Diagnose, sondern auch bei der Verlaufs-/Therapiekontrolle eines Diabetes mellitus eine wichtige Rolle. So sollte bei Personen mit Diabetes mellitus alle 3 Monate der HbA1c bestimmt und individuelle Zielwerte, abhängig vom Alter, Diabetesdauer, Komorbiditäten und dem Risiko für Hypoglykämien, festgelegt werden.

Bei Vorliegen von Hämoglobinopathien, Änderungen der Erythrozytenlebensdauer, Hemmung der Glykierung und im 2. und 3. Trimester einer Schwangerschaft sollte diese Diagnostik nicht durchgeführt werden, da die Aussagekraft nicht gegeben ist. Auch bei hohem Alter und bei bestimmten Ethnien (Afroamerikaner*innen, Südasiat*innen) ist die diagnostische Aussagekraft gering. [1,8,11,17]

7.4 Screening auf Diabetes mellitus

Bei höherem Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken sollte ein Diabetesscreening angedacht werden, wobei vor dem Einsatz von Labortests ein Diabetes-Screening-Test durchgeführt werden soll. Als höheres Risiko bzw. als Risikofaktoren gelten BMI > 25 kg/m², Auftreten von Diabetes mellitus bei Verwandten ersten Grades, Ethnien mit erhöhtem Diabetesrisiko (asiatisch, afrikanisch, lateinamerikanisch), Gefäßerkrankungen, arterielle Hypertonie, erniedrigtes HDL-Cholesterin, Hypertriglyzeridämie, polyzystisches Ovar-Syndrom, Hypogonadismus, körperliche Inaktivität, nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und Nikotinabusus. Bei Vorliegen eines dieser Risikofaktoren sollte ein Hyperglykämiescreening durchgeführt werden. Bei bekanntem Prädiabetes sollte einmal jährlich ein Screening durchgeführt werden. Bei stattgehabtem Gestationsdiabetes sollte alle 3 Jahre auf Diabetes mellitus gescreent werden. Wenn keine Risikofaktoren vorliegen, sollte ab einem Alter von > 45 Jahren ein Screening durchgeführt werden, welches bei unauffälligen Resultaten alle 3 Jahre wiederholt werden sollte. [1]

8 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 beruht auf drei maßgeblichen Säulen, wobei an erster Stelle die Prävention bzw. die Früherkennung steht. [8] Im Bereich der Prävention hat vor allem die Lebensstilmodifikation einen großen und wichtigen Stellenwert, in geringerer Art und Weise auch die medikamentöse bzw. chirurgische Intervention. [1,8,11]

An zweiter Stelle steht die pharmakologische Therapie, bei der der Patient/die Patientin Antidiabetika und/oder Insuline zur Behandlung der Hyperglykämie einsetzt. Das Ziel der medikamentösen Therapie ist ein Absinken der Blutglukosespiegel unter der Prämisse, dass die Patient*innen kein Gewicht zulegen und dass keine Hypoglykämien auftreten sollten. Langfristig sollte eine Reduktion der kardiovaskulären und anderer Spätfolgen, basierend auf der Mikro- und Makroangiopathie, eintreten. Auch bei der Therapie des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 stellt die Lebensstilmodifikation eine wichtige Basis dar. [8,11,19]

An dritter Stelle steht die Versorgung von Patient*innen, die an einer komplexen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 2 mit dem Auftreten von Folgeerkrankungen, wie dem diabetischen Fußsyndrom oder der diabetischen Nephropathie, leiden. Dieser Bereich der Therapie erfordert ein interdisziplinäres, multimodales Vorgehen und bezieht unterschiedliche Berufsgruppen mit ein. [8]

8.1 Prävention des Diabetes mellitus Typ 2

Studien, wie z. B. die Diabetes Prevention Study (DPS) oder das Diabetes Prevention Program (DPP), konnten belegen, dass Lebensstilmodifikation und auch medikamentöse Behandlungen das Risiko, an Diabetes mellitus zu erkranken, stark senken können (Lebensstiländerungen um 39%, Medikamente um 36%), wobei einzig die Änderung des Lebensstils eine langfristige Risikoreduktion zeigt. Auch bei Prädiabetes zeigt die Änderung des Lebensstils, vor allem die Gewichtsabnahme, eine 58%ige Reduktion des Ausbruchs eines manifesten Diabetes mellitus. Daher sollten Personen, die ein erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen, gewisse Präventionsmaßnahmen in ihren Alltag implementieren. Diese Maßnahmen wären die Änderung des Essverhaltens, wobei vor allem die mediterrane Diät gute Ergebnisse zeigt, sowie regelmäßige körperliche Aktivität. Die Bewegung sollte zumindest 150 min pro Woche mit mittlerer Intensität oder 75 min mit höherer Intensität im

aeroben Bereich betragen und zusätzlich sollten muskelkräftigende Tätigkeiten durchgeführt werden.

Das Ziel bei übergewichtigen/adipösen Personen sollte eine langfristige Reduktion des Körpergewichts um 5 bis 10% sein. [1,18,20]

Sollte Prädiabetes, ein BMI von $> 35\text{kg/m}^2$ und ein Alter von < 60 Jahren vorliegen, sollte zur Reduktion des Progressionsrisikos zu einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 Metformin, im Sinne einer medikamentösen Prävention, erwogen werden. Weitere Medikamente, die unter Studienbedingungen einen Nutzen in der Diabetesprävention zeigten, sind α -Glukosidasehemmer, Glitazone, GLP1-Rezeptorantagonisten und Orlistat. In diesem Kontext war jedoch eine Lebensstilintervention immer noch effektiver in der Diabetesprävention als eine medikamentöse Behandlung. [1]

8.2 Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die bereits erwähnten Punkte der Lebensstilmodifikation stellen auch in der Therapie des manifesten Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Basis im therapeutischen Vorgehen dar. Jedes verlorene Kilogramm Körpergewicht in den ersten 12 Monaten nach Manifestation ist äquivalent zu einem höheren Überleben um 3 bis 4 Monate. Körperliches Training bzw. gesteigerte Bewegung führen zur verbesserten Aufnahme und Verstoffwechslung von Glukose in der Muskelzelle, was wiederum einen positiven Effekt auf die Insulinresistenz hat. Des Weiteren steigt die Muskelmasse und mit ihr der Grundumsatz, was wiederum zu einer Gewichtsreduktion führt. [18,19,20,21]

Ein wichtiger Punkt im Bereich der Therapie des manifesten Diabetes mellitus Typ 2, vor allem bei der Verwendung von Insulinen, stellt das Glukosemonitoring dar, auf das im nächsten Kapitel genauer eingegangen wird. [8]

Da die Hyperglykämie ursächlich für akute Komplikationen und zahlreiche Langzeitschäden/Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich ist, stellt ihre Behandlung einen wesentlichen Eckpfeiler der Diabetestherapie dar. Weitere Therapieziele sind die Vermeidung von Symptomen, Beibehalten der Lebensqualität und die Prophylaxe des Coma diabeticum. Empfohlen wird ein patient*innenzentrierter Zugang, der folgende Faktoren berücksichtigt: Komorbiditäten (z. B. Atherosklerose, Chronische Nierenerkrankung

Herzinsuffizienz), Risiko für Hypoglykämie, Einfluss der Medikation auf das Körpergewicht, Nebenwirkungen, Kosteneffizienz und Patient*innenwünsche. [19,21]

Zur akuten Kontrolle und im Rahmen einer Insulintherapie werden die BZ-Werte als Referenz herangezogen. Die primäre Richtgröße der mittel- bzw. langfristigen antihyperglykämischen Therapie ist das HbA1c. Zum mikro-/makrovaskulären und zellulären Schutz sollte dieser weniger als 7,5% (58 mmol/mol) betragen. Bei jüngeren Patient*innen, erst kurzer Diabetesdauer, hoher Lebenserwartung und dem Fehlen relevanter kardiovaskulärer Komorbiditäten sollte ein Wert von <7% (<53 mmol/mol) angestrebt werden. Bei älteren Patient*innen mit weiteren Komorbiditäten sollte ein HbA1c-Wert von <7,5% (<58 mmol/mol) erreicht werden. Bei geriatrischen Patient*innen mit multiplen Spätkomplikationen, dem vermehrten Auftreten von schweren Hypoglykämien und eingeschränkter Lebenserwartung gilt die reine Symptomkontrolle und ein lockerer HbA1c-Zielwert als ausreichend bzw. kann in einigen Fällen auch eine rein symptomorientierte Therapie (Vermeidung von hyperglykämischen Entgleisungen) das Therapieziel sein. Eine sekundäre Richtgröße ist die Nüchtern glukose, welche kleiner als 130 mg/dl (idealerweise < 110 mg/dl) sein sollte. [8,11,19]

8.2.1 Orale Antidiabetika

Die medikamentöse Basistherapie der Wahl stellt das Biguanid-Derivat Metformin dar, welches ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 jeder Person mit Diabetes mellitus, die älter als 10 Jahre ist, und einen BMI >25kg/m² hat verabreicht werden sollte, außer natürlich, es liegen Kontraindikationen (Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Niereninsuffizienz mit einer GFR <30 ml/min, dekompensierte Lebererkrankungen, Alkoholabusus mit erhöhtem Risiko für Laktatazidose, akute Pankreatitis, Malnutrition, dekompensierte Herzinsuffizienz oder andere hypoxische Zustände) vor. Metformin stellt für viele Patient*innen, neben der Lebensstilmodifikation, eine medikamentöse Monotherapie dar. Es ist kostengünstig, sicher, effektiv und kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken. Die Senkung des HbA1c beträgt 1 bis 2%, die Reduktion der Nüchtern glukose ca. 30-40 mg/dl. Weiters reduziert sich das Gewicht um ca. 2kg, da Metformin einen appetithemmenden Effekt aufweist. Die Wirkung des Medikaments beruht auf verminderter Glukoseresorption im Darm, reduzierter Glukoneogenese in der Leber und verstärkter Glukose-Aufnahme in der Peripherie. Nebenwirkungen, vor allem

gastro-intestinaler Natur, können durch Auftitrung der Tagesdosis vermindert werden. [8,19,21]

Da Diabetes mellitus Typ 2 in vielen Fällen als progressive Erkrankung auftritt, ist eine Monotherapie oftmals nur für einen begrenzten Zeitraum möglich. Die weitere medikamentöse Vorgangsweise hängt vor allem vom Vorhandensein bzw. dem Risiko einer ASCVD, CKD und HF sowie dem Erreichen der HbA1c-Zielwerte ab und mündet in eine Kombinationstherapie, bestehend aus weiteren oralen Antidiabetika und/oder Insulinen. [19,21]

Weitere orale Antidiabetika, die in der Therapie der Hyperglykämie eingesetzt werden, sind Sulfonylharnstoffe bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga, die auf Grund ihrer Wirkungsweise, indem sie unabhängig vom Blutzucker-Spiegel die Insulinfreisetzung erhöhen, zu Hypoglykämien führen können. Glitazone, vertreten durch den einzigen eingesetzten Wirkstoff Pioglitazon, binden an den PPAR γ und steigern dadurch die Empfindlichkeit von Insulin in der Peripherie. Hemmer der Dipeptidyl-Peptidase IV, sogenannte Gliptine, hemmen das gleichnamige Enzym, welches die Inkretine Glucagon-like-peptide 1 (GLP-1) und Gastric-inhibitory-peptide (GIP) abbaut. Somit kommt es zu einer verlängerten Halbwertszeit der Inkretine, was wiederum zu einer postprandialen Glukagonsuppression führt. Durch letzteres wird die Magenentleerung verzögert und die Insulinsekretion gesenkt. Die Wirkung des GLP-1 kann aber auch direkt, durch GLP-1 Rezeptoragonisten, welche über s.c. Injektion verabreicht werden, vermittelt werden. Eine weitere Wirkstoffgruppe zur Kombinationstherapie sind die SGLT-2 Inhibitoren, welche im proximalen Tubulus der Niere den Sodium-dependent-glucose-cotransporter-2 (SGLT-2), hemmen. Dadurch kommt es zu einer Glukosurie mit Senkung des HbA1c, aber auch zur Verringerung von Blutdruck und Gewicht. Ein umfangreiches Therapieschema ist in Abbildung 2 enthalten. [8,19,21]

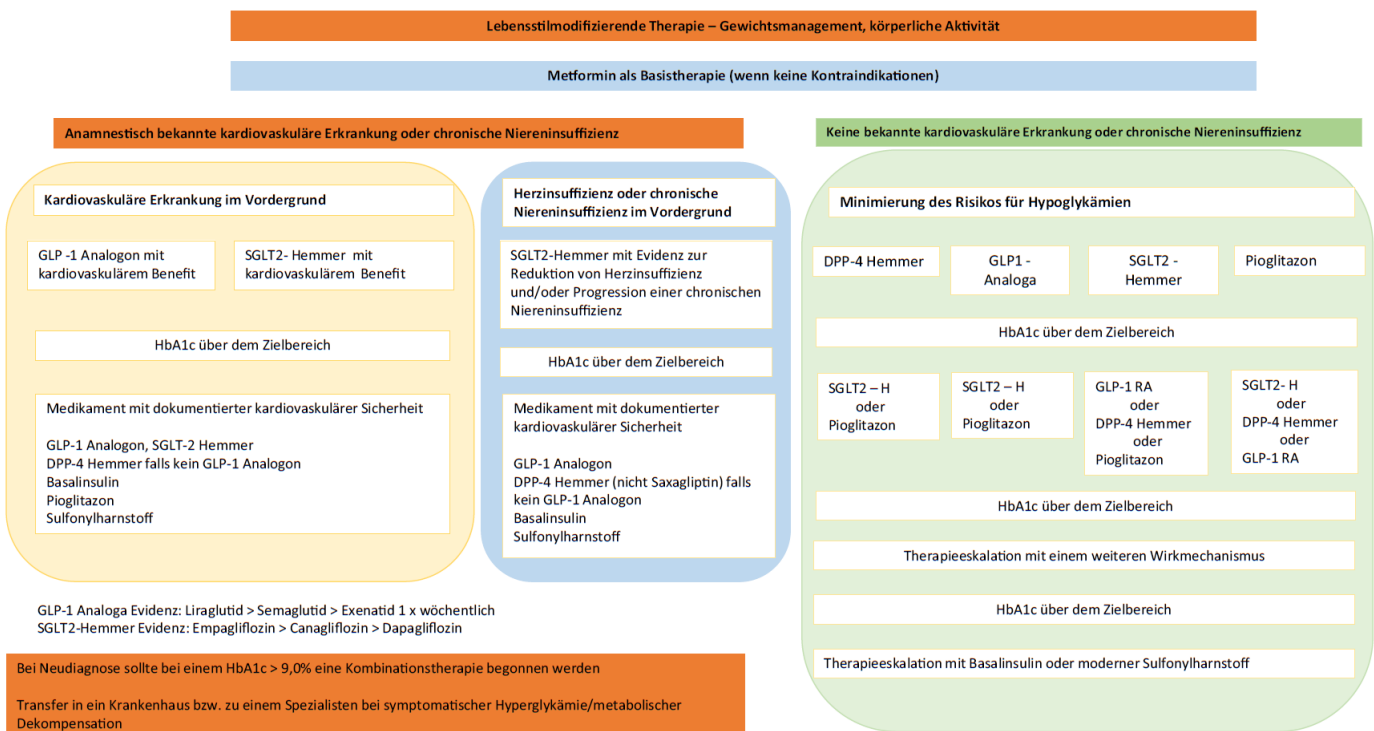


Abb. 2: Therapieschema für Diabetes mellitus Typ 2 [19]

