

Diplomarbeit

**Zeitlicher Zusammenhang zwischen GMI und HbA1c
bei Menschen mit Diabetes mellitus im Verlauf der Zeit**

eingereicht von

Sofie Riedl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

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

Research Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Susanne Scheipl

Graz, 13.05.2024

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 13.05.2024

Sofie Riedl eh.

Zusammenfassung

Einleitung

Der HbA1c-Wert ist der internationale Goldstandard zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle bei Diabetes mellitus. Die Entwicklung von CGM-Systemen ermöglicht eine spezifischere Beurteilung des Glukosestoffwechsels durch CGM-Metriken wie dem Glukose Management Indikator (GMI). Durch die zunehmende Verwendung von CGM-Systemen werden CGM-basierte Metriken immer mehr als Ergänzung aber auch als Ersatz für den HbA1c verwendet. Bei einigen Menschen mit Diabetes mellitus wurde ein Unterschied zwischen HbA1c und GMI beobachtet. Das Ziel der Datenanalyse war die Untersuchung der Beziehung zwischen HbA1c und GMI im Laufe der Zeit bei Menschen mit Diabetes mellitus, die routinemäßig CGM verwenden und für die anschließende HbA1c-Daten verfügbar waren.

Material und Methoden

Die Registrierungsdaten von 113 Menschen mit Diabetes mellitus, davon 84 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 29 mit Diabetes mellitus Typ 2, die den Abbott Freestyle Libre 1 verwendeten und mindestens 4 HbA1c-Messungen hatten, wurden in die Analyse einbezogen. Zu den Messzeitpunkten Baseline (BL), Follow-up nach BL (FU2, FU3) und zur letzten verfügbaren Messung (LT) wurde für jede Person der HbA1c-Wert bestimmt und die CGM-Daten der letzten 14 Tagen ausgewertet. CGM-Daten wurden nur verwendet, wenn >70% der Daten während des Beobachtungszeitraums verfügbar waren. Die Anzahl der verfügbaren GMI/HbA1c-Datensätze lag in der untersuchten Population zwischen 4 und 12. Der Unterschied zwischen HbA1c und GMI im Laufe der Zeit wurde bewertet und als Delta GMI-HbA1c angegeben. Ein absolutes Delta >0,5% zwischen HbA1c und GMI wurde als relevante Abweichung betrachtet.

Ergebnisse

30,1% der Stichprobe wiesen eine stabile Beziehung im Laufe der Zeit zwischen GMI und HbA1c vor. Beim Vergleich der Verläufe zwischen den 3 Baseline-Gruppen hatte die Baseline Gruppe BL= den größten Anteil an stabilen Beziehungen zwischen GMI und HbA1c. 8,8% wechselte nach BL zu einer stabilen Korrespondenz. 12,4% zeigten nach BL nie wieder eine stabile Beziehung. Die Pearson-Gesamtkorrelation wurde für BL, FU2, FU3 und LT berechnet und ergab eine mittelstarke positive Korrelation.

Diskussion

Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigen, dass die Beziehung zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit stabil bleiben kann, jedoch zwischen Individuen und Ausgangsgruppen variiert. Die Stabilität der Beziehung zwischen HbA1c und GMI legt nahe, dass der GMI eine zuverlässige Alternative zur herkömmlichen HbA1c-Messung darstellen kann. Weitere Forschung ist nötig, um den Effekt verschiedener Sensortypen und Sensormarken an einer größeren Studienpopulation beurteilen zu können.

Abstract

Introduction

The HbA1c value is an international gold standard for assessing glycemic control in diabetes. The development of CGM (Continuous Glucose Monitoring) systems enables a more specific assessment of glucose metabolism through CGM metrics such as the Glucose Management Indicator (GMI). With the increasing use of CGM, CGM based metrics are increasingly used as both a complement and a substitute for HbA1c. In some people with diabetes, a difference between HbA1c and GMI has been observed. The aim of the data analysis was to examine the relationship between HbA1c and GMI over time in people living with diabetes who routinely use CGM and for whom subsequent HbA1c data were available.

Material and Methods

Registration data from 113 people living with diabetes including 84 with type 1 diabetes and 29 with type 2 diabetes who used the Abbott Freestyle Libre 1 and had at least 4 HbA1c measurements were included in the analysis. At the time points baseline (BL), follow-up after BL (FU2, FU3) and the last available measurement (LT) the HbA1c value was determined for each person and CGM data from the last 14 days were evaluated. CGM data were only used if > 70% of the data were available during observation period. The number of available GMI/HbA1c datasets in the study population ranged from 4 to 12. The difference between HbA1c and GMI over time was evaluated and reported as delta GMI-HbA1c. An absolute delta of >0,5% between HbA1c and GMI was considered a relevant deviation.

Results

30.1% of the sample showed a stable relationship over time between GMI and HbA1c. When comparing the trajectories between the 3 baseline groups, baseline group BL= had the highest proportion of stable relationships between GMI and HbA1c. 8.8% shifted to a stable correspondence after BL. 12.4% never showed a stable relationship again after BL. The Pearson total correlation was calculated for BL, FU2, FU3, and LT, showing a moderate positive correlation.

Discussion

The results of the data analysis indicate that the relationship between GMI and HbA1c can remain stable over time but varies between individuals and baseline groups. The stability of the relationship between HbA1c and GMI suggests that GMI could be a reliable alternative

to conventional HbA1c measurement. Further research is needed to assess the effect of different sensor types and brands on a larger sample population.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract	5
Abkürzungen	9
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
Einleitung	13
Definition	13
Insulin	13
Klassifikation	13
1. Diabetes mellitus Typ 1	14
2. Diabetes mellitus Typ 2	14
3. Gestationsdiabetes	15
4. Weitere spezifische Diabetesformen	15
Prävalenz	15
Diabetesassoziierte Folgekomplikationen	16
1. HbA1c	19
2. Time in Range	21
4. Glukose Management Indikator	21
5. Ambulantes Glukoseprofil	23
Glukosemessmethoden	24
1. Glukosebestimmung im Harn	24
2. Blutglukoseselbstmessung (BGSM)	24
3. Kontinuierliche Glukosemessung	26
Aktuelle CGM-Systeme	28
Klassifikation	29
1. Real-Time-CGM-Systeme	29
2. Intermittent-scanning-CGM	31
3. Verblindete retrospektive Analyse	31
Messmethoden	32
Indikation für CGM-Systeme	33
Beurteilung der Messgenauigkeit	34
1. Internationale Leistungsnorm (ISO-Norm)	34
3. Systematische Fehler	35
4. Arithmetische Deviation und Absolute Deviation	35
5. Absolute relative Differenz (ARD)	36
6. Mittlere Absolute Relative Differenz (MARD)	36
7. Mediane Absolute Relative Differenz (MedARD)	36
8. Genauigkeit der Absoluten Relativen Abweichung (PARD)	37
Unerwünschte Wirkungen von CGM-Systemen	37
Material und Methoden	38
<i>Studiendesign</i>	38
<i>Studienablauf</i>	38
<i>Erhobene Parameter</i>	39
<i>Studienpopulation</i>	39
<i>Studienmaterial</i>	39

<i>Datenerhebung</i>	40
<i>Datenanalyse</i>	40
Ergebnisse	41
Diskussion	45
Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen

AGP	Ambulantes Glukoseprofil
AID-System	automatisiertes Insulinabgabesystem
ARD	Absolute relative Differenz
BGSM	Blutglukoseselbstmessung
CGM	Continuous glucose monitoring
CSII	Insulinpumpentherapie
DM	Diabetes mellitus
eHbA1c	geschätzter HbA1c-Wert
FDA	Food and Drug Administration
GMI	Glukose Management Indikator
GV	glykämischen Variabilität
HbA1c	Glykohämoglobin Typ A1c
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
iCGM	Integriertes CGM
ICT	intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IDR	Interdezil-Bereich
isGCM	Intermittent-scanning-CGM-System
ISO	Internationalen Organisation für Normung
IQR	Interquartil-Bereich
KHK	koronare Herzkrankheit
LADA	late onset autoimmune diabetes in adults
MARD	Mittlere Absolute Relative Differenz
MedARD	Mediane Absolute Relative Differenz
MODY	maturity onset diabetes of the young
MRI	MARD-Reliabilitätsindex
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PARD	Genauigkeit der Absoluten Relativen Abweichung
pAVK	peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
rtCGM	Real-Time-CGM-Systeme
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose

TIR	Time in Range
-----	---------------

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschiedene Glukoseverläufe bei einem HbA1c von 7% (58mmol/mol), modifiziert nach (10).....	20
Abbildung 2: Ambulantes Glukoseprofil mit Medianwert, IQR und IDR modifiziert nach (18).....	24
Abbildung 3: Korrelation zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit.....	42
Abbildung 4: Pearson Korrelationskoeffizienten bei FU2, FU3 und LT	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterscheidung Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, modifiziert nach (2)	14
Tabelle 2: Prävalenz diabetesassoziierter Folgeerkrankungen, modifiziert nach (6).....	17
Tabelle 3: Sensoren von verschiedenen Sensormarken, modifiziert nach (11)	27
Tabelle 4: Baseline-Merkmale	39
Tabelle 5: Baseline-Gruppen.....	41
Tabelle 6: Relativer und Absoluter Anteil an stabilen Beziehungen.....	41

Einleitung

Diabetes mellitus

Definition

Diabetes mellitus (DM) ist eine komplexe Stoffwechselerkrankung, die in erster Linie den Glukosestoffwechsel betrifft. Dabei kommt es häufig zu einer Dysfunktion der Insulinsekretion, oft in Verbindung mit einer verminderten Insulinwirkung, auch Insulinresistenz genannt. Als Folge führt dies zu einem chronischen Anstieg des Glucosespiegels in Blut und Harn, was als Hyperglykämie bezeichnet wird.(1)

Insulin

Insulin, von den Betazellen des Pankreas produziert, nimmt eine Schlüsselrolle im Krankheitsbild des Diabetes mellitus ein. Es fungiert nicht nur als das einzige blutzuckersenkende Hormon, sondern stellt auch Energiereserven zur Verfügung und fördert das Wachstum. In seiner anabolen Wirkung beeinflusst Insulin somit verschiedene physiologische Prozesse maßgeblich.(1)

Es senkt den Blutglukosespiegel über mehrere Mechanismen:

- Stimulation der Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelzellen
- Stimulation der Glykolyse in Leber und Skelettmuskulatur
- Stimulation der Glykogensynthese in Leber und Skelettmuskulatur
- Hemmung der Glykogenolyse in Leber und Skelettmuskulatur
- Hemmung der Glukoneogenese der Leber(1)

Insulin spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Glukosestoffwechsels, indem es die Verwertung von Glukose erhöht und die Glukoseproduktion verringert. Darüber hinaus unterstützt Insulin auch die Synthese von Proteinen und Lipiden, während es gleichzeitig die Lipolyse hemmt. Zusätzlich dazu fördert Insulin durch die Stimulation der Natrium- Kalium-ATPase die intrazelluläre Aufnahme von Kalium, was weitere wichtige Funktionen in der Zellphysiologie beeinflusst.(1)

Klassifikation

1. Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1 tritt typischerweise während der Kindheit oder Adoleszenz auf, kann jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten. Etwa ein Drittel der Erstdiagnosen erfolgen nach dem 30. Lebensjahr. In solchen Fällen spricht man von einem „Late-Onset Autoimmune Diabetes in Adults“ (LADA), der dem Typ-1-Diabetes zugeordnet wird. Häufig liegt eine Humanes-Leukozyten-Antigen-Assoziation (HLA-Assoziation) vor. Bei Diabetes mellitus Typ 1 kommt es durch eine autoimmunologische Zerstörung der Betazellen zu einem absoluten Insulinmangel und infolgedessen zu einer Hyperglykämie.(2)

2. Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 stellt mehr als 90% aller Diabetesdiagnosen dar (siehe Tabelle 1). Er wird mit einem ungesunden Lebensstil in Verbindung gebracht, der wenig körperliche Bewegung, Übergewicht und eine ungesunde Ernährung umfasst, was wiederum zum metabolischen Syndrom. Hauptursächlich liegt eine Insulinresistenz vor, begleitet von einer gleichzeitigen Erschöpfung der Betazellen, was zu einer reduzierten Insulinsekretion und einem relativen Insulinmangel führt. (2)

Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2	
Selten	Häufig	Häufigkeit
<40 a	>40a	Manifestationsalter
Meist Normalgewicht	Meist Adipositas (Metabolisches Syndrom)	Körpergewicht
Häufig	Selten	Symptome
Selten	Häufig	Familiäre Häufung
Ausgeprägt (oft Erstmanifestation)	Fehlend/ Gering ausgeprägt	Diabetische Ketoazidose
-	Normal/erhöht	Plasma-C-Peptid
+	-	HLA-Assoziation
95% +	-	Diabetes-assoziierte- Antikörper
Lebenslang erforderlich ab Erstdiagnose	Variabel, oft erst nach langem Krankheitsverlauf	Insulintherapie

Tabelle 1: Unterscheidung Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, modifiziert nach (2)

3. Gestationsdiabetes

Unter einem Gestationsdiabetes versteht man eine Glukosetoleranzstörung, welche bei bisher stoffwechselgesunden Frauen erstmals während der Schwangerschaft auftritt. In der zweiten Schwangerschaftshälfte kommt es bei Frauen zu einer physiologischen Insulinresistenz. Wenn diese ähnlich wie bei Diabetes mellitus Typ 2 mit einer eingeschränkten Insulinsekretion einhergeht, führt dies zu Hyperglykämie während der Schwangerschaft. Es kann bereits präkonzeptionell eine verminderte Insulinsensitivität vorliegen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gestationsdiabetes sind mütterliche Adipositas, familiäre Diabeteserkrankungen, ethnische Herkunft (insbesondere aus Indien, Pakistan, Bangladesch und diverse Länder in Afrika), das Alter der Mutter und vorangegangene Schwangerschaften mit Gestationsdiabetes. Die Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt bei 17%. Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein erhöhtes Risiko nach der Geburt einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, Darüber hinaus steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, das metabolische Syndrom und postpartale Depressionen signifikant an. (3)

4. Weitere spezifische Diabetesformen

Darunter versteht man verschiedene Störungen des Glukosestoffwechsels, die durch verschiedene Faktoren wie endokrine, iatrogene oder genetische Ursachen ausgelöst werden können. Endokrine Erkrankungen, die zu Diabetes mellitus führen können, umfassen das Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Akromegalie oder Phäochromozytom. Iatrogen kann Diabetes mellitus durch die kontinuierliche Verabreichung von Glukokortikoiden, Immunsuppressiva, Antihypertensiva (Betablocker) und Lipidsenker ausgelöst werden. Bei genetischer Disposition kann ein „Maturity Onset Diabetes of the Young“ (MODY) auftreten. Zudem können sowohl exokrine, endokrine, inflammatorische, als auch maligne Erkrankungen des Pankreas einen pankreopriven Diabetes auslösen.(2)