8.2.2 Insulintherapie

Eine Indikation für eine Insulintherapie bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ist die Progression der Erkrankung, bei der die Lifestyle-Modifikation und die Therapie mit oralen Antidiabetika nicht mehr ausreicht, um den HbA1c in einem zufriedenstellenden Ausmaß zu senken. Eine weitere Indikation sind Kontraindikationen gegenüber oralen Antidiabetika. Der frühzeitige Einsatz von Insulin sollte auch bei anhaltendem Katabolismus (Gewichtsverlust), symptomatischer Hyperglykämie, HbA1c >10% (>86 mmol/mol) oder Blutglukose >300 mg/dl angedacht werden. Vorübergehend kann Insulin bei akuten Erkrankungen oder im Rahmen von Operationen indiziert sein. Der Einsatz von Insulin führt zu einer Verminderung der Blutglukosewerte und damit auch zu einer Reduktion des HbA1c. Wichtige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und das erhöhte Hypoglykämierisiko. [21,22]

Jeder Patient/jede Patientin, der/die eine Insulintherapie erhält, ist, um ein sicheres und zufriedenstellendes Outcome zu erzielen, in folgenden Punkten ausführlich zu schulen; richtige Injektionstechnik, Glukose-Selbstmessung, Berechnung der zu verabreichenden

Insulindosis auf Basis des Glukose-Monitorings, Diät, Vermeidung und Vorgehen bei Hypoglykämie. [21]

Die Ausgestaltung der Insulin-Therapie richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen der Patient*innen. Die Festlegung eines HbA1c-Zielwertes ist, vor allem bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung, stark vom Hypoglykämierisiko abhängig, da Studien zeigten, dass schwere Hypoglykämien mit erhöhter kardiovaskulärer - und Gesamtmortalität korrelieren. [22]

8.2.2.1 Insulininjektion

Damit eine sichere Verwendung von Insulin und eine zufriedenstellende glykämische Kontrolle gewährleistet ist, müssen Patient*innen und Mitarbeiter*innen des Gesundheitswesens eine hinreichende Schulung in Bezug auf die korrekte Injektionstechnik erhalten. Insulin sollte unbedingt in subkutanes Fettgewebe abgegeben werden. Dafür stehen derzeit folgende drei Möglichkeiten zur Verfügung; der Insulinpen, der weltweit am häufigsten zum Einsatz kommt. Weiters besteht die Möglichkeit der Zuführung mittels Insulinspritze, sowie der Einsatz einer Insulinpumpe. Die Nadellänge bei Insulin-Pens ist variabel, abhängig von der individuellen körperlichen Konstitution (zum Beispiel 4 mm bei schlanken Patient*innen; 8-9 mm bei adipösen Patient*innen) und die Injektion sollte im 90° Winkel erfolgen. Sollte eine längere Nadel oder eine Spritze verwendet werden (Nadellänge > 6 mm) ist darauf zu achten, eine Hautfalte zu bilden, um zu verhindern, dass die Injektion intramuskulär (i.m.) erfolgt, da die i.m. Verabreichung von Insulin auf Grund der rascheren Absorption zu Hypoglykämien führen kann. Empfohlene Injektionsstellen sind das Abdomen, die oberen lateralen Oberschenkel, das Gesäß und die Oberarme. Die Injektionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden, um eine Lipodystrophie zu verhindern. Die Injektionsstellen sollten nicht öfter als einmal in 4 Wochen wieder genutzt werden. [21,25]

8.2.2.2 Insuline

Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kommen kurz- und langwirksame Insuline bzw. Insulinanaloga, sowie Mischinsuline aus NPH-Insulin mit kurzwirksamen Insulinanaloga bzw. Normalinsulin, und weiters ultralangwirksame Insulinanaloga zum Einsatz.

Zu den kurzwirksamen Insulinen bzw. Insulinanaloga zählen das Normalinsulin bzw. die Insuline lispro, aspart und glulisin. Das Normalinsulin zeichnet sich durch einen Wirkungsbeginn nach 15 bis 30 min aus, erreicht das Wirkungsmaximum nach ca. 2 Stunden und erreicht eine Wirkungsdauer von 5 bis 8 Stunden, abhängig von der Injektionsmenge. Anwendung findet das Normalinsulin im Rahmen der intensivierten Insulintherapie, einer Insulinpumpentherapie und bei der Ersteinstellung subcutan (s.c.), bei der Therapie einer Stoffwechsellage und der perioperativen Stoffwechsellage erfolgt die Gabe intravenös. Heutzutage wird Humaninsulin jedoch wegen der wenig physiologischen Kinetik nur noch selten angewandt. Bei den kurzwirksamen Insulinanaloga wird die Aminosäuresequenz des Insulins verändert, wodurch es zu einer rascheren Resorption kommt. Somit tritt der Wirkungsbeginn bereits nach 5 bis 15 Minuten ein, das Wirkungsmaximum wird nach 30 bis 60 Minuten erreicht und die Wirkungsdauer beträgt ca. 4 Stunden. Die Injektion erfolgt s.c. Die kurzwirksamen Insuline dienen der Abdeckung des prandialen Insulinbedarfs und werden wie die oben genannten Humaninsuline eingesetzt.

Mischinsuline bestehen aus Normalinsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga, die mit NPH-Insulin (Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin) frei gemischt werden können. NPH-Insuline sind trübe und müssen vor der Verabreichung ausreichend geschwenkt werden, um eine gute Durchmischung zu erreichen. Die Wirkung der NPH-Insuline tritt Herstellerabhängig nach ca. 30 bis 90 Minuten ein, erreicht ihr Maximum nach ca. 4 bis 8 Stunden und hat eine Dauer von bis zu 24 Stunden. Dieser verzögerte und verlängerte Wirkmechanismus wird durch das Beimischen von Eiweißen erzielt. NPH-Insuline alleine werden im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie zur basalen Abdeckung eingesetzt. Als Mischinsulin erfolgt der Einsatz in der konventionellen Insulintherapie. Die angegebene Zahl in der Namensgebung des jeweiligen Mischinsulins gibt das Mischverhältnis wieder. So gilt beispielsweise für NovoMix® 30, dass 1 ml der Suspension 100 Einheiten lösliches Insulin aspart/Insulin aspart-Protamin-Kristalle (Verzögerungsinsulin) im Verhältnis von 30/70 enthält.

Langwirksame Insulinanaloga, wie zum Beispiel Insulin glargin, glargin U300, degludec und detemir, erreichen die verlängerte Wirkdauer durch Veränderung der Insulinstruktur. Hier erfolgt der Eintritt der Wirkung nach ca. einer Stunde und die Wirkdauer beträgt bis zu 30 Stunden, wiederum abhängig von der applizierten Menge. Die Indikation der langwirksamen Insulinanaloga ist die Abdeckung des Basalinsulins. [8,11,81]

8.2.2.3 Therapieschemata

Zur Insulintherapie im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung, deren Wahl abhängig von tageszeitlichen Glukoseschwankungen (Erhöhung der postprandialen und/oder der Nüchternglukosewerte), dem Hypoglykämierisiko, dem Effekt auf die Gewichtszunahme und den individuellen Möglichkeiten und Bedürfnissen der einzelnen Patient*innen ist.

Eine günstige Variante, um eine Insulintherapie zu beginnen, ist die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT). Dabei wird eine bereits laufende Therapie mit oralen Antidiabetika mittels zusätzlicher Gabe eines langwirksamen Basalinsulins (NPH-Insulin, langwirksames Insulinanalogon, ultralangwirksames Insulinanalogon) erweitert. Die Startdosis beträgt 0,1 E/kg Körpergewicht bzw. 6-10 Einheiten Basalinsulin, die Auftitrierung erfolgt anhand der Nüchternglukosewerte. Eine Variante dieses Therapieregiments ist die Mischinsulin-unterstützte orale Therapie (MOT), bei der am Morgen oder am Abend ein Mischinsulin verabreicht wird. Der Vorteil einer kombinierten Therapie von Insulin und oralen Antidiabetika liegt in einer bis zu 40%igen Reduktion des Insulinbedarfs gegenüber einer reinen Insulintherapie. Zur Kombination stehen prinzipiell alle oralen Antidiabetika zur Verfügung, bevorzugt wird, auf Grund des positiven Effekts auf die Insulinresistenz und die Gewichtabnahme, Metformin. Im klinischen Setting kommen neben Metformin vor allem DPP4-Hemmer, GLP-1 Analoga und SGLT-2-Hemmer zum Einsatz. Die Kombination mit einem GLP-1 Analogon hat den Vorteil des gewichtreduzierenden Effekts des GLP-1 Analogons und eines nur geringen Hypoglykämierisikos. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen muss das erhöhte Risiko für Hypoglykämien mitbedacht werden. [22]

Bei Patient*innen, die Wert auf einen flexiblen Tagesablauf legen und denen häufigere Glukose-Selbstkontrollen nichts ausmachen, kann eine getrennte Verabreichung von Basal- und Bolusinsulin zum Einsatz kommen. Eine Möglichkeit ist die BOT-Plus-Therapievariante, bei der zusätzlich zum Basalinsulin eine Einmalgabe eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons erfolgt. Ab diesem Zeitpunkt sollten Sulfonylharnstoffe und Glitazone auf Grund des gesteigerten Hypoglykämierisikos abgesetzt werden. Als weiterer Schritt kann eine Transformation hin in Richtung einer Basis-Bolus-Therapie vollzogen werden, indem in Schritten die bedarfsgerechte Zuführung eines Bolusinsulins zu den weiteren Mahlzeiten erfolgt. [21,22]

Die konventionelle Insulintherapie als alternative Therapieoption basiert auf einer fixen Vorgabe der Insulindosis, sowie einer verbindlichen Abfolge. In diesem Therapieregiment werden Mischinsuline eingesetzt, die täglich 2- bis 3-mal verabreicht werden. Die Insulin-Tagesdosis beträgt rund 0,5-1,0 E/kg Körpergewicht, bei zweimaliger Gabe am Tag beträgt die Verteilung der Tagesdosis 2:1 bis 1:1. Die Dosisanpassung an die aktuell benötigte Menge erfolgt mittels Titrationsschemata. [22]

Bei der funktionellen Insulintherapie erfolgt ebenfalls eine getrennte Gabe des basalen und des prandialen Insulins, wobei hier eine Anpassung der Insulindosis an die Nahrungszufuhr und die aktuellen Blutzuckerwerte erfolgt. Diese Anpassung wird von den Patient*innen selbst vorgenommen, auf Basis der Selbstkontrolle der Blutzuckerwerte. Pro Tag erfolgen ein bis zwei Verabreichungen eines langwirksamen Basalinsulins/Insulinanalogons und zusätzliche Gaben eines kurzwirksamen Insulins/Insulinanalogons prandial bzw. als Korrekturinsulin. Diese Art der Therapie ist dem physiologischen Insulinsekretionsmuster des Pankreas ähnlich, da bei Nahrungsaufnahme ebenfalls vermehrt Insulin sezerniert werden würde, aber auch die basale Insulinabgabe, zur Aufrechterhaltung einer normalen Stoffwechsellage während des Fastens, abgedeckt wird. Das prandiale Insulin wird abhängig von tageszeitlichen Schwankungen und der Anpassung an die Glukosezielwerte (Korrekturinsulin) dosiert. [22,26]

Ein Insulin-Therapie-Algorithmus für Diabetes mellitus Typ 2 ist in Abbildung 3 dargestellt.

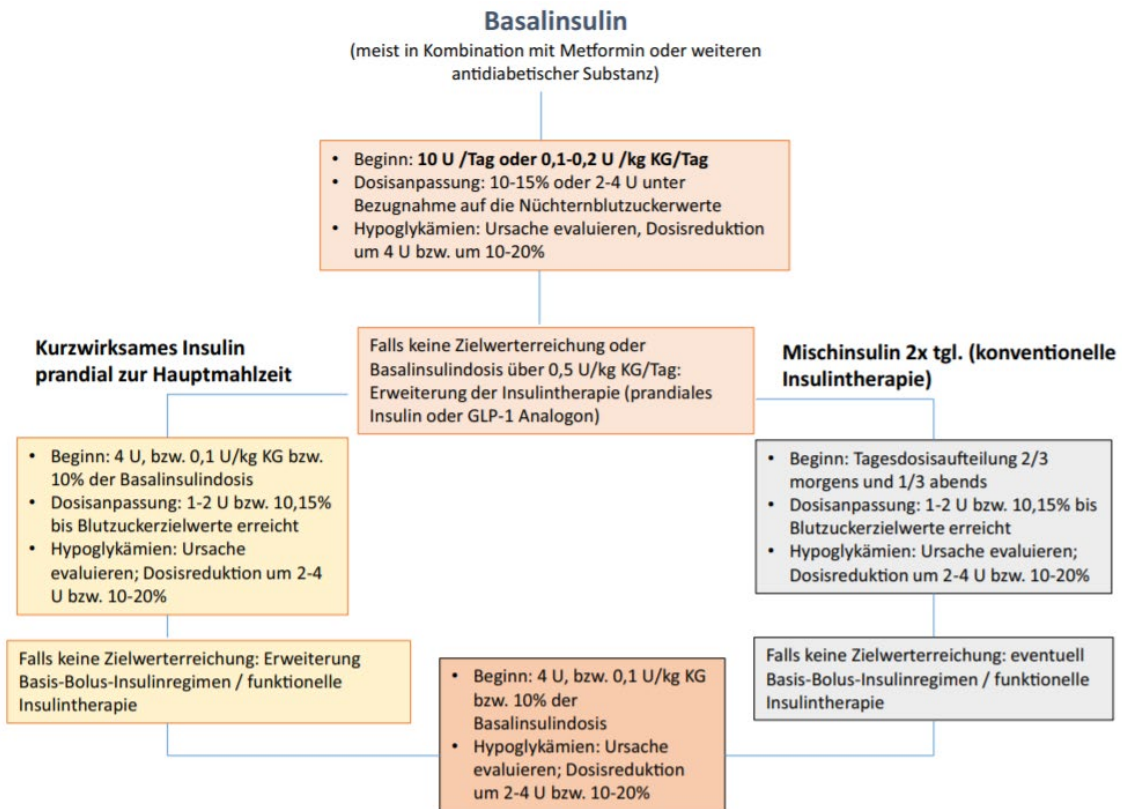


Abb. 3: Insulin-Therapie-Algorithmus bei Diabetes mellitus Typ 2 [22]

8.2.2.4 Komplikationen der Insulintherapie

Die wichtigste und gefürchtetste Komplikation einer Insulintherapie ist die Hypoglykämie. Hypoglykämie kann jedoch nicht nur unter Insulintherapie auftreten, sondern kann auch durch Sulfonylharnstoffe, unregelmäßige (verspätete oder ausgelassene) Mahlzeiten, körperliche Betätigung oder Alkohol-Aufnahme bedingt sein. [27] Laut ADA erfolgt die Einteilung der Hypoglykämie in drei verschiedene Schweregrade; unter Hypoglykämie Grad 1 versteht man eine Blutglukosekonzentration <70 mg/dl, welche symptomatisch oder asymptomatisch sein kann. Glukosewerte unter 70 mg/dl stellen eine Warnschwelle für Patient*innen, Angehörige oder das medizinische Fachpersonal dar, da es notwendig sein könnte die Insulindosis anzupassen oder schnell wirksame Kohlenhydrate zur Verfügung zu stellen. Als Hypoglykämie Grad 2 bezeichnet man Glukosewerte <54 mg/dl; sie kann ebenfalls mit oder ohne Symptomen auftreten, die Glukosewerte sind aber niedrig genug um ein Warnzeichen für das Auftreten einer klinisch schweren Hypoglykämie darzustellen. Bei Glukosewerten unter 54 mg/dl zeigen sich üblicherweise kognitive Funktionsbeeinträchtigungen, wiederholt auftretende Episoden sind mit der Entwicklung einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung assoziiert. Eine Hypoglykämie Grad 3 tritt unabhängig von der gemessenen

Glukosekonzentration auf, sobald die betroffene Person Hilfe durch eine andere Person benötigt und die Symptome nach therapeutischem Eingreifen sistieren. Die Symptome einer Hypoglykämie sind äußerst heterogen und sehr individuell, zeigen sich aber bei den jeweiligen Patient*innen meist recht konstant. Sie entstehen entweder auf Grund der kompensatorischen Gegenregulation mittels blutzuckersteigernder Hormone (Glukagon, Adrenalin, Kortisol, Wachstumshormon) oder wegen des Glukosemangels im zentralen Nervensystem („Neuroglykopenie“). Typische Symptome, ausgelöst durch die Gegenregulation, sind z.B. Zittern, Nervosität, Schwitzen und Tachykardie. Die Neuroglykopenie äußert sich u.a. durch Sprachstörungen, Koordinationsstörungen, Schwäche oder Verhaltensauffälligkeiten. Die schwerste Ausprägung einer Hypoglykämie ist die bereits erwähnte Hypoglykämie Grad 3, bei der Fremdhilfe nötig ist, um diesen Zustand zu beenden, und die im schlimmsten Fall bis hin zum Koma oder Tod führen kann. Diese schwere Hypoglykämie entwickelt sich innerhalb von Minuten, prodromale Symptome umfassen die bereits vorher genannten, die Atmung ist zum Teil unregelmäßig, neurologisch zeigt sich eine Hyperreflexie bis hin zum zerebralen Krampfanfall mit hypertoner Muskulatur. Rezidivierende Hypoglykämien erhöhen auf Grund der Sympathikusaktivierung das kardiovaskuläre Risiko und sind auch mit einer erhöhten Prävalenz für Demenz und kognitive Einschränkungen assoziiert. Zur Behandlung einer Hypoglykämie empfiehlt die ADA die Einnahme von 15g Kohlenhydraten (z.B. Traubenzucker, 1/8 Liter Orangensaft) und eine nachfolgende Kontrolle des BZ-Spiegels nach 15 Minuten, solange wiederholt, bis der BZ wieder auf über 100 mg/dl steigt. Bei schwerer Hypoglykämie empfiehlt sich die Gabe von Glukagon bzw. einer Glukoseinfusion. Ein großes Problem stellt die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung dar, bei der betroffene Patient*innen die Symptome einer Hypoglykämie nicht mehr wahrnehmen und daher auch nicht mehr darauf reagieren können. Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Wahrnehmungsstörung sind langandauernder Diabetes mellitus, häufigere/wiederholte Hypoglykämien und streng eingestellter Diabetes mellitus. Ein wichtiger Faktor zur Prävention von hypoglykämischen Ereignissen ist eine gute Schulung im Umgang mit Diabetes mellitus sowie regelmäßige, strukturierte Blutzuckerselbstkontrolle, auch mittels kontinuierlicher Glukosemessung. Auf die kontinuierliche Glukosemessung wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit genauer eingegangen. [8,28,29,78]

Eine weitere Komplikation ist die bereits oben genannte Lipodystrophie. Sie entsteht durch die wachstumsfördernde Wirkung des Insulins und führt zu einer lokalen Zunahme des subkutanen Fettgewebes. Wichtige Faktoren, die zur Entstehung einer Lipodystrophie

beitragen sind unter anderem das Nicht-Wechseln der Einstichstelle als wichtigster Aspekt, die Dauer der Insulintherapie, die täglich verabreichte Insulindosis und die Nadellänge. Einerseits vermindert sich durch die Lipodystrophie die Schmerzwahrnehmung die Injektion betreffend, weshalb viele Patient*innen oftmals Stellen mit Lipodystrophie für den Einstich nutzen. Andererseits ist vielen Patient*innen das Auftreten einer Dystrophie nicht bewusst, weshalb auf Grund der Routine bzgl. der Einstichstelle kein Wechsel ebendieser erfolgt. Das Problem dabei ist, dass die Insulinabsorption an solchen Stellen vermindert ist, wodurch es zu höherem Insulinverbrauch kommt. [30,31]

8.3 Therapie hospitalisierter Patient*innen

Bei stationären Patient*innen sind sowohl Hyper- als auch Hypoglykämie mit negativen Folgen bis hin zum Tod assoziiert, weswegen ein sorgfältiges Management im Umgang mit hospitalisierten Personen mit Diabetes mellitus vonnöten ist. Die weltweite Prävalenz von Hyperglykämien bei hospitalisierten Patient*innen, unabhängig davon ob bereits vor dem stationären Aufenthalt ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, beträgt schätzungsweise 20-40%. Bei Patient*innen auf Intensivstationen ist die Prävalenz nochmals höher und liegt bei ca. 70%, wobei sich bei allen Krankenhauspatient*innen eine starke Korrelation zwischen dem Auftreten einer Hyperglykämie und dem Patient*innenalter zeigt. Die Hyperglykämie stellt im stationären Setting einen potenten Risikofaktor für gesundheitliche Komplikationen (Infektionen, Wundheilungsstörungen, Operationsrisiken) und natürlich erhöhte Mortalität dar. Personen mit Diabetes mellitus oder Hyperglykämie benötigen auf Grund akuter Komplikationen und auch der Folgekrankheiten öfter Krankenhausaufenthalte, was auch hohe Kosten für das Gesundheitssystem zur Folge hat. Neben vermehrten stationären Aufenthalten benötigen betroffene Patient*innen auch öfter post-stationäre Rehabilitationsprogramme, was die Kosten noch weiter steigert. Um diesen Punkten vorzubeugen, ist eine adäquate Überwachung und Therapie vonnöten. Eine Schlüsselrolle beim Vorgehen im stationären Setting spielt die Blutglukosemessung, die bei allen vorbekannten, aber auch Personen mit neudiagnostiziertem Diabetes mellitus, sowie bei einer Therapieumstellung auf Insuline zumindest 3-mal täglich vor den Mahlzeiten und vor dem Zubettgehen durchgeführt werden sollte. Zur Rolle der kontinuierlichen Glukosemessung im Krankenhaus wird in den noch folgenden Kapiteln genauer eingegangen. Die medikamentöse Behandlung eines Diabetes mellitus im stationären Bereich erfolgt bevorzugterweise mittels Insulintherapie, da diese

besser steuerbar ist als die Therapie mittels oraler Antidiabetika. Bei entsprechender Indikation, bezogen auf den Aufnahmegrund, kann deshalb auch eine passagere Insulintherapie eingeleitet werden. Angestrebte Blutglukosezielwerte liegen im Bereich von 140–180 mg/dl, wobei auf individuelle Begebenheiten zu achten ist. Vor allem bei terminal kranken Menschen können höhere Zielwerte toleriert werden. Ansonsten ist individuell auf Komorbiditäten, Medikation, Aufnahmegrund und Ernährungszustand zu achten. [32,33]

9 Glukosemesssysteme

Wie bereits in den vorigen Kapiteln ausgeführt, spielt die Glukosemessung und vor allem das Selbstmonitoring der Patient*innen in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige und herausragende Rolle. In diesem Abschnitt wird kurz auf einzelne Messmethoden eingegangen, der spezielle Fokus liegt auf den kontinuierlichen subkutanen Glukosemesssystemen.

9.1 Glukosebestimmung über den Harn

Bereits der Name Diabetes mellitus, also honigsüßer Durchfluss, zeigt an, dass in der Vergangenheit die Geruchs- und Geschmacksprobe des Urins die zentrale Rolle in der Diagnose dieser Erkrankung spielte. Diese Methodik war bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts gängig. Mit ihrer Hilfe konnte zwar festgestellt werden, dass der Harn süßlich schmeckt, jedoch war noch nicht bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen der Glukosekonzentration im Blut und im Harn gibt. Bis zum Jahr 1975 basierte das Selbstmonitoring von Patient*innen mit Diabetes mellitus auf der Glukosebestimmung im Harn. Die betreuenden Mediziner*innen überprüften zur Verlaufsbeurteilung zumeist lediglich die gesammelten Urinmesswerte der Patient*innen, gelegentlich erfolgte eine Messung der Blutglukose. Hauptziel des Monitorings war es, den Ärzt*innen Informationen zukommen zu lassen, die gegebenenfalls zu Änderungen in der Therapie geführt haben. Die Durchführung erfolgte mittels semiquantitativer Methoden, wie etwa Harnstreifentests. Diese Messmethoden unterliegen aber gewissen Limitationen, die einen direkten Rückschluss von der Höhe der im Urin gemessenen Glukose auf die Höhe der Blutglukose erschweren. So muss erst die Nierenschwelle von 180 mg/dl, die eine beträchtliche Interindividualität aufweist, überschritten werden, um Glukose im Urin nachweisen zu können. Das heißt, dass lediglich in hyperglykämischen Phasen ein Nachweis gelingt. Eine Differenzierung, ob es sich bei einem negativen Test um eine Hypo-, Eu- oder moderate Hyperglykämie handelt ist somit nicht möglich. Weiters haben das Trinkverhalten und die Harnkonzentration einen Einfluss auf das Testergebnis. Das Ergebnis lässt auch keine Aussage über die Höhe der Blutglukose zum Zeitpunkt des Tests zu, sondern zeigt lediglich Durchschnittswerte des gesammelten Urins seit der letzten Entleerung. Im Vergleich zur modernen Blutglukosemessung, bei der das Ergebnis in digitalen Zahlen angezeigt wird, sind die Harnstreifentests, die die Färbung

des Teststreifen mit einer Farblegende vergleichen, weniger akkurat. Diese Methodik findet heute nur noch sehr selten bei Personen Anwendung, bei denen ein Monitoring der Blutglukose, zum Beispiel aus Angst vor Nadeln oder aus Unwillen gegenüber dem wiederholtem Fingerstechen, nicht möglich ist und kann daher beinahe als obsolet bezeichnet werden. [8,34,35,36]

Die Technik der Harnstreifentests beruht auf einer enzymatischen Reaktion, bei der Glukose durch das Enzym Glukose-Oxidase oxidiert wird. Bei dieser Reaktion entstehen Gluconsäure und Wasserstoffperoxid. In weiterer Folge oxidiert das Wasserstoffperoxid mit der Peroxidase, die ebenfalls auf dem Streifen vorhanden ist, einen Redoxindikator. Dieser zweite Schritt führt zu einem Farbumschlag. Die Farbe des Teststreifens kann dann mit einer Farblegende verglichen werden und zeigt somit ein Ergebnis an. [37] Eine quantitative Bestimmung der Harnglukose kann labortechnisch unter Verwendung der Hexokinase-Methode, die ebenfalls eine Enzymreaktion mit 2 Schritten beinhaltet, erfolgen. Bei dieser Methode entsteht letztendlich NADPH, welches photometrisch gemessen wird und damit eine Quantifizierung von Glukose in biologischen Flüssigkeiten erlaubt. [38]

9.2 Messung der Blutglukose

Die Messung der Blutglukose konnte ab dem späten 19. Jahrhundert durchgeführt werden. In dieser ersten Phase wurden noch ungefähr 300 ml Blut zur Bestimmung des Glukosegehaltes benötigt. Die Bestimmung der Glukosekonzentration erfolgte mit Hilfe von Kalorimetern. Kalorimeter selbst waren Mikroskop-ähnliche Geräte, die Beurteilung erfolgte durch einen Farbumschlag des Blutes, dem verschiedene Reagenzien zugeführt wurden. [43] Das erste Messsystem zum Monitoring des Blutzuckerwertes im häuslichen Bereich war das Dextrostix-System, welches 1963 von Ernie Adams entwickelt wurde. Das System war den Harnstreifentests sehr ähnlich, denn auch hier basierte die Messung auf der Glukose-Oxidase Reaktion. Auf einen Papierstreifen, der die Enzyme in Testfeldern enthielt, wurde ein Tropfen kapilläres Blut aus der Fingerbeere appliziert und die enzymatische Reaktion, an deren Ende eine Färbung stand, konnte ablaufen. Die Visualisierung erfolgte ebenso über eine mitgelieferte Farblegende, die einen semiquantitativen Glukose-Nachweis erlaubte. [39,40] Das erste Blutglukosemessgerät, dass später auch Eingang als Blutzuckerselbstkontrolle-System erfuhr, wurde 1970 von Anton H. Clemens entwickelt und hieß Ames Reflectance Meter. Bei diesem System wurde blaues Licht, dass von Dextrostix-Teststreifen reflektiert

wurde, mit Hilfe einer Fotozelle gemessen und mittels einer Nadel, die ausschlug und den Blutglukosewert in mg/dl angab, visualisiert. Der Ausschlag der Nadel korrelierte somit mit der Höhe der Blutglukose. Diese ersten Geräte waren noch groß, schwer, unhandlich und von einer externen Stromquelle abhängig, somit zum Selbstmonitoring noch schlecht geeignet. [39,41-43]