Prävalenz

Weltweit sind 537 Millionen Menschen von Diabetes mellitus betroffen, was unterstreicht, dass es sich dabei um ein globales Gesundheitsproblem handelt. In Europa zeigt sich, dass jede 11. Person an Diabetes mellitus leidet. In Österreich leben derzeit 447.000 Menschen

mit Diabetes mellitus (Tendenz steigend). Ein Viertel der Betroffenen lebt ohne das Wissen, dass sie an Diabetes mellitus erkrankt sind. Die Inzidenz beträgt 510.000 Fälle pro Jahr. Der Type 1 Diabetes Index zeigt, dass im Jahr 2020 weltweit 8,7 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 leben. Diese Zahl wird sich laut Prognosen bis 2040 auf 17,4 Millionen verdoppeln, Statistische Auswertungen des Type 1 Diabetes Index haben ergeben, dass Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 in Österreich im Durchschnitt 20 gesunde Lebensjahre verlieren. Die weltweite Mortalität durch Komplikationen und Spätfolgen von Diabetes mellitus im Jahr 2021 betraf 6,7 Millionen Menschen. Die Lebenserwartung von Menschen mit Diabetes Typ 1 beträgt in Industrieländern 75 Jahre, während sie in Entwicklungsländern lediglich 23 Jahre beträgt. (4-6)

Akute Komplikationen

Bei einem absoluten Insulinmangel entsteht eine katabole Stoffwechsellaage. Die erhöhte Lipolyse und Proteolyse führen zu Gewichtsverlust, Muskelabbau und Muskelschwäche. Das führt in weiterer Folge zu einer Leistungsminderung und Fatigue. Die dabei freigesetzten freien Fettsäuren gelangen in den Blutkreislauf und werden dort vermehrt zu Ketonkörpern umgewandelt. Der Überschuss an Ketonkörpern kann zu einer Ketoazidose und in weiterer Folge zu einem lebensbedrohlichen ketoazidotischen Koma führen. Die Hyperglykämie verursacht eine Hyperosmolarität, wodurch als Kompensation dem Gewebe Flüssigkeit entzogen wird und es zu einer Dehydratation und dadurch zu einer Hypovolämie kommt. Verstärkt wird die Hypovolämie durch osmotische Diurese, wodurch der Körper vermehrt Flüssigkeit über die Nieren ausscheidet, was sich durch Polyurie, Glukosurie und Nykturie äußert. Patient*innen verspüren zusätzlich aufgrund der Glukosurie und Dehydratation ein verstärktes Durstgefühl (Polydipsie).(1)

Diabetesassoziierte Folgekomplikationen

Diabetes mellitus kann über die Jahre hinweg zu schwerwiegenden und irreversiblen Folgeschäden führen, was die Lebenserwartung durch das Auftreten schwerwiegender Komplikationen bis zu 20 Jahre verkürzen kann. Die Entwicklung diabetesassoziiierter Komplikationen kann durch einen gesunden Lebensstil beeinflusst werden. Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und eine instabile glykämische Stoffwechsellaage erhöhen das Risiko diabetesbedingter Folgeerkrankungen. Einige Einflussfaktoren wie Lebensalter, Diabetesdauer und genetische

Prädisposition sind jedoch nicht beeinflussbar. Die bei Diabetes mellitus auftretende chronische Hyperglykämie belastet insbesondere das Gefäßsystem und die Nervenbahnen. Dies führt zur Verdickung der Basalmembran der Blutgefäße und zur Entwicklung von Mikro- und Makroangiopathien. Mikroangiopathien können zu diabetischer Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie und diabetischen Fußsyndrom führen, was wiederum zu terminaler Niereninsuffizienz, Erblindung und Amputation führen kann. (Siehe Tabelle 2) Durch Makroangiopathien steigt das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK), peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) und eines Insults.(2, 6-8)

Folgekomplikation	Prävalenz bei Diabetes Mellitus Typ 1
Diabetische Nephropathie	18 %
Diabetische Retinopathie	23 %
Diabetischen Neuropathie	29 %
Dialysepflichtigkeit	1,13 %
Erblindung	0,64 %
Amputation	0,81 %

Tabelle 2: Prävalenz diabetesassoziierter Folgeerkrankungen, modifiziert nach (6)

Menschen mit Diabetes mellitus tragen nicht nur ein erhöhtes kardiovaskulären Risiko, sondern sind auch vermehrt von psychischen Erkrankungen betroffen. Dazu zählen Unipolare Störungen wie Depressionen, Bipolare Störungen, Essstörungen, Angststörungen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenie, Demenz und das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom. Etwa 20-40% der Personen mit Diabetes mellitus leiden unter sogenanntem „Diabetes Distress“, was eine psychischen Belastungs- und Überforderungssituation aufgrund der Krankheit und den täglichen Herausforderungen. Im Zusammenhang mit Diabetes mellitus beschreibt. Psychische Erkrankungen können wiederum das Diabetesmanagement erschweren und in weiterer Folge zu mikro- und makroangiopathischen Komplikationen führen.(2, 6)

Diagnostik

Diabetes mellitus führt durch die eingeschränkte Sekretion und Wirkung von Insulin zu einer Hyperglykämie. Um diese nachzuweisen, stehen folgende Messungen und Tests zur Verfügung:

- Bestimmung der Nüchtern glukose (venös)
- Bestimmung der Gelegenheitsglukose (venös/kapillär)
- Durchführung des oralen Glukosetoleranztests (oGTT)
- Messung des Glykohämoglobin Typ A1c (HbA1c-Wert)(2)

Der Normalwert der Blutglukose bei nüchternen Menschen beträgt 100 mg/dl. Bei einem Wert zwischen 100 und 126 mg/dl geht man von einem Prädiabetes aus. Ab einem zweimal gemessenen Messwert von über 126mg/dl liegt ein manifester Diabetes mellitus vor. Überschreitet der Gelegenheitsblutzucker zweimal den Wert von 200 mg/dl geht man ebenfalls von einem manifesten Diabetes mellitus aus. Bei Personen mit klassischen klinischen Symptomen, welche auf einen Diabetes mellitus hinweisen, wie Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie, Müdigkeit oder Leistungsminderung kann auf eine Testwiederholung verzichtet werden.(2)

Für den oGTT müssen die zu untersuchenden Personen im nüchternen Zustand sein. Nüchtern bedeutet in diesem Fall eine 10–16-stündige Nahrungs- und Alkoholkarenz vor der Durchführung des oGTT. Es werden 75g Glukose, gelöst in 250-300 ml Wasser, innerhalb von 5 Minuten zu getrunken. Vor der Einnahme wird der Nüchternblutzucker und 2 Stunden danach der 2-Stunden-Wert bestimmt. Die 2-Stunden-Glukose liegt bei einem physiologischen Glukosestoffwechsel unter 140 mg/dl. Ein Wert zwischen 140 und 200 mg/dl weist auf ein erhöhtes Diabetesrisiko bzw. auf einen Prädiabetes hin. Bei einem manifesten Diabetes mellitus beträgt der 2-Stunden-Wert über 200 mg/dl. Sowie die Messung der Nüchternglukose und der Gelegenheitsglukose sollte auch der oGTT zweimal wiederholt werden, um einen manifesten Diabetes mellitus diagnostizieren zu können.(2)

Eine Bestimmung des HbA1c-Wertes erlaubt eine retrospektive Analyse der Blutglukose der letzten 3 Monate. Liegt er im Bereich von 5,7-6,5% (39-48 mmol/mol) weist es auf ein erhöhtes Diabetesrisiko hin. In diesem Fall wird eine weitere Abklärung mittels oGTT empfohlen. Höhere HbA1c-Werte stehen für einen Diabetes mellitus. Eine Wiederholung des Testes wird bei Menschen ohne klassische klinische Symptomatik empfohlen. (2)

Zusammenfassend sprechen folgende Werte für einen Diabetes mellitus:

- Nüchternglukose >126 mg/dl an 2 Tagen oder begleitet von klassischer Symptomatik

- Gelegenheitsglukose >200 mg/dl an 2 Tagen oder begleitet von klassischer Symptomatik
- 2-Stunden-Glukose i.R. des oGTT >200 mg/dl
- HbA1c > 6,5% (> 48mmol/mol) an 2 Tagen(2)

Bei allen Frauen ohne bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus wird in der 24.-28. Schwangerschaftswoche die Durchführung eines oGTT empfohlen. Für die Diagnose eines Gestationsdiabetes sind niedriger Grenzwerte definiert worden. Um einen Gestationsdiabetes festzustellen, werden folgende Werte benötigt:

- Nüchternglukose >92 mg/dl
- 1-Stunden-Glukose i.R. des oGTT >180 mg/dl
- 2-Stunden-Glukose i.R. des oGTT >153 mg/dl(3)

Bewertung der metabolischen Einstellung bei Diabetes mellitus

1. HbA1c

Der HbA1c-Wert, als international etablierter Goldstandard, dient zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle und zur Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte Folgeschäden. Er wurde 1968 erstmals im Kontext von Menschen mit Diabetes entdeckt. Seit seiner Anerkennung im Jahr 1998 für die Diagnostik sowohl für Diabetes mellitus Typ 1 als auch für Typ 2 spielt er eine zentrale Rolle in verschiedenen Bereichen. Insbesondere in der Diagnostik, Therapieplanung, Verhinderung diabetesassoziierten Komplikationen sowie in klinischen Studien, die sich mit Diabetes mellitus beschäftigen, ist der HbA1c-Wert von entscheidender Bedeutung.(9-11)

Es wird dabei das glykierte Hämoglobin der Erythrozyten einer Blutprobe in einem Labor gemessen. Dieser Prozess basiert darauf, dass bei erhöhten Glukosekonzentrationen im Blut vermehrt Glukose an das Hämoglobin der Erythrozyten bindet, was zu einem Anstieg des HbA1c-Werts führt. Da Erythrozyten eine Lebensdauer von 80 bis 120 Tagen haben, repräsentiert die HbA1c-Konzentration die Verzuckerung des Hämoglobins in diesem Zeitraum. Der HbA1c-Wert fungiert somit als indirekter Marker für vergangene Hyperglykämie-Episoden. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass er keine direkten Rückschlüsse auf die tatsächliche Glukosedynamik erlaubt. Beispielsweise kann ein HbA1c-

Wert von 7% (58 mmol/mol) verschiedene Glukoseverläufe bedeuten. (Siehe Abbildung 1)
(8-10)

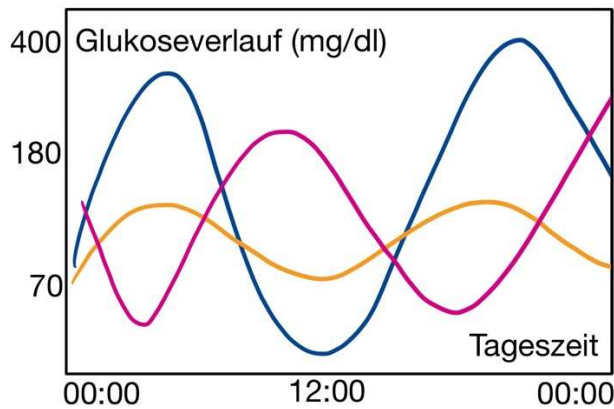


Abbildung 1: Verschiedene Glukoseverläufe bei einem HbA1c von 7% (58mmol/mol),
modifiziert nach (10)

Der HbA1c-Wert weist eine hohe präanalytische Stabilität und eine geringe tägliche Varianz auf. Trotz dieser Vorteile ist seine Bestimmung aufgrund hoher Kosten nicht überall verfügbar. Weitere Nachteile sind eine geringe Sensitivität und eine begrenzte Aussagekraft über den tatsächlichen Glukoseverlauf. Zudem unterliegt der HbA1c-Wert dem Einfluss individueller Faktoren. Verschiedene Aspekte beeinflussen die Interpretation des HbA1c-Werts: (2)

- Veränderungen des Hämoglobins (Urämie, Hämoglobinopathien, Thalassämie)
- Lebensdauer der Erythrozyten (Eisenmangelanämie, megaloblastären Anämie, hämolytische Anämie, Sichelzellenanämie)
- Erkrankungen der Leber
- Niereninsuffizienz
- Hemmung der Glykierung durch eine Vitamin-C oder Vitamin-E Dauertherapie
- Schwangerschaft (2. und 3. Trimester)
- Alter
- Ethnische Herkunft (afroamerikanische Herkunft)
- Labortechnische Probleme
- Medikamente (Glukokortikoide) (2, 9, 12)

Für Menschen mit Diabetes mellitus wird ein HbA1c-Wert $< 7\%$ (58 mmol/mol) angestrebt, um das Risiko des Auftretens von mikro- und makrovaskulären Schäden zu minimieren. Abhängig von individuellem Alter, Dauer des Diabetes und Vorhandensein von Komorbiditäten kann auch ein HbA1c-Wert unter 6,5% (48 mmol/mol) angestrebt werden oder Werte bis zu 8% (64 mmol/mol) toleriert werden.(2)

2. Time in Range

Die Zeit im Zielbereich, engl.: time in range (TIR) ist ein prozentueller Wert, der angibt, wie viel Zeit sich der Glukosespiegel innerhalb eines definierten Zielbereichs befindet. Kontinuierliches Glukosemonitoring, engl.: continuous glucose monitoring (CGM) ermöglicht die genaue Bestimmung der TIR und gibt somit Auskunft über die Glukosekontrolle und glykämische Variabilität. Im Gegensatz zum HbA1c-Wert werden sowohl Hypo- („time below range“) also auch Hyperglykämien („time above range“) berücksichtigt. Die TIR wird individuell festgelegt. Für jüngere und gesündere Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 wird eine TIR von über 70% empfohlen. Das bedeutet, dass der Glukosespiegel sich für mindestens 16 Stunden täglich im Bereich von 70-180mg/dl befindet. Um Hypoglykämien vorzubeugen, sollte weniger als 4% der Zeit, also weniger als 1 Stunde pro Tag Werte unter 70mg/dl und weniger als 1% der Zeit, also weniger als 15 Minuten pro Tag Werte unter 54 mg/dl liegen. Schwangere Frauen haben andere Zielbereiche. Während einer Schwangerschaft wird eine TIR von 63-140 mg/dl in 70% der Zeit angestrebt. Bei älteren oder Hochrisikopopulationen gilt ein ähnlicher Zielbereich von 70-180 mg/dl. (2, 9, 10)

3. Glykämische Variabilität

Für die Einschätzung der glykämischen Variabilität (GV) werden Daten einer CGM herangezogen. Die GV wird durch die Berechnung der Standardabweichung und des mittleren Glukosewerts ermittelt. Diese Kennzahl liefert Informationen über die Schwankungen des Blutzuckers und somit über die glykämische Kontrolle. Eine als stabil einzustufende Glukoseeinstellung wird bei einer GB von weniger als 36% angenommen. (13)

4. Glukose Management Indikator

Der Glukose Management Indikator (GMI), früher geschätzter HbA1c-Wert (eHbA1c) genannt, wird aus den durchschnittlichen CGM-Glukosewerten berechnet. Die Formel lautet:

$$\text{GMI (\%)} = 3,31 + 0,02392 \times (\text{Mittlere Glukose in mg/dl}) \quad (12)$$