Im Laufe der Zeit wurden die Geräte immer kleiner, handlicher, benötigten geringere Mengen an Blut, konnten mit Batterien betrieben werden und verfügten über Datenspeicher. Aus diesen Gründen wurden die Messgeräte nun auch für die Blutzuckerselbstkontrolle nutzbar. Ein besonders erfolgreiches Gerät war das im Jahre 1985 herausgebrachte digitale Glucometer II aus dem Hause Bayer. Durch das Auslesen von Datenspeichern war es nun auch möglich Aussagen über die Adhärenz von Patient*innen mit Diabetes mellitus zu treffen. [42,43]

Beruheten die frühen Blutzuckermessgeräte noch auf der bereits beschriebenen photometrischen Technik, wird in modernen Geräten hauptsächlich das amperometrische oder coulometrische Verfahren genutzt, bei welchem sich die elektrische Leitfähigkeit des Blutes zu Nutze gemacht wird. Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung dieser Messmethode spielte die Entwicklung der Sauerstoff-Elektrode durch Clarke in den 1950er Jahren. Diese Elektrode diente der Messung des Sauerstoffpartialdrucks und gilt als Vorläuferin der enzymatischen Biosensoren. Ein Blutstropfen wird hierbei in die Auftragezone eines Teststreifens, welcher zuvor in das Messgerät geschoben wurde, aufgebracht und über kleinste Röhrchen, dem Kapillarprinzip folgend, in die Reaktionskammer gesaugt. In ebendieser erfolgt eine Reaktion der Glukose mit den dort befindlichen Enzymen, bei welcher Elektronen freigesetzt werden und so zu einem Stromfluss führen. Die verwendeten Enzyme sind Glukose-Oxidase und Glukose-Dehydrogenase. Im Teststreifen ist feinste Elektronik verbaut, die mit dem Messgerät kommuniziert. Unter anderem misst eine Arbeitselektrode, die zuvor eine selbstdefinierte Spannung angelegt hat, die Stromstärke des Blutes im Fluss. Eine Korrektorelektrode reduziert die Spannung rein auf den Blutzucker. Eine Messzeitelektrode misst die Dauer, die für den Ablauf benötigt wird und eine Detektionselektrode überprüft, ob ausreichend Blut für die korrekte Messung appliziert wurde. Bei der Amperometrie wird die Stromstärke gemessen und daraus erfolgt die Berechnung der Glukosehöhe im Blut. Bei der Coulometrie wird die Ladungsmenge der Elektronen gemessen. Die Ausgabe der Werte erfolgt digital über ein Display. Diese modernen Geräte benötigen eine Blutmenge von lediglich 0,3 bis 2 μ l, welches zumeist mittels Stiches mit einer Lanzette aus der Fingerbeere gewonnen wird. Die Messdauer beträgt ungefähr 5 Sekunden. [44-46,49,53]

9.2.1 Blutzuckerselbstkontrolle

Blutzuckerselbstkontrolle (BZSK) dient der Reduktion von Spätkomplikationen, der Vermeidung bzw. Reduktion von Hypoglykämien und dem Empowerment von Patient*innen mit Diabetes mellitus. Personen, die eine BZSK durchführen und von dieser profitieren sollen, muss eine adäquate Schulung angeboten werden. Um einen möglichst hohen Nutzen aus der Selbstkontrolle zu ziehen müssen die Messungen strukturiert erfolgen, mit Erfassung der präprandialen Glukosewerte und gegebenenfalls Insulindosen und Nahrungszufuhr. Nur so erhält man Informationen über die Glykämie im Tagesverlauf, über den Einfluss von Ernährung oder Bewegung auf die Glukosespiegel. Diese Informationen dienen auch dem besseren Verständnis der Erkrankung und der angewandten Therapie. Die genauen Zeitpunkte der Messung bzw. deren Häufigkeit ist abhängig von individuellen Faktoren, wie z.B. der Therapieart, dem Vorkommen bzw. dem Risiko von Hypoglykämien oder bei Vorhandensein von Faktoren, die Einfluss auf die Blutzuckerhöhe nehmen, wie akute Erkrankungen und physische oder psychische Ausnahmesituationen. Gerade bei einem neudiagnostizierten Diabetes mellitus oder bei der Ein- bzw. Umstellung einer Therapie ist eine engmaschigere Kontrolle sinnvoll. Auch bei Verdacht auf Hypoglykämie bzw. bei jedweder Hypoglykämie-Symptomatik sollte eine Blutzuckermessung durchgeführt werden, um eine mögliche Pseudohypoglykämie auszuschließen. Die strukturierten Tagesprofile sollten insbesondere die Patient*innen selbst dazu befähigen, ihre Therapie entsprechend anzupassen, falls die vereinbarten Ziele nicht erreicht werden, oder ansonsten bei der später durchgeführten Kontrolle durch die Ärzt*innen zu einer allfälligen Änderung der Therapie führen.

Der Nutzen der BZSK bei Diabetes mellitus Typ 2 ist uneindeutig. Vor allem Patient*innen unter oraler antidiabetischer Therapie scheinen nicht signifikant von einer BZSK hoher Intensität zu profitieren. Unter Insulintherapie zeigt sich eine Assoziation von intensiver Selbstkontrolle und niedrigerem HbA1c. Vor allem aber Patient*innen, die eine intensivierete Insulintherapie anwenden, profitieren von der BZSK. [47]

Blutzuckermessungen stellen aber lediglich eine punktuelle Momentaufnahme der aktuellen Stoffwechselsituation dar und geben keinerlei Auskunft über Glukose-Trends. Um über Glukose-Trends informiert zu sein bzw. eine stetige Information über die Höhe der Glukosespiegel zu erhalten, steht die kontinuierliche Glukosemessung (continuous glucose monitoring – CGM), die im Folgenden behandelt wird, zur Verfügung. [3,48]

9.3 Kontinuierliche Glukosemessung

Wie bereits vorhin ausgeführt, liefert die Blutzuckerselbstkontrolle lediglich punktuelle Werte, ohne die Möglichkeit Glukosetrends darzustellen. Seit Jahrzehnten wurde an möglichen Systemen geforscht, die ohne ständige Entnahme von Blutproben eine kontinuierliche Kontrolle der Glukoseverläufe ermöglichen. Das erste Gerät zur kontinuierlichen Kontrolle des Zuckerstoffwechsels war der 1976 präsentierte Biostator, der von einer Ulmer Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Pfeiffer entwickelt wurde. Dieser Biostator war ein großes Gerät, welches über einen Glukosesensor kontinuierlich die Blutzuckerkonzentration im venösen Blut maß und per Computersteuerung bedarfsmäßig Insulin oder Glukose in den Blutkreislauf abgab. Dieses System war allerdings noch weit davon entfernt, alltagstauglich zu sein. [3] Ganz allgemein formuliert versteht man heute unter CGM-Systemen Geräte, die ein auf Grund kontinuierlicher Messung der Glukosekonzentration fortgeschritteneres Diabetesmanagement und eine bessere glykämische Kontrolle ermöglichen. Es sind drei Komponenten, aus denen der Großteil der kommerziell eingesetzten CGM-Systeme bestehen: einem implantierbaren Glukosesensor, einem tragbaren Transmitter und einem kabellosen Empfänger/Display bzw. einem Smartphone. Die Erstevaluierung moderner CGM-Systeme geschah um die Jahrtausendwende, als 1999 Medtronic den MiniMed iPro[®] und Cyngnus die GlucoWatch[®] vorstellte. 2004 führte Medtronic den Medtronic Real-Time Guardian auf dem Markt ein. Dieses Produkt stellte das erste real-time, das bedeutet Datenübertragung auf ein Ausgabegerät in Echtzeit, CGM-System für den persönlichen Gebrauch dar. Vor allem im letzten Jahrzehnt kamen verschiedenste CGM-Modelle auf den Markt. Seit der Vorstellung der ersten Prototypen hat sich die Sensortechnik stark weiterentwickelt, mit starker Verbesserung im Bereich der Messgenauigkeit und auch der Lebensdauer. In der frühen Entwicklungsphase lag die mittlere absolute relative Differenz (MARD), welche einen wichtigen Parameter in der Beurteilung der Messgenauigkeit von CGM-Sensoren darstellt, noch oftmals über 20%. Heutige Systeme präsentieren sich zum Teil mit einstelligen MARDs. Die Lebensdauer bzw. Tragezeit gängiger Sensoren liegt heute im Bereich von 5 bis 14 Tagen, bei speziell nur durch Fachpersonal implantierten invasiven Sensoren beträgt die Lebensdauer bis zu 180 Tage. War zur Kalibrierung älterer Sensoren noch stets Fingerstechen und BZSK notwendig, kann heute bei manchen Systemen bereits darauf verzichtet werden. Neben der kontinuierlichen Messung der Glukosespiegel, die in definierten Abständen selbsttätig durchgeführt wird, bieten moderne Geräte viele Smart-Features, wie z.B. die Darstellung aktueller Glukose-Trends

mittels Pfeilen oder Alarmmöglichkeiten bei Hypo- bzw. Hyperglykämie, welche das Selbstmanagement der Benutzer*innen verbessern helfen. [49-52,75]

Eine generelle Klassifikation der verschiedenen Messsysteme erfolgt anhand verschiedener Parameter. So wird anhand der Art der Invasivität, der Messmethode, der Messtechnologie, der Messlokalisierung oder dem professionellen Einsatz durch Gesundheitseinrichtungen bzw. dem persönlichen Gebrauch durch die Patient*innen selbst unterschieden. Diese Einteilung ist in Abbildung 4 ersichtlich. [3,52]

Die derzeit am häufigsten eingesetzten CGM-Systeme basieren auf minimal-invasiven, von Benutzer*innen subkutan eingesetzten Glukose-Mess-Sensoren, die die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit messen und mittels Algorithmen auf die Blutglukose hochrechnen. Diese Sensoren haben eine herstellerabhängige Lebensdauer von 5 bis 14 Tagen und müssen dann getauscht werden. Zumeist erfolgt die Messung elektrochemisch mittels enzymatischer Reaktion, die Ausgabe der Werte erfolgt in Echtzeit (real-time CGM, rt-CGM) auf einem tragbaren Ausgabegerät oder dem Smartphone. Real-time CGM-Systeme messen die Gewebsglukose alle 1 bis 5 Minuten, zeigen Glukosetrends auf und geben Warnhinweise im Falle von hypo- und hyperglykämischen Entgleisungen. Stets zu beachten ist die physiologische zeitlich verzögerte Änderung der Glukosewerte in der interstitiellen Flüssigkeit im Vergleich zum Blut. Dies beruht hauptsächlich auf den Diffusionseigenschaften von Glukose, aber auch auf Faktoren, die die Messsysteme betreffen. Somit werden plötzliche Änderungen der Blutglukose erst mit einer Verspätung von bis zu 10 Minuten vom CGM-System zur Darstellung gebracht.

Real-Time CGM-Systeme können auch in Verbindung mit Insulinpumpen eingesetzt werden, und zwar im Rahmen einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie. Sollte es hier zu einem Abfall der gemessenen Glukose unter einen vorher definierten und programmierten Schwellenwert kommen, erfolgt eine temporäre Unterbrechung der Insulinzufuhr, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Es gibt bereits auch Systeme, die eine prädiktive Hypoglykämie-Unterbrechung durchführen, noch bevor es zum Unterschreiten des Grenzwerts kommt.

Verblindete Geräte, die im professionellen Setting angewandt werden, sammeln die Daten bzgl. der Glukosekonzentration für die Dauer der Verwendung und werden durch die betreuenden Mediziner*innen am Ende des Monitorings ausgelesen. Die Patient*innen haben in diesem Fall keinen Zugriff auf die Daten, es erfolgt auch keine Alarmierung bei Hypo-

oder Hyperglykämie. Dieses System erlaubt das Verfolgen des Glukoseprofils der Patient*innen, ohne dass diese auf Grund der Echtzeit-Darstellung der Werte ihr Verhalten ändern und somit Einfluss auf ebendieses Profil nehmen. Aus diesem Grund ist es dazu geeignet Entscheidungen bezüglich des Therapiemanagements zu treffen oder auch um in klinischen Studien eingesetzt zu werden. [50-52,60,62]

Ein wichtiger Parameter, der durch die Verwendung eines CGM-Systems darstellbar gemacht wird, ist die glykämische Variabilität. Diese stellt dar, wie stark die Blutglukose um einen Durchschnittswert schwankt, und ist neben dem HbA1c ein wichtiger glykämischer Zielwert, um das Risiko von Langzeitfolgen durch Diabetes mellitus zu senken. Durch die BZSK und deren punktuellen Messungen kann dieser Parameter nicht dargestellt werden.