Im Gegensatz zum laborgemessenen HbA1c-Wert ist der GMI ein berechneter Wert, der direkt aus dem durchschnittlichen Glukosespiegel der letzten 10 bis 14 Tagen resultiert. Der GMI ist grundsätzlich mit dem HbA1c-Wert vergleichbar. Er liefert den HbA1c-Wert, der bei Menschen mit Diabetes mellitus mit denselben durchschnittlichen Glukosemesswerten erwartet werden würde. (14)

Bei stabiler Glukosestoffwechsellage weichen HbA1c-Wert und GMI kaum voneinander ab. Studien haben gezeigt, dass je schlechter die glykämische Kontrolle war, desto größer die Abweichung von HbA1c-Wert und GMI. Verschieden Faktoren beeinflussen den HbA1c-Wert, zum Beispiel die Hämatopoese, Nierenfunktionsstörungen, Hämoglobinopathien und somit auch die Korrelation von HbA1c-Wert und GMI. (15) Der GMI wird von der Genauigkeit des CGM-Systems beeinflusst. Einflussfaktoren sind sensorabhängige Schwankungen der Messgenauigkeit, Messwertabweichungen durch Interaktionen zwischen Sensor und Medikamenten sowie die Kalibrierung des Sensors. (16)

Ein GMI <7% (53mmol/mol) entspricht einem HbA1c von 7% (53 mmol/mol) und steht für einen stabilen Glukosestoffwechsel. Durch die Analyse der CGM-Daten der letzten zwei Wochen kann mithilfe des GMI auf die glykämische Kontrolle der letzten Monate geschlossen werden. Vor Allem in der Telemedizin, wo keine Laborkontrollen des HbA1c-Wertes möglich sind, erweist sich das als äußerst nützlich. (12, 14, 17)

Der GMI schätzt im Vergleich zum HbA1c-Wert den Glukosestoffwechsel präziser und umfassender ein. Dennoch wird eine alleinige Beurteilung des Glukosemanagements auf Basis von CGM-basierte Metriken wie GMI oder TIR zum aktuellen Zeitpunkt nicht empfohlen. Die Ergänzung des HbA1c-Werts durch den GMI ermöglicht jedoch eine detailliertere Bewertung der Glukosedynamik und somit eine gezieltere Therapieoptimierung.(14)

5. Ambulantes Glukoseprofil

Das Ambulante Glukoseprofil (AGP) visualisiert den medianen Glukoseverlauf über einen festgelegten Zeitraum, der idealerweise zwischen 14 und 28 Tagen liegt. Dabei sollte der Glukosesensor während dieses Zeitraums mindestens 70% der Zeit genutzt worden sein. Um Therapieentscheidungen treffen zu können, ist es entscheidend, dass während der Auswertungsperiode keine außergewöhnlichen Ereignisse wie Krankheit oder Urlaub aufgetreten sind, da diese die Glukosewerte verfälschen könnten und nicht den alltäglichen Werten entsprechen würden.

Das AGP ermöglicht eine einfache und übersichtliche Analyse der durch CGM erhobenen Daten. Die Software zum Erstellen eines AGP ist zum jetzigen Zeitpunkt in allen am Markt erhältlichen CGM-Geräten integriert. Das AGP zeigt den Interquartilsbereich (IQR), in dem sich 50% der gemessenen Glukosewerte befinden, sowie den Interdezilbereich (IDR), der 80% der CGM-Messwerte umfasst. Der Verlauf der Mediankurve spiegelt die Stabilität des Glukoseprofils für den betrachteten Zeitraum wider. Die Breite des IQR und IDR veranschaulichen die Streuung der Messwerte und ermöglichen somit eine schnelle Beurteilung der Glukosevariabilität. (Siehe Abbildung 2)

Hypoglykämien können anhand verschiedener Kriterien wie ihre Häufigkeit, Dauer, Tiefe und Periodizität klassifiziert werden, was die Beurteilung der Notwendigkeit einer Anpassung der Therapie erleichtert.

Um eine strukturierte Analyse des AGP durchzuführen, wurde ein fünfschrittiger Leitfaden entwickelt:

1. Beurteilung der Qualität und Quantität der Messdaten
2. Beurteilung der Zeit im Zielbereich (TIR)
3. Beurteilung von Hypoglykämien
4. Beurteilung der Glukosevariabilität (GV)
5. Beurteilung der Stabilität des Glukoseprofils (16, 18)

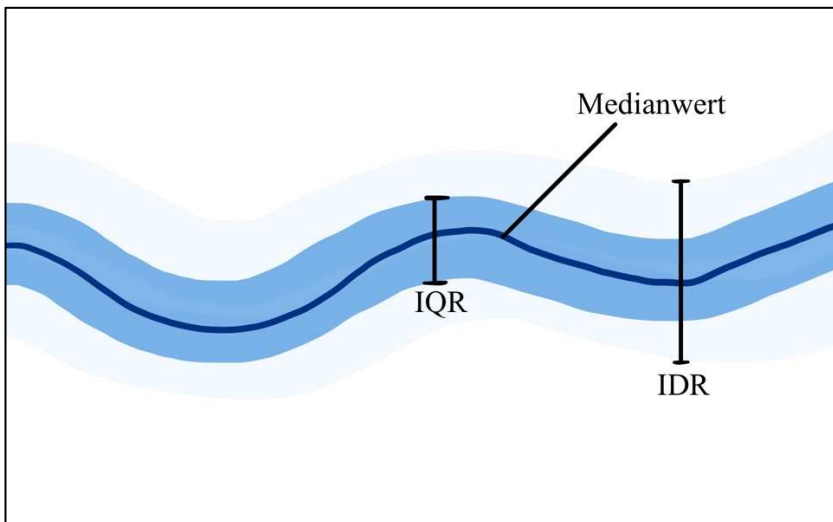


Abbildung 2: Ambulantes Glukoseprofil mit Medianwert, IQR und IDR modifiziert nach (18)

Glukosemessmethoden

1. Glukosebestimmung im Harn

Die Harnglukosebestimmung mittels Harnstreifentests stellt eine einfache, kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Messung des Glukosespiegels dar. Normalerweise wird Glukose durch die Nieren rückresorbiert, sodass im physiologischen Harn Glukose nur unterhalb der Nachweisgrenze (30-50 mg/dl) vorhanden ist und wird daher als „negativ“ interpretiert. Wenn jedoch die Nierenschwelle von 160-180 mg/dl überschritten wird, wird Glukose nicht vollständig rückresorbiert und vermehrt im Urin ausgeschieden. Bei einem positiven Harnglukosebefund besteht ein dringender Verdacht auf einen Diabetes mellitus. Weiterführend muss der Blutzucker überprüft werden. Darüber hinaus können auch andere Zustände, wie erworbene oder kongenitale Nierenfunktionsstörungen, Intoxikationen oder Schwangerschaft zu einer Glukosurie führen. Ein positiver Harnstreifentest gibt eine grobe Einschätzung des Blutzuckerspiegels der letzten Stunden, jedoch können Schwankungen des Blutzuckerspiegels wie Hypoglykämien und Hyperglykämien dabei nicht differenziert werden.(19)

2. Blutglukoseselbstmessung (BGSM)

Die Blutglukoseselbstmessung (BGSM), oder Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) bezeichnet die eigenständige und mehrmals tägliche Messung der Blutzuckerwerte über Kapillarblut. Der Finger-Prick-Test ermöglicht eine Momentaufnahme des

Blutzuckerspiegels und hilft bei der Erkennung von Glukoseentgleisungen wie Hypo- und Hyperglykämien. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) erfolgt die BGSM diskontinuierlich, was bedeutet, dass einzelne Momentaufnahmen statt kontinuierlicher Glukoseverläufe erfasst werden. Dies kann zu falschen Einschätzungen der Glukosedynamik führen und in weiterer Folge zu fehlerhaften therapeutischen Entscheidungen, wie etwa unnötige Insulinkorrekturen. (20-22)

Die Blutzuckermessung erfolgt üblicherweise mit Hilfe einer Stechhilfe, die eine selbststechende Lanzette enthält, um ein Blutropfen zu entnehmen. Dieser Tropfen wird dann auf einen Teststreifen eines Messgeräts aufgetragen und mittels elektromagnetischer Verfahren ausgewertet. Es wird empfohlen, den Blutropfen aus der seitlichen Fingerbeere des Mittel-, Ring-, oder kleinen Finger zu entnehmen, da diese in den meisten Fällen weniger schmerzempfindlich ist. Die gute Durchblutung der Fingerbeere ermöglicht es, akute Blutzuckerschwankungen genau abzubilden. Die Blutglukose befindet sich im Blutplasma. Zur Messung wird meistens Vollblut verwendet, wodurch eine Verdünnung stattfindet. Dadurch würde der Blutzucker um 11% niedriger als der tatsächliche Wert abgebildet werden. Die meisten Messgeräte sind jedoch plasmakalibriert und korrigieren diesen Unterschied. Eine gründliche Diabetes-Selbstmanagement-Schulung ist entscheidend für eine sachgemäße Handhabung der Blutzuckerselbstmessung. Fehlerquellen, wie mangelnde Händehygiene, die Verwendung von ungeeigneten oder unsachgemäß gelagerten Teststreifen, sowie verschmutzte oder nichtkalibrierte Messgeräte können zu fehlerhaften Messwerten führen. Auch störende Substanzen wie Paracetamol, L-Dopa oder Ascorbinsäure aber auch Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Höhe oder der Sauerstoffpartialdruck kann Messergebnisse verfälschen. (11, 23-26)

Es wird empfohlen, dass sowohl Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch Typ 2 regelmäßig ihren Blutzuckerspiegel mittels BGSM überwachen. Die Häufigkeit der Messungen hängt vom individuellen Therapieansatz und den speziellen Bedürfnissen des Patienten ab. Bei einer intensivierten Insulintherapie (ICT) sind mindestens 4 Messungen pro Tag, was 1460 Stiche pro Jahr entspricht, erforderlich. Es wird empfohlen den Glukosespiegel vor Nahrungsaufnahmen, vor dem Schlafengehen, bei Verdacht auf Hypoglykämien, sowie vor und während folgenden Sondersituationen durch BGSM zu überprüfen:

- Infektionen und Krankheit

- Operationen
- Psychische Erkrankungen
- Durchfall, Erbrechen
- Schwere körperliche Arbeit
- Sportliche Aktivität und körperliche Anstrengung
- Autofahren
- Schichtarbeit
- Interkontinentalreisen

Die gemessenen Werte repräsentieren Momentaufnahmen des Glukosespiegels und ermöglichen keine lückenlose Abbildung des Glukoseverlaufs. Aufgrund dieser diskontinuierlichen Messung bleiben Schwankungen des Glukosespiegels und nächtliche Hypoglykämien oft unentdeckt. (18, 25, 26)

Studien haben gezeigt, dass regelmäßige Blutglukoseselbstmessungen zur Senkung des HbA1c-Werts bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 beitragen und Menschen mit Diabetes mellitus dabei unterstützt ein besseres Verständnis für ihre Erkrankung zu entwickeln und im Selbstmanagement gestärkt zu werden.(6, 27)

3. Kontinuierliche Glukosemessung

Seit ihrer Einführung im Jahr 1999 haben sich kontinuierliche Glukosemesssysteme (CGM) als wichtige Instrumente in der Diabetesbehandlung etabliert. Die Verwendung von CGM-Systemen hat in den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg erfahren. Während im Jahr 2012 nur 7% ein CGM-System nutzten, stieg diese Zahl bis 2018 bereits auf 30% an. (10, 28)

Bei der CGM wird die interstitielle Glukosekonzentration im subkutanen Fettgewebe mithilfe eines Sensors gemessen. Unter physiologischen Bedingungen entspricht diese Konzentration Glukose im Blutplasma. Abhängig vom Typ des Sensors erfolgt die Messung alle 2-5 Minuten. Der Sensor, der zusammen mit einem Transmitter verwendet wird, kann im subkutanen Fettgewebe des Oberarmes, des Abdomens oder der oberen Gesäßregion platziert werden. Die Tragedauer des wasserfesten Sensors variiert je nach Sensormarke und kann unterschiedlich lang sein. Die Sensoren verschiedener Hersteller wie Abbott, Dexcom, Medtronic, Menarini und Eversense unterscheiden sich in ihrer Tragedauer. (Siehe Tabelle 3) Die Anbringung und der Austausch des wasserfesten Sensors erfolgen je nach Sensortyp

entweder durch den Nutzer selbst mit Hilfe eines Applikators oder durch medizinisches Fachpersonal. Dies ermöglicht eine individuelle Anpassung und Flexibilität bei der Nutzung der CGM-Technologie. (6, 11, 21)

CGM-Modell	Tragedauer	Implantationsstelle
Abbott Freestyle Libre 1	14 Tage	Oberarm
Abbott Freestyle Libre 2	14 Tage	Oberarm
Abbott Freestyle Libre 3	14 Tage	Oberarm
Dexcom G6	10 Tage	Oberarm, Abdomen, Gesäßregion
Dexcom G7	10 Tage	Oberarm, Abdomen, Gesäßregion
Medtronic Guardian Connect	7 Tage	Abdomen, Gesäßregion
Menarini GlucoMen Day	14 Tage	Abdomen
Eversense E3	180 Tage	Oberarm (implantiert)

Tabelle 3: Sensoren von verschiedenen Sensormarken, modifiziert nach (11)

Kontinuierliche Glukosemesssysteme erfassen Glukosewerte im Minutentakt, was innerhalb von 24 Stunden etwa 1440 Messungen ergibt. Diese Vielzahl von Daten ermöglicht eine detaillierte Analyse des Glukoseverlaufs über den Tag hinweg. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass interstitielle Sensoren rasche Veränderungen der Plasmaglukose, wie nach Nahrungsaufnahme oder Sport mit einer Zeitverzögerung von 5-10 Minuten registrieren. (Siehe Abbildung) Daher kann es vor Allem bei plötzlichen Glukoseentgleisungen hilfreich sein, zusätzlich eine BGSM durchzuführen, um die tatsächlichen Blutzuckerwerte zu ermitteln.(6, 8)

CGM-Systeme bieten nicht nur Informationen über die aktuelle Glukosekonzentration, sondern auch über den Trend des Glukoseverlaufs, wie steigend, stabil oder absinkend. Mit Hilfe von CGM-Systemen lässt sich somit der Glukoseverlauf der Vergangenheit, der aktuelle Glukosewert und der Glukosetrend in naher Zukunft beurteilen. Sie ermöglichen zudem eine umfassende Visualisierung der Glukosedynamik durch graphische Kurvenabbildungen. Diese Funktionalität erleichtert es sowohl Patienten als auch Ärzten,

den Glukoseverlauf zu verstehen und entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. (6, 11, 21, 29)