CGM-Systeme eignen sich aber auch zur Darstellung der Time-in-Range (TIR). Dieser Wert gibt prozentuell die Dauer an, in der sich der Glukosewert während einer definierten Zeitspanne innerhalb eines definierten Zielbereichs befindet. Der Zielbereich wird zumeist mit 70 bis 180 mg/dl angegeben. Im Gegensatz zur Bestimmung des HbA1c, der nur einen Durchschnittswert über eine gewisse Zeit liefert und keine genauen Aussagen über die Zeit, in der man sich tatsächlich im Zielbereich befindet, liefert, ist dies mittels CGM möglich. Es wird angenommen, dass je höher die TIR ist, desto geringer das Risiko für Folgekomplikationen ist. Eine geringe TIR entspricht einer hohen Zeitspanne, in der sich die Glukosewerte außerhalb des Zielbereiches befinden. Es wird vermutet, dass dieser Umstand einen negativen Einfluss auf das langfristige Outcome hat. [51,53-54]

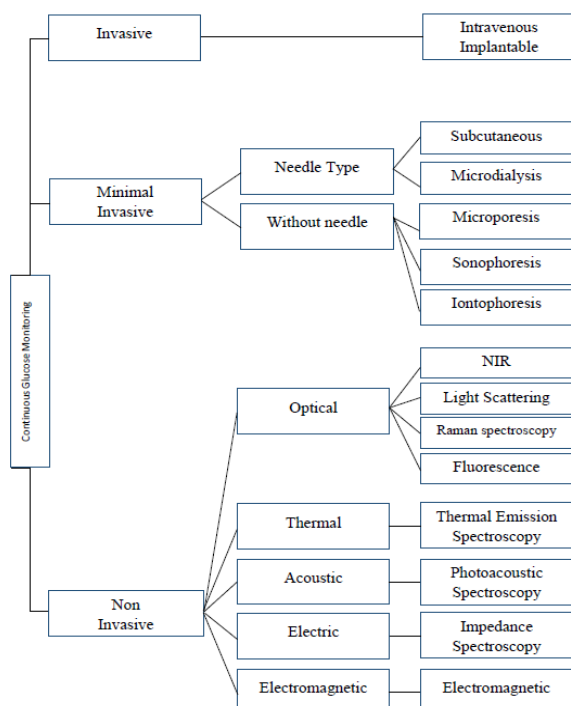


Abb. 4: Einteilungsmöglichkeiten der unterschiedlichen CGM-Systeme.

9.4 Flash Glukose Messung (FGM)

Beim Flash Glukose Monitoring, oder auch intermittently scanned CGM (isCGM), werden im Gegensatz zum rt-CGM die gemessenen Gewebszuckerwerte nicht kontinuierlich an einen Empfänger gesendet, sondern müssen von den Anwender*innen mittels eines Auslesegeräts bzw. eines Smartphones mit entsprechender App direkt abgerufen (=gescannt) werden. Zu diesem Zweck muss das Endgerät über den Glukosesensor, welcher am Oberarm s.c. appliziert wurde und dort für bis zu 14 Tage verbleibt, bewegt werden. Der Sensor misst die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit mittels elektrochemischer Reaktion jede Minute. Das einzige derartige System ist das FreeStyle Libre System von Abbot Diabetes Care. Beim Scannen des Sensors wird am Auslesegerät der aktuelle Glukosewert sowie eine Verlaufskurve über die letzten 8 Stunden und Trendpfeile dargestellt. Der Sensor selbst speichert die gemessenen Werte der vergangenen 8 Stunden, weswegen die Daten alle 8 Stunden ausgelesen werden müssen, um einen vollständigen Tagesverlauf darstellen zu können. Tagesprofile werden für 90 Tage gespeichert. Neuere Modelle, wie das FreeStyle Libre 2, besitzen ebenso eine Alarmfunktion, die bei Überschreitung von Grenzwerten anschlägt. Das FreeStyle Libre System muss nicht kalibriert werden, es besteht eine Werkskalibrierung. [51, 62-66]

9.5 Ausgewählte CGM-Systeme

In diesem Abschnitt werden einige ausgewählte CGM-Geräte vorgestellt. Der Fokus wird auf die minimal-invasiven Geräte vom Nadel-Typ gelegt, da sich diese in kommerzieller Anwendung finden. Auch der in unserer Studie verwendete Sensor zählt zu dieser Kategorie. Die invasiven bzw. nicht-invasiven Gerätetypen werden nicht behandelt. [56]

9.5.1 Minimal-invasives Glukosemonitoring vom Nadeltyp

Minimal-invasive kontinuierliche Glukosemessung vom Nadel-Typ gibt es in zweierlei Ausführung; den subkutan gesetzten Nadelsensoren und der Mikrodialyse-Technologie. Andere minimal-invasive CGM-Systeme, die keine Nadel verwenden, beruhen auf Mikroporese, Sonophorese und Iontophorese. Generell werden bei minimal-invasiven CGM-Systemen kleine Sensoren unter die Haut eingebracht, treten dort in Kontakt mit interstitieller

Flüssigkeit, in der die Glukosekonzentration gemessen wird, und verbleiben dort für eine gewisse Zeit. [56]

9.5.1.1 Mikrodialyse

Grundlage der Mikrodialyse ist, dass eine Dialysemembran zwei flüssige Kompartimente trennt. Die beiden Flüssigkeiten gleichen sich in ihrer Grundzusammensetzung, also bzgl. pH-Wert oder Ionenstärke. Permeable Substanzen, die in nur einer Flüssigkeit, zumeist der zu messenden Probe, vorhanden sind, können nun entlang des Konzentrationsgradienten durch die Dialysemembran diffundieren. Die Mikrodialyse nutzt diesen Umstand aus, indem eine Sonde, bestehend aus einer kleinen (2-10mm) zylindrischen Dialysemembran, einem Ein- und einem Auslassrohr, subkutan eingebracht wird. Abhängig von der Anordnung der Komponenten spricht man von einer linearen oder konzentrischen Sonde. Der lineare Aufbau benötigt zwei Zugänge, wodurch das Risiko für Infektionen der Punktionsstelle steigt, der konzentrische Aufbau kommt mit einem Zugang aus, ist aber den Aufbau betreffend wesentlich komplizierter. Die Sonde wird kontinuierlich von isotoner Flüssigkeit perfundiert, in welche die Glukose, dem Konzentrationsgradienten folgend, durch die Membran diffundiert. Das Dialysat wird über eine Mikropumpe aus dem Körper und durch eine Durchflusszelle, die den amperometrischen Biosensor enthält, gepumpt. Die zur Messung nötige Glukose-Oxidase Reaktion findet in ebendieser Durchflusszelle, welche am Abdomen angebracht ist, statt. Dies ist der Gegensatz zu den Nadel-Typ CGM-Sensoren, bei denen diese Reaktion subkutan stattfindet. Die Aufzeichnung erfolgt mittels eines Rekorders, der an einem Gürtel um die Taille getragen wird, über Bluetooth. Zur Kalibrierung dieses Systems sind regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen vonnöten. [57,59]

9.5.1.1.2 Glucoday S

Das GlucoDay® S System von A. Menarini Diagnostics beruht auf der Mikrodialyse-Technologie und wird lediglich in klinischem Setting durch Gesundheitspersonal eingesetzt. Nach der Kalibrierung wird die Sonde subkutan im Bereich des Abdomens eingebracht, wo sie für 48 Stunden verbleibt. Das Gerät übermittelt die Glukosewerte in Echt-Zeit an einen PC oder das Ausgabegerät. Es beinhaltet einen Alarm im Falle von Zuckerentgleisungen, und die Anwendung kann auch verblindet stattfinden. [58]

9.5.1.2 Subkutane Nadel-Typ CGM

Bei diesen Systemen wird eine Sensorelektrode mit Hilfe eines Inserters unter die Haut eingebracht und verbleibt im subkutanen Gewebe für eine definierte, vom Hersteller vorgegebene, Zeitspanne. Neben dem Sensor besteht das System aus einem Transponder, der die gemessenen Gewebszuckerwerte an ein Empfangsgerät bzw. ein Smartphone weiterleitet. Die meisten Systeme basieren auf einer enzymatischen Reaktion, wie bereits weiter oben beschrieben. Die Reaktion erfolgt in der Sensorelektrode im Subkutangewebe, eine Messung findet alle ein bis fünf Minuten statt. Die Lebensdauer der Sensoren beträgt abhängig vom Modell 5 bis 14 Tage und sie müssen nach dieser Zeitspanne, auf Grund des Biofouling, ausgetauscht werden. Zum Teil müssen die Geräte regelmäßig mittels Blutzuckerselbstmessung kalibriert werden, manche Systeme funktionieren auch ohne Kalibrierung. [56,61]

Folgend sollten einige, zum Teil in Österreich zugelassene Systeme, vorgestellt werden.

9.5.1.2.1 iPro™2 von Medtronic

Hierbei handelt es sich um ein verblindetes System der Firma Medtronic, welches aus dem Medtronic Enlite Sensor, einer Ladestation zum Auslesen der gespeicherten Daten und einem Rekorder, der alle 5 Minuten die gemessenen Werte speichert, sowie der CareLink Software zur Datenübertragung, besteht. Der Sensor wird im Bereich des Abdomens bis zu 6 Tage getragen. Parallel zur CGM-Messung müssen die Patient*innen ein Diabetes-Tagebuch führen, in das Mahlzeiten, Sport und anstrengende Aktivitäten und Medikationen, sowie Blutzuckerselbstmessungen, die vier Mal am Tag durchgeführt werden sollten, eingetragen werden. Das System liefert retrospektive Daten über die verwendete Zeit und unterstützt somit die therapeutischen Entscheidungen. [51,62,67]

9.5.1.2.2 Guardian Connect® von Medtronic

Dieses System ist ein rt-CGM-System. Auch hier kommt der Enlite Sensor zum Einsatz, begleitet von einem Transmitter, der alle 5 Minuten die Glukosewerte per Bluetooth an eine App am Smartphone sendet. Am Display des Smartphones werden die aktuellen

Glukosewerte und Trends dargestellt, das System gibt auch Alarm bei Hypo- oder Hyperglykämie. Der Sensor bleibt bis zu 6 Tage im subkutanen Fettgewebe. Eine blutige Glukosemessung zur Kalibrierung des Sensors ist alle 12 Stunden notwendig. Der Enlite Sensor weist eine MARD von 13,6% auf. [51,62,68]

9.5.1.2.3 Minimed™ 640G von Medtronic

Hier ist das CGM-System mit dem Enlite Sensor in ein Insulinpumpensystem integriert. Die CGM-Nutzung ist hierbei eine optionale Möglichkeit. Zur Darstellung gelangt der Echt-Zeit Glukosewert. Mittels der SmartGuard™-Technologie kann eine mögliche Hypoglykämie 30 Minuten vor Eintritt berechnet und die Insulinabgabe der Pumpe automatisch gestoppt werden. Nach Normalisierung der Glukosewerte läuft die Insulinabgabe wieder an. Für den Sensor gelten dieselben Parameter bezüglich Tragedauer und Kalibrierung wie oben genannt. Zur Kalibrierung wird das Blutzuckermessgerät Contour® Next Link 2.4 von Ascensia Diabetes Care verwendet. Dieses sendet die gemessenen Werte per Funk an das CGM-System. [51,62,69]

9.5.1.2.4 Dexcom G6 von Dexcom

Das Dexcom G6 ist ein rt-CGM-System, dessen Sensor am Abdomen, am oberen Gesäß (bei Anwender*innen bis 17 Jahre) und an der Rückseite des Oberarms, unter die Haut eingebracht wird und in Europa bis zu 10 Tage getragen werden kann. Die gemessenen Werte werden alle 5 Minuten mittels eines Transmitters an ein Smartphone oder den mobilen Touch-Screen Empfänger gesendet, wo der jeweils aktuelle Wert, der Trend und eine Verlaufskurve dargestellt werden. Bei Hypo- bzw. Hyperglykämie gibt es Alarmmöglichkeiten. Eine blutige Kalibrierung ist nicht notwendig. Die MARD des G6 Sensors beträgt 10%. [51,62,70]

9.5.1.2.5 FreeStyle Libre Pro von Abbott Diabetes Care

Hierbei handelt es sich um ein professionelles, verblindetes CGM-System. Der Sensor wird an der Rückseite des Oberarms angebracht, kann bis zu 14 Tage lang getragen werden und die Messung der Glukosewerte erfolgt automatisch alle 15 Minuten. Die gemessenen Werte

werden, wie es für verblindete Systeme üblich ist, den Patient*innen nicht dargestellt. Es gibt auch keine Alarmfunktion, da die Patient*innen durch die kontinuierliche Messung in ihrem Verhalten nicht beeinflusst werden sollten. Das Auslesen der Daten erfolgt nach Beendigung der Tragezeit mit dem FreeStyle Libre Pro Lesegerät, welches bei den verschreibenden Mediziner*innen bzw. in der Klinik verbleibt. Nach dem Auslesen können die genauen Glukose-Tagesprofile sowie die Time-in-Range dargestellt werden. Somit kann dieses System die Therapie eines Diabetes mellitus unterstützen und eignet sich zum Einsatz zu Studienzwecken. [51,71]

9.6 Mögliche Indikationen im klinischen Bereich und derzeitige Anwendungsgebiete von CGM-Systemen

Grundlegend kann festgestellt werden, dass Patient*innen, die eine funktionelle Insulintherapie durchführen, durch den Einsatz von CGM-Systemen eine signifikante HbA1c-Reduktion erreichen können, ohne dass die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien zunimmt. Auch die Nutzer*innen einer sensorgestützten Insulinpumpentherapie profitieren von CGM-Systemen, in dem die Anwender*innen durch Alarme rechtzeitig vor Hypo- und Hyperglykämien gewarnt werden und entsprechende Gegenmaßnahmen setzen können. Eine spezielle Form der sensorunterstützten Pumpentherapie sind Systeme mit automatisierter Basalratenabschaltung. Dabei kommunizieren Sensor und Pumpe miteinander und im Fall einer drohenden Hypoglykämie wird die Basalrate für bis zu 2 Stunden unterbrochen, wodurch die Rate und Dauer von hypoglykämischen Ereignissen reduziert wird. Bei Personen mit Diabetes mellitus, die Flash Glukose Monitoring Systeme (FGM bzw. isCGM genannt) nutzen, zeigt sich eine signifikante Verminderung der Zeit, die im hypoglykämischen Bereich verbracht wird. Insgesamt zeigt sich bei Nutzung von CGM-Systemen auch eine signifikante Reduktion der Blutzuckervariabilität.

Prinzipiell muss zwischen einer diagnostischen und therapeutischen Anwendung von CGM-Systemen unterschieden werden. Indikationen für eine diagnostische Anwendung mit retrospektiver Beurteilung der gemessenen Werte sind: der Verdacht auf nächtliche Hypoglykämien oder frühmorgendliche Hyperglykämien; Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen; fehlendes Absinken des HbA1c bei intensivierter Insulintherapie und optimalem Selbstmonitoring; bei Stoffwechselstörungen wie Insulinomen oder Glykogenosen; bei Personen mit Mukoviszidose und gestörter Glukosetoleranz; bei

Schwangerschaft bzw. geplanter Schwangerschaft, wenn der HbA1c >6,1% (43 mmol/mol) ist oder es trotz optimierter intensivierter Insulintherapie zu wiederkehrenden Hypoglykämien kommt. Weiters kann es als Schulungsinstrument für Patient*innen eingesetzt werden, um ihnen den Einfluss von Ernährung, Sport oder spezieller Lebenssituationen auf die Blutzuckerkonzentration näherzubringen.