Aktuelle CGM-Systeme

Mittlerweile gibt es eine große Anzahl an verschiedenen CGM-Systemen von unterschiedlichen Herstellern. Die Firma Abbott Diabetes Care vertreibt seit 2023 ausschließlich nur mehr das Freestyle Libre 3 System, welches aus dem Freestyle Libre Sensor der 3. Generation und dem Freestyle Libre App besteht. Der Sensor ist laut Abbott mit der Größe einer 2-Euro Münze der kleinste und flachste am Markt erhältliche CGM-Sensor. Der bereits werkskalibrierte Sensor wird mittels Applikators appliziert und kann bis zu 14 Tagen im Oberarm des Trägers verweilen. Die Gewebsglukose wird im Minutentakt vom Sensor gemessen und anschließend auf das App übertragen. Da es sich um ein isCGM-System handelt, muss der Sensor für ein vollständiges Blutglukoseprofil mindestens alle 8 Stunden ausgelesen werden. Dexcom bietet die rtCGM-Sensorsysteme „Dexcom G6“ und „Dexcom G7“ an. Dabei handelt es sich ebenfalls um werkskalibrierte Sensoren die für eine Verweildauer von bis zu 10 Tagen auf der Rückseite des Oberarmes, am Bauch, oder am Gesäß angebracht werden können. Die Sensoren messen die Gewebsglukose alle 5 Minuten. Im Gegensatz zum Freestyle Libre 3 besteht die Möglichkeit die Dexcom Sensorsysteme mit einer Insulinpumpe zu einem automatisierten Insulinabgabesystem (AID-System) zu verbinden. Das Medtronic Guardian Connect Sensorsystem wird subkutan am Bauch oder am Gesäß angebracht und kann dort bis zu 7 Tage verweilen. 2 Stunden nach Sensorinsertion und 6 Stunden nach der ersten Kalibration muss der*die Anwender*in eine Kalibration des Medtronic Guardian Sensor 3 durchführen. Anschließend muss der Sensor alle 12 Stunden kalibriert werden. Die Gewebsglukose wird alle 5 Minuten gemessen. Die Firma Menarini bietet das rtCGM Sensorsystem GluMen-Day welches im Minutentakt die Gewebsglukose misst und für insgesamt 14 Tage im Bauch Bereich angebracht werden kann, an. Eine Kalibration ist alle 24 Stunden notwendig. Es besteht wie bei den Sensorsystemen von Dexcom die Möglichkeit der Verbindung mit einer Insulinpumpe zu einem AID-System. Das Eversense E3 CGM System beinhaltet einen implantierbarer rtCGM Sensor, welcher bis zu 180 Tagen im subkutanen Fettgewebe des Oberarms angebracht werden kann. Der Sensor wird unter die Haut implantiert und muss daher im Gegensatz zu anderen Sensortypen von medizinischen Fachpersonal platziert und entfernt werden. Gewebsglukosemessungen, welche auf dem Fluoreszenzprinzip basieren, finden alle 5

Minuten statt. Es sind zu verschiedenen Zeitpunkten Kalibrationen notwendig, um ein funktionierendes CGM-System zu gewährleisten. Der Eversense Sensor ist erst ab einem Lebensalter von 18 Jahren zugelassen.(11, 22, 30-32)

Klassifikation

CGM-Systeme variieren in ihrer Invasivität, Analyseart, Konstruktion und den zugrunde liegenden Messprinzipien. In Bezug auf die Invasivität können CGM-Systeme in drei Kategorien unterteilt werden: nicht-invasiv, minimal-invasiv und invasiv. Minimal-invasive Systeme erfordern einen minimalen Einstich in die Haut, während invasive Systeme eine vollständige Implantation des Sensors erfordern. Nicht-invasive Systeme erfordern keine Einstiche in die Haut und nutzen alternative Methoden zur Glukosemessung, wie zum Beispiel optische Sensoren. (33)

Man unterscheidet grundsätzlich CGM-Systeme, welche unverblindete Daten liefern und CGM-Systeme, welche Daten verblinden und eine retrospektive Analyse erfordern. Abgesehen von der Invasivität können CGM-Systeme auch nach Analyseart unterschieden werden. Hierbei werden verschiedene Ansätze verwendet, um Glukosewerte kontinuierlich zu überwachen und zu analysieren. Je nach Analyseart unterscheidet man Realtime-CGM-Systeme (rtCGM) und Intermittent-scanning-CGM-Systeme (isCGM). Die Wahl des geeigneten CGM-Systems hängt von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der individuellen Bedürfnisse, Vorlieben und Grundkenntnisse des Patienten als auch der klinischen Anforderungen.(6, 25)

1. Real-Time-CGM-Systeme

Bei Echtzeit-CGM-Systemen erfolgt alle 5 Minuten eine Messung des aktuellen Glukosewerts über einen Sensor, der die Daten drahtlos über einen wasserdichten Transmitter an ein Empfangsgerät überträgt. Zusätzlich zur Anzeige des aktuellen Glukosewerts wird auch ein Glukosetrend dargestellt. Als Empfänger kann ein tragbares Empfangsgerät, eine Insulinpumpe, ein Smartphone, ein Tablet oder eine Smartwatch verwendet werden. Abhängig vom Sensortyp und Hersteller sind einige rtCGM-Geräte bereits werkseitig kalibriert und erfordern keine zusätzliche BGSM zur Durchführung einer Kalibrierung. Andere rtCGM-Systeme erfordern eine BGSM zur Kalibrierung, deren Zeitpunkt je nach Sensortyp und -marke variiert.(6, 21)

Die Messdaten sind jederzeit abrufbar. Um einen Überblick über das Glukosemanagement zu bekommen, kann man die Daten auch auswerten. Ein Vorteil der rtCGM ist die optionale Alarmfunktion beim Über- oder Unterschreiten von festgelegten Glukoseschwellenwerten. Es kann sich dabei einen akustischen Alarm oder einen Vibrationsalarm handeln, welcher vor Einsetzen von Symptomen auf eine Blutzuckerentgleisung hinweist.(6, 33, 34)

Die kontinuierliche Nutzung von rtCGM-Systemen trägt wesentlich zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei, da Insulindosierungen individuell angepasst werden können. Sowohl bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei Typ 2 kann eine signifikante Senkung des HbA1c-Werts erreicht werden. Darüber hinaus kann das Auftreten von Hypoglykämien durch eine regelrechte und fortlaufende Verwendung von rtCGM-Systemen minimiert werden. Damit eine angemessene Nutzung gewährleistet ist, bedarf es einer gründlichen Schulung der Patienten im Umgang mit Diabetes mellitus und CGM-Systemen.

Es ist wichtig, dass Menschen, die rtCGM-Systeme verwenden, über realistische Erwartungen an das CGM-System sowie grundlegende technische Information zu Sensoren, Kalibration, Alarmfunktion und Messgenauigkeit aufgeklärt werden. Die Vorteile eines rtCGM-Systems hängen nicht nur von einem funktionierenden Messsystem, sondern auch von der Kompetenz, Motivation und Compliance des*der Anwender*in ab. (29, 34)

Wird eine automatisierte Insulinpumpe mit einem kompatiblen rtCGM-System kombiniert, spricht man von einem sogenannten automatisierten Insulinabgabesystem (AID-System). Bei diesem Closed-Loop-System wird die Glukose mittels eines rtCGM-Sensors gemessen und automatisch anhand eines Algorithmus ausgewertet. Anschließend wird eine bedarfsgerechte Insulindosis von der Insulinpumpe, die einer automatischen Bauchspeicheldrüse entspricht, abgegeben. Damit der Algorithmus funktioniert, müssen Anwender*innen dem System personalisierte Informationen, wie Körpergewicht, körperliche Aktivität, die Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten bei Mahlzeiten sowie Tagesinsulinmenge zur Verfügung stellen. In den derzeit verfügbaren Hybrid- oder Advance-Hybrid-AID-Systeme wird das Basalinsulin automatisiert abgegeben, während die Insulindosis für Mahlzeiten manuell eingestellt wird. Diese Systeme können Glukoseentgleisungen erkennen und die Korrekturinsulingabe entsprechend anpassen, um diesen effektiv entgegenzuwirken. Vollständige AID-Systemen, bei denen sowohl das Basal- als auch das Bolusinsulin automatisiert gesteuert werden, sind derzeit noch nicht verfügbar. Eine wesentliche Rolle für die effektive Funktionsweise von AID-Systemen liegt

auch bei den Anwender*innen selbst. Eine spezifische Schulung ermöglicht eine korrekte Anwendung des Closed-Loop-Systems und ist somit entscheidend, um das Glukosemanagement zu erleichtern und einen Therapieerfolg zu gewährleisten.(35, 36)