Mögliche Indikationen zur therapeutischen Anwendung sind: funktionelle Insulin- oder Insulinpumpentherapie Diabetes mellitus Typ 1, wenn selbst bei Therapieoptimierung eine Reduktion des HbA1c in den definierten Zielbereich nicht gelingt; schwere bzw. nächtliche Hypoglykämien und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung; mittelgradige Hyperglykämien in besonderen Situationen, wie zum Beispiel bei Schwangerschaft, um die Glukose-Zielwerte zu erreichen; bei Patient*innen mit einem HbA1c von unter 7,0% (53 mmol/mol), die das System sehr häufig nutzen um Hypoglykämien zu vermeiden; bei Patient*innen, die öfter als 10 mal täglich eine blutige Blutzuckerselbstkontrolle durchführen müssen, um diese Messungen einsparen zu können; bei sehr jungen Patient*innen, die per se eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung zeigen und diese nicht artikulieren können; bei Jugendlichen mit schlechter Stoffwechseleinstellung und insuffizienter Blutzuckerselbstmessung; bei Personen mit sehr aktivem Lebensstil bzw. beruflichen Tätigkeiten, bei denen regelmäßige Zuckermessungen schwieriger durchzuführen sind bzw. bei Menschen, die eine erhöhte persönliche Sicherheit brauchen, wie beim Umgang mit gefährlichen Gerätschaften. Die American Diabetes Association und die American Association of Clinical Endocrinologists empfehlen die CGM-Nutzung in folgenden Situationen: bei Diabetes mellitus Typ 1, wenn individuell vereinbarte Zielwerte nicht erreicht werden oder eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung besteht; intermittierend bei Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine schlechte glykämische Kontrolle besteht und die Patient*innen zur Benutzung fähig und gewillt sind; gemeinsam mit den HbA1c-Werten, um bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und intensivierter Insulintherapie, den glykämischen Status darzustellen und Therapieänderungen durchzuführen. [51,62]

Bislang erfolgt der Einsatz von CGM-Systemen einerseits im professionellen Setting, wo verblindete Sensoren helfen die Glukosevariabilität und nicht erkannte Glukosemuster darzustellen und das Therapieregime dementsprechend anzupassen. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit liegt im persönlichen Bereich der Patient*innen, wo neben der retrospektiven Datenanalyse durch Fachleute zusätzlich die Möglichkeit besteht die Messungen in Echtzeit, Verlaufskurven und Glukosetrends darzustellen. Wie bereits

ausgeführt, können diese Geräte auch vor Hypo- oder Hyperglykämie warnen. Sie helfen den Nutzer*innen bei therapeutischen Entscheidungen, wie zum Beispiel der Anpassung der Insulintherapie.

Fortgeschrittene Anwendungen von rt-CGM-Systemen sind auf Grund der Vielzahl an Informationen, die sie liefern, auch deren Nutzung im Rahmen von Entscheidungsfindungssystemen (decision support systems – DSS), die das Krankheitsmanagement verbessern können. Diese DSS unterstützen Nutzer*innen mit proaktiven und personalisierten Entscheidungen in verschiedensten Szenarien ihres Alltags und ermöglichen somit eine schnellere Reaktion. Bei dieser neuen Technologie werden Daten automatisch gesammelt, übermittelt, mit anderen physiologischen Werten aggregiert, analysiert, gespeichert und den Patient*innen präsentiert. Derzeit in der Literatur verfügbare DSS beinhalten einen Vorhersagemodus, welcher die Nutzer*innen alarmiert, falls die Glukosewerte in näherer Zukunft die Grenzwerte über- bzw. unterschreiten sollten. Weiters können diese Systeme im Rahmen einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie, bei der eine Kommunikation zwischen Sensor und Pumpe besteht, im Bedarfsfall die Insulinzufuhr unterbrechen und beinhalten einen adaptiven Insulin-Bolus-Rechner.

Das automatische Unterbrechen der Insulinzufuhr stellt einen wichtigen Schritt in Richtung der Entwicklung von closed-loop Systemen bzw. einer künstlichen Bauchspeicheldrüse dar. Kommerziell verfügbare closed-loop Systeme nutzen einen hybriden Zugang, bei dem die basale Insulinrate automatisch anhand der Messwerte durch einen Kontrollalgorithmus gesteuert wird, die Insulin-Boli für Mahlzeiten aber aktuell weiterhin manuell abgegeben werden müssen. [51]

9.7 Feststellung der Genauigkeit von CGM-Systemen

Genauigkeit im Kontext einer Messung steht für die Fähigkeit, einen wahren Wert ohne systematische Fehler zu erhalten. Die Genauigkeit muss gegeben sein, um eine suffiziente glykämische Kontrolle zu erreichen und die Sicherheit der Patient*innen zu gewährleisten. Um diese Genauigkeit darstellen zu können, existieren verschiedene Kriterien. Nachfolgend werden die am häufigsten in der Literatur genannten Bewertungsmethoden dargestellt. Diese Methoden beruhen allesamt auf dem Vergleich individueller CGM-Messwerte mit Messwerten, die mit einer Referenzmethode erhoben werden. Bei der Referenzmethode kann es sich um ein Laborgerät oder aber auch um ein Blutzuckermessgerät handeln. [72,73]

9.7.1 Bias

Bias ist als systematischer Fehler definiert, der alle gemessenen Werte um einen bestimmten Faktor in die ein oder andere Richtung verzerrt. Ursachen für Bias sind z.B. die fehlerhafte oder nicht-durchgeführte Kalibrierung eines Sensors, sowie ein ungenaues Referenzsystem zur Kalibrierung. Zur Abschätzung bzw. Berechnung eines allfälligen systematischen Fehlers wird die mittlere arithmetische Abweichung durch das mittlere Glukoselevel dividiert und als Prozentwert angegeben. Die Bias ist abhängig von der Höhe der zu messenden Glukosewerte. Je genauer ein CGM-System ist, desto geringer ist der Bias. [72]

9.7.2 ISO Kriterien

ISO Kriterien werden angewandt, um die Performance eines Glukosemesssystems zu beschreiben und gegebenenfalls eine Zulassung zu genehmigen oder zu verwehren. Die ISO 15197:2013 gibt an, dass die Differenz der Messwerte derselben Probe zwischen einer Messmethode und der Referenzmethode innerhalb definierter Grenzen liegen muss. So müssen bei Glukosekonzentrationen von <100 mg/dl zumindest 95% der mittels CGM gemessenen Werte im Bereich von ± 15 mg/dl im Vergleich zur Referenzmessung liegen. Bei Glukosekonzentrationen ≥ 100 mg/dl darf die Abweichung maximal innerhalb eines Bereiches von $\pm 15\%$ liegen. [72,73]

9.7.3 Arithmetische Abweichung

Für jedes Messwertepaar, bestehend aus dem mittels CGM-Sensor gemessenen Messwert und dem durch das Referenzsystem ermitteltem Messwert, kann die arithmetische Abweichung ermittelt werden, indem man die Differenz zwischen beiden Werten berechnet. Die gesamt ermittelten Abweichungen werden gemittelt, wobei der Mittelwert sehr nahe bei Null liegen sollte um als genau zu gelten. Die Absolutwerte der Abweichung werden als absolute Abweichung bezeichnet, welche nicht davon beeinflusst wird, ob es sich um positive oder negative Abweichungen handelt, die sich im Endeffekt auf Null summieren. [72]

9.7.4 Absolute Relative Differenz (ARD) und Mittlere Absolute Relative Differenz (MARD)

Zur Berechnung der ARD wird wiederum die Differenz zwischen einem Messwertepaar herangezogen. Diese absolute Differenz wird durch den Messwert, der mit der Referenzmethode gemessen wurde, dividiert. Durch Multiplikation des Ergebnisses mit 100 erhält man einen Prozentwert, die absolute relative Differenz. Somit wird die absolute Differenz als Prozentwert der wahren Glukosekonzentration angegeben.

$$ARD = 100 \frac{|y_{CGM} - y_{RBG}|}{y_{RBG}}$$

Die MARD ist der Durchschnittswert der für die einzelnen Messwertepaare berechneten ARD. MARD stellt den am weitest verbreiteten Modus zur Beurteilung der Messgenauigkeit von CGM-Sensoren dar. Die Aussagekraft der MARD ist abhängig von der Anzahl der verfügbaren Messwertepaare, der Messgenauigkeit der Referenzmethode, der Zeitverzögerung zwischen Blutglukose und CGM-Wert und somit der Geschwindigkeit der Blutglukoseänderung, sowie dem glykämischen Bereich, ob also im hypo-, eu- oder hyperglykämischen Bereich gemessen wurde.

$$MARD = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N ARD_k$$

Im Gegensatz zur MARD, bei der der Mittelwert aller ARDs verwendet wird, wird bei der MedARD (Mediane Absolute Relative Differenz) der Median der ARDs verwendet. Dies führt dazu, dass die MedARD weniger anfällig für Ausreißer ist. [72-74]

9.7.5 Error Grid Analysen

Error Grid Analysen unterscheiden sich von der rein numerischen Herangehensweise der ISO-Kriterien und der Messwertepaarbildungs-Methoden dahingehend, dass das klinische Risiko, das mit der Verteilung der Messergebnisse zwischen dem untersuchten System und der Referenzmethode assoziiert ist, beurteilt wird. Die ermittelten Messwerte-Paare werden anhand eines Risiko-Scores (z.B. dem Surveillance Error Grid) oder einer Risiko-Zone (z.B. Continuous Glucose Error Grid) kategorisiert. Die Regionen eines Grids werden mit Buchstaben benannt, wobei jeder Buchstabe für die Schwere eines Behandlungsfehlers steht, der durch ein potentiell falsches Messergebnis bedingt ist (z.B. wenn das Messgerät eine Hyperglykämie anzeigt, obwohl tatsächlich eine Hypoglykämie vorliegt). In der Beurteilung von CGM-Systemen spielt der 2000 von Parkes entwickelte Parkes Error Grid, der eine Modifikation des Clarkes Error Grid von 1987 darstellt, eine wichtige Rolle. Er besteht aus 5 Risiko-Zonen, A bis E, wobei A für „kein Effekt auf das klinische Handeln“ und E für „Änderung des klinischen Handelns, die zu gefährlichen Konsequenzen führen kann“ steht. Die CGM-Performance wird normalerweise als Prozentsatz der gemessenen Glukosewerte angegeben, welche sich in den Zonen A und B befinden. Je höher dieser Prozentsatz ausfällt, umso höher ist die Genauigkeit der Geräte. [72,73]

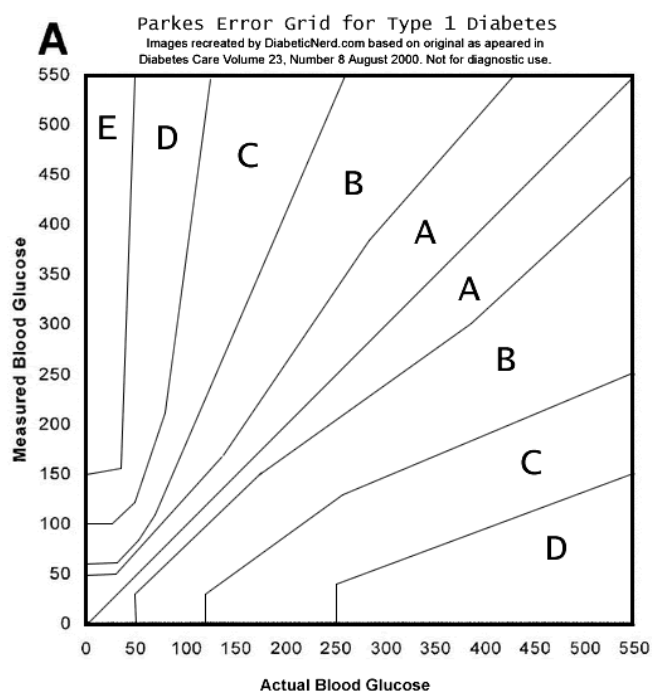


Abb. 5: Parkes Error Grid bei Diabetes mellitus Typ 1 [76]

10 Klinische Studie

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurde die Performance eines neuartigen professionellen, verblindeten CGM-Sensors bei Einsatz im klinischen Bereich, genauer gesagt bei stationärem Aufenthalt von Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf einer internistischen Normalstation, evaluiert. Bei diesem neuen CGM-Sensor handelt es sich um den bereits erwähnten FreeStyle Libre Pro von Abbott Diabetes Care.

10.1 Methoden

10.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Ethiknummer 30-491 ex 17/18) und der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES; EudraCT-Nummer: 2018-002646-36) genehmigt und ist im deutschen Register klinischer Studien (DRKS 00011487) gelistet. Die Studie wurde nach den Prinzipien der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt und hielt sich an die Deklaration von Helsinki. Der Studienablauf, sowie die Studienziele wurden allen teilnehmenden Personen erläutert und ein schriftlicher Informed Consent aller Teilnehmer*innen wurde vor dem Start jedweder Aktivität, die mit der Studie in Zusammenhang stand, eingeholt. Das Hauptziel dieser Studie bestand in der Evaluierung der glykämischen Kontrolle unter der Nutzung von GlucoTab bei Behandlung nicht kritisch kranker Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem ultra-lang wirksamen Insulin an einer internistischen Normalstation. Bei GlucoTab handelt es sich um ein Softwarebasiertes System zur Verbesserung des Blutzucker-Managements von Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 im stationären Setting. Ein Nebenziel dieser Studie war die hier vorliegende Evaluierung des FreeStyle Libre Pro CGM-Sensors von Abbot Diabetes Care.

Diese offene, single-center, nicht-kontrollierte Studie wurde an der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH-Universitätsklinikum Graz durchgeführt. 30 Patient*innen nahmen an dieser klinischen Studie teil. Die notwendige Menge an Sensormesswerten und deren zugehörigen Referenzwerten um ein $\alpha = 0,05$ und eine Power von 90% zu erreichen, wurde mit 359 berechnet. Der CGM-Sensor führte alle 15 Minuten eine Messung der Gewebsglukose durch, die kapilläre

Blutglukosemessung wurde zumindest viermal täglich durchgeführt und lieferte die Referenzwerte. Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass ein durchschnittlich 7-tägiger stationärer Aufenthalt pro Patient*in zu erwarten ist. Da davon auszugehen war, dass nicht bei allen Patient*innen tatsächlich vier kapilläre Messungen pro Tag durchführbar sind (zum Beispiel am Aufnahme- bzw. Entlassungstag, bzw. wenn die Patient*innen temporär die Station für Untersuchungen oder Behandlungen verlassen), ergab sich ein vermutetes Maximum von $4 \times 6 = 24$ unabhängigen Messungen pro Patient*in. Somit wären, um 359 Messwerte zu erhalten, zumindest 15 Patient*innen notwendig gewesen. Da jedoch keine verlässlichen Daten bezüglich möglicher Sensorausfälle, fehlender kapillärer Referenzmessungen und der tatsächlichen Aufenthaltsdauer der Patient*innen vorlagen, wurde entschieden 30 Personen in die Studie aufzunehmen. Mit dieser Teilnehmer*innenzahl sollten auch etwaige verfrühte Studienaussteiger*innen kompensiert werden.

Folgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien erläutert.

Einschlusskriterien:

- Erwachsene Männer oder Frauen, die älter als 18 Jahre sind
- Diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 (behandelt mittels Diät, oraler Antidiabetika, injizierbarer anti-diabetischer Medikamente, Insulin oder jedweder Kombination dieser 4) oder neu-diagnostizierte Hyperglykämie, die mittels Insulin s.c. behandelt werden muss
- Informed consent

Ausschlusskriterien:

- Diabetes mellitus Typ 1, Gestationsdiabetes
- Jegliche Erkrankung, die die Studiendurchführung oder die Sicherheit des Patienten/der Patientin negativ beeinflussen könnte
- Laufende Insulinpumpentherapie
- Hyperglykämische Episoden (Ketoazidose, hyperosmolarer Zustand), die eine intravenöse Gabe von Insulin bedingen
- Schwangerschaft
- Dauerhafte parenterale Ernährung
- Teilnahme an einer weiteren Studie, die den Ausgang dieser Studie beeinflussen könnte
- Bekannte oder vermutete Allergie gegen Insulin degludec oder aspart

- Jeder Geisteszustand, der es dem Patienten/der Patientin verunmöglicht, dem schriftlichen Informed Consent zuzustimmen

Zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes wurden die teilnehmenden Patient*innen nach Erhalt des Informed Consent mit dem Abbott FreeStyle Libre Pro CGM-Sensor ausgestattet, welcher kontinuierlich alle 15 Minuten die Gewebsglukosekonzentration gemessen hat. Die Studiendauer der Patient*innen war auf die Dauer ihres stationären Aufenthaltes ausgelegt. Bei einer Aufenthaltsdauer von mehr als 14 Tagen wurde ein neuer Sensor verwendet, da die maximale Nutzungsdauer mit 14 Tagen limitiert ist. Ebenso wurde bei versehentlicher Entfernung des Sensors, beziehungsweise auch dann, wenn die Entfernung aus notwendigen Gründen, wie zum Beispiel auf Grund diagnostischer Maßnahmen, erfolgte, der Sensor ersetzt. Die gespeicherten Daten wurden nach der Sensorentfernung heruntergeladen und auf einem passwortgeschützten Studienlaptop gespeichert. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes der Patient*innen erfolgten viermal täglich kapilläre Blutzuckermessungen, die jeweils vor den Hauptmahlzeiten und vor dem Zubettgehen durchgeführt wurden. Bei Bedarf konnten nach Dafürhalten des medizinischen oder pflegerischen Personals auch zusätzliche kapilläre Messungen erfolgen. Die Messung der kapillären Blutglukose erfolgte mit dem AccuChek Inform II von Roche Diabetes Care, welcher auf der Universitätsklinik für Innere Medizin routinemäßig zum Einsatz kommt.

10.1.2 Datenanalyse

Um die Daten zu analysieren, wurden die heruntergeladenen Sensordaten mit den kapillären Referenzmessungen gepaart. Die Paarungen erfolgten anhand des geringsten zeitlichen Abstands zwischen dem Sensor- und Referenzwert, welcher maximal 7 Minuten betrug. Die Gesamtgenauigkeit des Sensors, sowie die Sensorgenauigkeit betreffend unterschiedliche glykämische Bereiche, wurden mittels der Berechnung der MARD ermittelt. Die beobachteten glykämischen Bereiche waren der hypoglykämische ($< 70\text{mg/dl}$), der euglykämische ($70 - 180\text{ mg/dl}$) und der hyperglykämische ($> 180\text{ mg/dl}$) Bereich. Die klinische Relevanz unterschiedlicher Messergebnisse zwischen dem Sensor und der kapillären Messung wurde mittels Parkes-Error-Grid-Analyse dargestellt, des Weiteren wurde die Erfüllung der ISO 15197:2013 Kriterien überprüft, siehe Kapitel 9.7 „Feststellung der Genauigkeit von CGM-Systemen“.

11 Resultate

Insgesamt nahmen 30 Personen an der Studie teil, wobei sie folgende demographische Daten und studienrelevante Werte aufwiesen: 60% waren weiblichen Geschlechts; das durchschnittliche Alter betrug $72,9 \pm 11,5$ Jahre; der durchschnittliche BMI betrug $28,6 \pm 5,6$ kg/m²; die mittlere Dauer der Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankung betrug $12,8 \pm 9,5$ Jahre und der mittlere HbA1c lag bei 71 ± 23 mmol/mol. Insgesamt wurden 39 Sensoren eingesetzt, welche im Mittel $7,4 \pm 3,7$ Tage in Verwendung waren. 7 Patient*innen benötigten mehr als einen Sensor während ihres stationären Aufenthaltes. Gründe dafür waren stationärer Aufenthalt, der länger als 14 Tage dauerte und somit die Sensorlaufzeit überschritt (n = 1 Sensor), unbeabsichtigte Sensorentfernung (n = 5 Sensoren) und Sensorentfernung auf Grund notwendiger diagnostischer Maßnahmen (n = 3 Sensoren).

Insgesamt standen zur Beurteilung der Sensorperformance des Abbott Libre FreeStyle Pro-Sensors 871 Sensor-Referenzwertepaare zur Verfügung. Der Sensor erfüllte die ISO 15197:2013 Kriterien zu 79,54%. Betrug die Blutglukose unter 100 mg/dl, lagen die Sensorergebnisse zu 81,98% im Bereich von ± 15 mg/dl zum Referenzwert. Bei Werten über 100 mg/dl lagen die Sensorwerte zu 78,94% im Bereich von $\pm 15\%$. Die Ergebnisse der Berechnung der MARD für die Gesamtheit der Datenpaare, als auch für den hypo-, eu- und hyperglykämischen Bereich werden in untenstehender Tabelle dargestellt.

	Messpaare	MARD
Gesamt	871	8,4% (3,8; 14,0)
Hypoglykämie	11	11,7% (7,3; 24,6)
Euglykämie	632	8,9% (4,0; 14,5)
Hyperglykämie	228	7,0% (3,2; 12,7)

Tabelle 1: Gesamt-MARD und MARD für den hypo- (<70 mg/dl), eu- (70 – 180 mg/dl) und hyperglykämischen (>180 mg/dl) Bereich.

99,9% der Sensor-Referenzwertepaare lagen im Parkes-Error-Grid in den Zonen A und B.

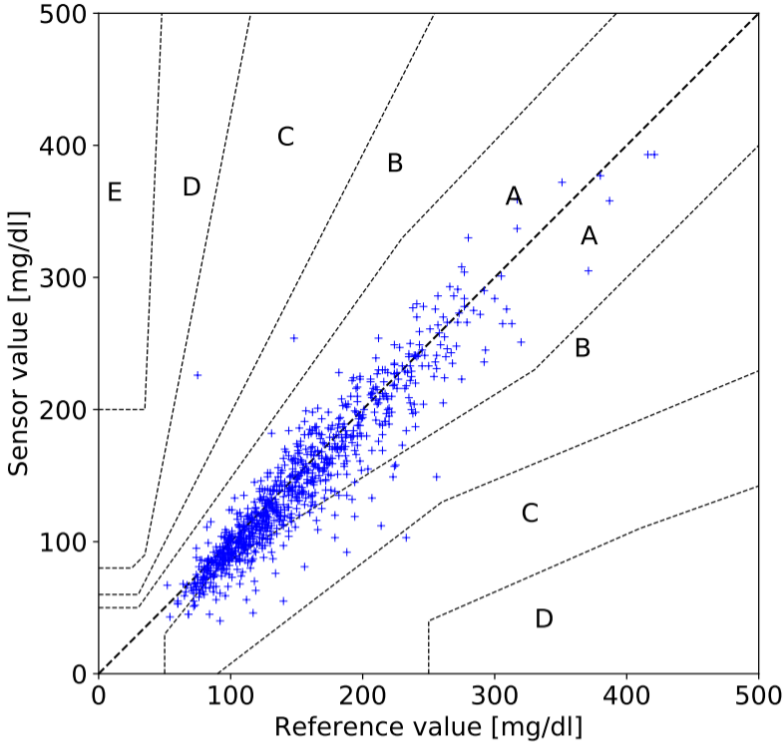


Abb. 6: Parkes-Error-Grid für alle Sensor-Referenzwertepaare.

12 Diskussion

Obwohl die CGM im häuslichen Umfeld in Österreich weit verbreitet ist, ist dies unter stationären Bedingungen noch nicht der Fall. Bislang beruht das Monitoring von Patient*innen mit Diabetes mellitus in stationärer Behandlung auf der Messung des kapillären Blutzuckers, welche das Fingerstechen mit einer Lanzette zur Probengewinnung benötigt. Dies ist vor allem dem Umstand geschuldet, dass die CGM-Systeme seitens der Hersteller nicht für den stationären Bereich zugelassen sind. Häufig führt dies zu Diskussionen und Unverständnis der betroffenen Patient*innen, da sie auf den Komfort der CGM-Messung im Krankenhaus nicht verzichten möchten.

Das Ziel dieser Studie war es zu eruieren, ob CGM-Systeme dazu geeignet sind, Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 unter bestehender Basis-Bolus-Insulintherapie mittels CGM adäquat zu überwachen und eine gute, sichere Diabeteseinstellung und Behandlung im Rahmen des stationären Aufenthaltes zu gewährleisten. Wichtig zur Beurteilung des adäquaten Monitorings sind die in dieser Arbeit besprochenen Genauigkeitsparameter ISO-Kriterien, MARD und Error Grid Analysen, die im Rahmen der durchgeführten Studie evaluiert wurden. Für unsere Studie kann festgehalten werden, dass sie unter Routinebedingungen an einer internistischen Normalstation durchgeführt wurde, somit also keine Verfälschungen auf Grund künstlicher Gegebenheiten zu erwarten sein dürften. Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass die Aufzeichnung der Messdaten jeweils für einen längeren Zeitraum, nämlich die Dauer des stationären Aufenthaltes, stattgefunden hat. Durch die Durchführung von 4 kapillären Referenzmessungen pro Tag sollte ein breites Spektrum an Messwerten zu verschiedenen Tageszeiten gewonnen werden. Dieser Umstand sollte dabei helfen, die Messgenauigkeit unter variabler Glukosekonzentration zu eruieren. Eine Limitation unserer Studie könnte das Fehlen von Referenzmessungen in den Nachtstunden bzw. während des Schlafens sein, wobei diese zusätzliche Belastung den Patient*innen kaum zugemutet werden kann.

Für den getesteten Sensor, also den FreeStyle Libre Pro von Abbott Diabetes Care, kann festgehalten werden, dass die gezeigte Performance vergleichbar mit jener unter Routinebedingungen im normalen Einsatzbereich ist. Die gewonnen Ergebnisse entsprechen weitgehend den Angaben des Herstellers, vor allem was den Error Grid betrifft. Im Rahmen der MARD zeigen sich die Studienergebnisse im Vergleich zu den Herstellerangaben sogar etwas besser (Hersteller: MARD von 12,3%. Studienergebnis: MARD von 8,4%). Auch im

Vergleich mit ähnlich durchgeführten Studien, wie z.B. von Galinda et al [79] aus dem Jahr 2020, zeigt unsere Studie bessere Ergebnisse hinsichtlich der MARD. So zeigte sich für die MARD für alle glykämischen Bereiche bei Galinda et al ein Ergebnis von 14,8%, im hypoglykämischen Bereich lag sie sogar bei 28%. Eine Studie mit geringerer Teilnehmerzahl von Sato et al [80] aus dem Jahr 2019 zeigt für den gleichen Sensor eine Gesamt-MARD von 8,2%, ist also unseren Ergebnissen sehr ähnlich. Anzumerken ist, dass die Messgenauigkeit im hypoglykämischen Bereich etwas geringer ausfällt als im eu- und hyperglykämischen Bereich. Dies könnte ein wichtiger Punkt sein, der beim tatsächlichen Einsatz beachtet werden sollte. Hoffentlich können zukünftige Sensorgenerationen das Problem der Messungenauigkeit im kritischen Bereich der Hypoglykämie besser beherrschen. Da es sich beim LibreFreestyle Pro um ein retrospektives Messsystem handelt, kann hier noch keine Aussage über den Einsatz im Rahmen von prospektiven Messungen und der aktiven Insulintherapie-Steuerung getätigt werden. Die Performance im Bereich dieser Einsatzfelder müsste im Rahmen weiterer Studien evaluiert werden. Ausgehend von den bisher gewonnenen Erkenntnissen kann aber hypothetisiert werden, dass CGM-Systeme zukünftig wichtige Werkzeuge im Rahmen des Glukosemonitorings und der Diabetestherapie von stationär aufgenommen Patient*innen darstellen könnten. Der Einsatz dieser Messsysteme hätte einige Vorteile aufzuweisen; so ergäbe sich für das Pflegepersonal ein geringerer Arbeitsaufwand, da kapilläre BZ-Messungen wegfallen könnten. Auch die Patient*innen würden direkt davon profitieren, wenn das als unangenehm betrachtete Fingerstechen seltener werden würde. Der Glukoseverlauf zwischen den einzelnen BZ-Messungen könnte gut nachverfolgt werden und bei prospektiven Systemen könnte die Warn- bzw. Alarmfunktion vor Auftreten einer Hypo- oder Hyperglykämie wertvolle Dienste leisten und ein früheres therapeutisches Eingreifen ermöglichen. Zukünftig könnte auch eine Fernüberwachung der gemessenen Glukosewerte mittels Telemetrie möglich sein. Diese Möglichkeit wird in laufenden Studien evaluiert.

Um einen möglichen zukünftigen routinemäßigen Einsatz von CGM-Systemen im Krankenhaus zu ermöglichen, ist als nächster Schritt die Testung im prospektiven Einsatz notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes Mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 01. Mai 2020]; 131:6-15. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1450-4>
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019 [Internet]. 2019 Dec [zitiert am 01. Mai 2020]; 127 (S01):1-7. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1018-9078>
3. Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Herausgeber. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Auflage. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2011.
4. Diabetes Mellitus [Internet]. [zitiert am 01. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Diabetes_mellitus&oldid=199333224
5. Diabetes History – Defeat Diabetes Foundation [Internet]. [zitiert am 01. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://defeatdiabetes.org/diabetes-history/>
6. History of Diabetes [Internet]. [zitiert am 1. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=History_of_diabetes&oldid=951522089
7. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Österreichischer Diabetesbericht 2017 [Internet]. 2017 Dec [zitiert am 03. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://jasmin.goeg.at/327/1/diabetesbericht2017.pdf>
8. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Herausgeber. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: ELSEVIER Verlag; 2018. p. 732-72
9. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2017 Dec 8 [zitiert am 03. Mai 2020]; 14:88-98. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
10. Silbernagl S, Lang F, Herausgeber. Taschenatlas Pathophysiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 324-31
11. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin. Verlagsort Köln; 2019. p. 722-50
12. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 Diabetes. Lancet [Internet]. 2017 Feb 21 [zitiert am 13. Mai 2020]; 389:2239-51. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)
13. Hyperosmolar Hyperglycemic State [Internet]. [zitiert am 13. Mai 2020 May]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1914705-overview#a1>
14. Fasting Plasma Glucose Test [Internet]. [zitiert am 19. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes.co.uk/fasting-plasma-glucose-test.html>

15. Oral Glucose Tolerance Test [Internet]. [zitiert am 19. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes.co.uk/oral-glucose-tolerance-test.html>
16. Horn F, Herausgeber. Biochemie des Menschen. 7., korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018
17. World Health Organisation. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus [Internet]. [zitiert am 19. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf
18. Toplak H, Leitner D R, Harreiter J, Hoppichler F, Wascher T C, Schindler K, et al. „Diabetes“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 22. Mai 2020]; 131:71-6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1418-9>
19. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, Fasching P, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 22. Mai 2020]; 131:27-38. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1471-z>
20. Francesconi C, Niebauer J, Haber P, Weitgasser R, Lackinger C. Lebensstil: körperliche Aktivität und Training in der Prävention und Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 22. Mai 2020]; 131:61-6. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1457-x>
21. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes care 2020 Jan 1; 43: 98-110. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>
22. Lechleitner M, Clodi M, Abrahamian H, Brath H, Brix J, Drexel H, et al. Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes Mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 31. Mai 2020]; 131:39-46. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1492-7>
23. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019.
24. Spinas AG, Fischli S. Endokrinologie und Stoffwechsel. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2011.
25. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin. Proc [Internet]. 2016 Sep [zitiert am 02. Juni 2020]; 91:1231-55. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.010>
26. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, et al. Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes Mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 02. Juni 2020]; 131:77-84. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1493-6>

27. Tourkmani AM, Alharbi TJ, Bin Rsheed AM, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, et al. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2018 Sep [zitiert am 05. Juni 2020]; 12(5):791-94. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.004>
28. Hypoglycemia (low blood sugar) [Internet]. [zitiert am 05. Juni 2020]; Verfügbar unter: <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>
29. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes : Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2018 Jun 21 [zitiert am 05. Juni 2020]; 18(8):53. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0>.
30. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab* [Internet]. 2013 Oct [zitiert am 07. Juni 2020]; 39(5):445-53. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.05.006>
31. Sürücü HA, Arslan HO. Lipohypertrophy in Individuals with Type 2 Diabetes : Prevalence and Risk Factors. *J Caring Sci* [Internet]. 2018 Jun 1 [zitiert am 07. Juni 2020]; 7(2):67-74. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.15171/jcs.2018.011>
32. Mader JK, Brix J, Aberer F, Vonbank A, Resl M, Pieber TR, et al. Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 02. Juli 2020]; 131:200-11. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1447-z>
33. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes -2020. *Diabetes Care* 2020 [Internet]. 2020 Jan [zitiert am 02. Juli 2020]; 43(1):193-202. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dc20-S015>
34. Große Apparate und kleine Hightech-Wunder: Die Geschichte des Blutzuckermessens – eine kleine Zeitreise [Internet]. [zitiert am 08. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mein-buntes-leben.de/artikel/40-jahre-roche-blutzuckermessen>
35. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes care* 2004 [Internet]. 2004 Jul [zitiert am 08. Juli 2020]; 27(7):1761-73. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1761>
36. Glucose in Urine Test [Internet]. [zitiert am 08. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://medlineplus.gov/lab-tests/glucose-in-urine-test/>
37. Einführung in die Kinetik V (Kinetische Analyse und Experimente) – Enzymtest: Urin-Teststreifen [Internet]. [zitiert am 08. Juli 2020]. Verfügbar unter: [http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/pc/gkm1_kin_anal.vlu/Page/vsc/de/ch/4/pc/kinetik/enzyme/enzymtest.vscml.html#:~:text=Der%20Glucose%2DTeststreifen%20enth%C3%A4lt%20zwei,\(Fehling%27sche%20L%C3%B6sung\).](http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/pc/gkm1_kin_anal.vlu/Page/vsc/de/ch/4/pc/kinetik/enzyme/enzymtest.vscml.html#:~:text=Der%20Glucose%2DTeststreifen%20enth%C3%A4lt%20zwei,(Fehling%27sche%20L%C3%B6sung).)
38. Glucose-Bestimmung [Internet]. [zitiert am 08. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nugi-zentrum.de/misc/nugi/experimente/biochemie/glucose-bestimmung/zusatzinfo/>

39. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2009 Jul [zitiert am 08. Juli 2020]; 3(4):971-80. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2769957/>
40. Richter RHH. Über Dextrostix[®], einen Papierstreifen-Test zur semiquantitativen Blutzuckerbestimmung. *Gynaecologia* [Internet]. 1966 [zitiert am 08. Juli 2020]; 161:121-24. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/PDF/303153>
41. Ames Reflectance Meter [Internet]. [zitiert am 08. Juli 2020]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/wiki/Ames_Reflectance_Meter
42. Wöhlke S, Palm A (Hrsg). *Mensch-Technik-Interaktion in medikalisierten Alltagen*. 2018. Göttinger Studien zur Kulturanthropologie / Europäischen Ethnologie; 4:129-43. Verfügbar unter: https://www.univerlag.uni-goettingen.de/bitstream/handle/3/isbn-978-3-86395-358-4/KAEE4_woehlke.pdf?sequence=1&
43. Neikes B. Blutzuckermessung gestern und heute. *Der niedergelassene Arzt* 2009 [Internet]. 2009 Okt [zitiert am 25. Juli 2020]; 52-54. Verfügbar unter: <https://www.yumpu.com/de/document/read/7430185/blutzuckermessung-gestern-und-heute-diabetes-info-server>
44. Die unterschiedlichen Funktionsweisen von Blutzuckermessgeräten erklärt & moderne Alternativen [Internet]. [zitiert am 25. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.meduni.com/die-unterschiedlichen-funktionsweisen-von-blutzuckermessgeraeten-erklart-moderne-alternativen/>
45. Blutzucker-Selbstkontrolle [Internet]. [zitiert am 25. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes-news.de/wissen/selbstkontrolle-2/blutzucker-selbstkontrolle-2>
46. Vashist SK, Zheng D, Al-Rubeaan K, Luong JHT, Sheu FS. Technology behind commercial devices for blood glucose monitoring in diabetes management: A review. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2011 Oct [zitiert am 25. Juli 2020]; 703:124-36. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.07.024>
47. Wascher TC, Stechemesser L, Harreiter J. Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2019 Apr 12 [zitiert am 07. August 2020]; 131:115-18. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1436-7>
48. Haak T. Blutzuckerselbstkontrollen – Gestern, heute und in der Zukunft. *Der Allgemeinarzt* [Internet]. 2013 May [zitiert am 07. August 2020]; 9:44-48. Verfügbar unter: <https://www.allgemeinarzt-online.de/a/gestern-heute-und-in-der-zukunft-1576279#:~:text=Die%20Blutzuckerselbstkontrolle%20stellt%20nur%20eine,Patiente n%20mit%20allen%20Unge nauigkeiten%20extrapoliert.>
49. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* [Internet]. 2012 Mar 6 [zitiert am 07. August 2020]; 69(2):83-93. Verfügbar unter: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.2196&rep=rep1&type=pdf>

50. Garg SK. The future of Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2016 Feb 1 [zitiert am 09. August 2020]; 18(2):2. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0421>
51. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2019 Aug [zitiert am 09. August 2020]; 43(4):383-97. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>
52. Vashist SK. Continuous Glucose Monitoring Systems: A Review. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2013 Oct 29 [zitiert am 21. August 2020]; 3(4):385-412. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/diagnostics3040385>
53. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jun 8 [zitiert am 21. August 2020]; 42(8):1593-1603. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
54. Diabetes Wissen: 5 Dinge, die Du über Time in Range wissen solltest [Internet]. [zitiert am 21. August 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mysugr.com/de/blog/5-dinge-die-du-ueber-time-range-wissen-solltest/>
55. Beck R, Bergenstal R, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Mar [zitiert am 21. August 2020]; 42(3):400-05. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
56. Chen C, Zhao XL, Li ZH, Zhu ZG, Quian SH, Flewitt AJ. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2017 Jan [zitiert am 25. August 2020]; 17(1):182. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.3390/s17010182>
57. Ricci F, Moscone D, Palleschi G. Ex vivo Continuous Glucose Monitoring With Microdialysis Technique: The Example of GlucoDay. *IEEE Sensors Journal* [Internet]. 2008 Feb [zitiert am 04. Oktober 2020]; 8(1):63-70. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/3431244_Ex_Vivo_Continuous_Glucose_Monitoring_With_Microdialysis_Technique_The_Example_of_GlucoDay
58. GlucoDay S by A. Menarini Diagnostics [Internet]. [zitiert am 04. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/amenarini-diagnostics/>
59. Valgimigli F, Lucarelli F, Scuffi C, Morandi S, Sposato I. Evaluating the Clinical Accuracy of GlucoMen®Day: A Novel Microdialysis-based Continuous Glucose Monitor. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2010 Sep [zitiert am 04. Oktober 2020]; 4(5):1182-92. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/193229681000400517>
60. Sinha M, McKeon KM, Parker S, Goergen LG, Zheng H, El-Khatib F, Russell SJ. A Comparison of Time Delay in Three Continuous Glucose Monitors for Adolescents and Adults. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2017 Nov [zitiert am 24. Oktober 2020]; 11(6):1132-37. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1932296817704443>

61. CGM – Kontinuierliche Glukosemessung [Internet]. [zitiert am 24. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabetes.or.at/aktivitaeten/info-insulinpumpe/cgm/>
62. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Mader J, Stadler M, et al. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes Mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2019 Apr [zitiert am 03. November 2020];131(Suppl 1):119-23. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1465-x>
63. Basiswissen CGM, rtCGM, FGM [Internet]. [zitiert am 03. November 2020]. Verfügbar unter: https://www.feelfree-welt.de/pumpen-therapie/newsdetails/basiswissen_cgm_rtcgm_fgm
64. Kontinuierliche Gewebezuckermessung [Internet]. [zitiert am 03. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.diabinfo.de/leben/behandlung/kontinuierliche-gewebezuckermessung.html>
65. FreeStyle Libre System [Internet]. [zitiert am 03. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.freestyle.abbott/at/de/produkte/freestyle-libre.html>
66. FreeStyle Libre 2 System [Internet] [zitiert am 03. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.freestyle.abbott/at/de/produkte/freestyle-libre.html>
67. Diabetes iPro2 – Informationen für Fachkreise [Internet]. [zitiert am 07. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/de-de/fachkreise/diabetes/produkte/cgm/ipro2.html>
68. Guardian Connect – einfach schneller. Dem Diabetes einen Schritt voraus [Internet]. [zitiert am 07. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic.com/de-de/diabetes/home/produkte/kontinuierliche-glukosemessung/guardian-connect.html>
69. Minimed™ 640G Insulinpumpe [Internet]. [zitiert am 07. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.medtronic-diabetes.at/insulinpumpentherapie/minimed-640g-system>
70. Das neue Dexcom G6 [Internet]. [zitiert am 11. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dexcom.com/de-AT/dexcom-g6-cgm-system>
71. FreeStyle Libre Pro for healthcare professionals [Internet]. [zitiert am 11. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.freestyle.abbott/in-en/products/freestyle-libre-pro.html>
72. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. Endocr Pract [Internet]. 2016 Feb [zitiert am 29. November 2020];22(2):231–61. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.4158/EP151124.CS>
73. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. J Diabetes Sci Technol [Internet]. 2019 May [zitiert am 29. November 2020]; 13(3):575-83. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1932296818812062>

74. Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, del Re L. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2017 Jan [zitiert am 29. November 2020]; 11(1):59-67. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1177/1932296816662047>
75. Das Eversense XL CGM System für die kontinuierliche Glukosemessung (CGM) [Internet]. [zitiert am 09. März 2021]. Verfügbar unter: https://www.accu-chek.at/at/microsites/eversense_cgm/index.html
76. Parkes Error Grid for Type 1 Diabetes [Internet]. [Abbildung zitiert am 09. März 2021]. Verfügbar unter: http://www.diabeticnerd.com/img_library/Parkes-Error-Grid-A.gif
77. A page from the papyrus Ebers, written circa 1500 B.C. [Internet]. [Abbildung zitiert am 09. März 2021]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A_page_from_the_Ebers_Papyrus,_written_circa_1500_B.C._Wellcome_M0008455.jpg
78. Ratner RE. Hypoglycemia: New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018 Jun [zitiert am 20. März 2021]; 20 S2. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0113>
79. Galindo RJ, Migdal AL, Davis GM, Urrutia MA, Albury B, Zambrano C, et al. Comparison of the FreeStyle Libre Pro Flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) System and Point-of-Care Capillary Glucose Testing in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal-Bolus Insulin Regimen. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Nov [zitiert am 20. März 2021]; 43:2730-35. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.2337/dc19-2073>
80. Sato T, Oshima H, Nakata K, Kimura Y, Yano T, Furuhashi M, et al. Accuracy of flash glucose monitoring in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2019 May [zitiert am 20. März 2021]; 10(3):846-50. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1111/jdi.12954>
81. NovoMix, INN-insul aspart. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Europäische Arzneimittel-Agentur [Internet]. [zitiert am 23. März 2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information_de.pdf