2. Intermittent-scanning-CGM

Intermittent-scanning-CGM-Systeme (isCGM), auch bekannt als Flash-Glukose-Monitoring-Systeme, bestehen ähnlich wie rtCGM-Systeme aus einem Sensor und einem Empfangsgerät. Es findet eine intermittierende Messung statt jedoch werden die gemessenen Werte und Trends nicht automatisch an das Empfangsgerät übertragen. Um die Daten ablesen zu können muss der Sensor aktiv mit dem Empfangsgerät, beispielsweise einem Smartphone, gescannt werden. Das geschieht, indem das Empfangsgerät über den Sensor gestrichen wird. Die erfassten Daten werden maximal 8 Stunden lang gespeichert. Das bedeutet, dass die Daten mindestens alle 8 Stunden abgerufen werden müssen, um einen Überblick über das Glukosemanagement zu erhalten. Frühe isCGM-Geräte wie Freestyle Libre der ersten Generation verfügten noch nicht über eine Alarmfunktion. Freestyle Libre Geräte neuerer Generationen sind wie auch rtCGM-Systeme mit einer Alarmfunktion ausgestattet. Im Gegensatz zu rtCGM-Systemen ist keine Kalibrierung mittels BGSM nötig, da die isCGM-Systeme bereits werkseitig kalibriert sind. Es wird jedoch empfohlen nach Sensoranlage zumindest einmal täglich die gemessenen Sensorwerte mittels BGSM zu überprüfen. Sowie rtCGM-Systeme kann auch die regelrechte Verwendung von Flash-Glukose-Monitoring-Systeme die Häufigkeit von Hypoglykämien reduzieren und die Lebensqualität von Menschen mit Diabetes mellitus verbessern. (21, 37-40)

Im Rahmen unserer retrospektiven Datenanalyse wurde der Freestyle Libre 1, ein isCGM-System von Abbott verwendet.

3. Verblindete retrospektive Analyse

Bei retrospektiven Analysen findet eine Verblindung der gemessenen Glukosekonzentrationen statt. Das bedeutet, das CGM-System misst kontinuierlich aber zeigt dem Sensorträger keine Werte an. Die Werte werden anschließend (retrospektiv) von medizinischem Fachpersonal ausgelesen und mit Hilfe von Parametern, wie TIR, GV, GMI und CGM-Visualisierung mittel AGP ausgewertet Das ermöglicht die Betrachtung der Glukosedynamik ohne Einfluss von Verhaltensänderungen durch den Nutzer. Es liefert

einen Einblick in die tatsächliche Glukosevariabilität und kann dabei helfen unbekannte Glukosemuster zu identifizieren und in weiterer Folge die Therapie zu adaptieren. Retrospektive Analyse werden meistens im Rahmen von Studien im professionellen und nicht im privaten Bereich angewendet. (11, 40)

Messmethoden

Die Grundprinzipien der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von denen der diskontinuierlichen Glukosemessung (BGSM). Elektrochemische Glukosesensoren bilden die Grundlage für die Glukosemessung. Bei der elektrochemischen Glukoseoxidase-Reaktion wird Glukose mithilfe von Glukoseoxidase in Glukonolakton und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Die Glukoseoxidase befindet sich auf der Spitze der Sensornadel des CGM-Systems. Wasserstoffperoxid wird dann elektrochemisch in ein Molekül Wasser und zwei Elektronen pro Glukosemolekül zerlegt. Die Elektronen wandern zu Elektrode und erzeugen elektrischen Strom. Der in Nanoampere gemessene elektrische Strom repräsentiert die Glukosekonzentration. Erfolgt eine Kalibrierung wird die Relation zwischen Glukosemenge und Glukosestrom festgelegt. Andere CGM-Systeme basieren auf dem Fluoreszenzprinzip. Dabei ist ein selektives Glukosebindungsmolekül wie Boronat auf dem Glukosesensor des CGM-Systems angebracht. Je mehr Glukose an Boronat bindet, desto mehr fluoreszierendes Licht wird emittiert. Dieses Licht wird von einer Fotodiode gemessen, an einen Transmitter übertragen und anschließend auf einem Display angezeigt. Moderne Glukosesensortechnologien basieren auf nicht-invasiven optischen Methoden, wie nahinfrarote, sichtbare oder Raman-Spektroskopie. (34-36)

Die Genauigkeit von CGM-Messergebnissen kann durch verschiedene Störfaktoren beeinträchtigt werden, was zu falsch hohen oder niedrigen Glukosemesswerten führen kann. Abhängig vom Sensortyp können verschiedene chemische Substanzen die Messungen verfälschen, dazu zählen hochdosierte Ascorbinsäure (Vitamin-C), Acetaminophen (enthalten in Paracetamol), Alkohol, Mannitol, Tetracykline und Hydroxyurea. Auch unsachgemäße oder ausgelassene Kalibrierungen bei Kalibrierungsbedarf durch den*die Anwender*in sowie technische Defekte und chargenabhängige Produktionsfehler der Sensoren können zu ungenauen Messergebnissen führen. Die Wahl der Einsetzstelle des Sensors spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle für die korrekte Funktionsweise. Der Sensor sollte nur an dafür zugelassenen Stellen (wie Oberarm, Abdomen, Gesäß oder

Oberschenkel) platziert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass das Gewebe weder zu viel noch zu wenig Fettgewebe aufweist. Zusätzliche Störquellen können durch mechanische Reibung, Druck auf den Sensor durch Gürtel oder Schlafposition sowie das Eindringen von Schweiß oder Wasser in den normalerweise wasserfesten Sensor entstehen. Hautentzündungen oder Kontaktallergien aufgrund des Sensorpflasters können ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen führen.(11)

Indikation für CGM-Systeme

CGM-Systeme spielen eine zentrale Rolle sowohl in der diagnostischen als auch therapeutischen Betreuung von Menschen mit Diabetes mellitus. Diagnostisch werden CGM-Systeme in erster Linie für die retrospektive Analyse der gemessenen Glukosewerte genutzt. Sie finden Anwendung bei der Abklärung von starken Blutzuckerschwankungen, dem Verdacht auf nächtliche Hypo- oder Hyperglykämien, sowie Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen und persistierend hohen HbA1c-Werten trotz intensiver Insulintherapie und gutem Diabetesselbstmanagement. Zusätzlich sind retrospektive Auswertungen bei rezidivierenden Hypoglykämien und einer unzureichenden Stoffwechselkontrolle bei schwangeren Frauen mit Diabetes mellitus indiziert.(41)

Therapeutisch werden CGM-Systeme verwendet, wenn trotz guter Compliance bei intensiver Insulintherapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie das angestrebte HbA1c-Ziel nicht erreicht werden kann. Indikationen für therapeutische Anwendung von CGM umfassen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 die ICT verwenden. Schwangere Frauen, Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Diabetes profitieren ebenfalls von CGM-Systemen. Bei Kindern unter 8 Jahren wird empfohlen bereits bei Diabetes-Erstmanifestation ein CGM-System in Kombination mit einer Insulinpumpentherapie einzuleiten. Weitere therapeutische Einsatzgebiete sind rezidivierende schwere Hypoglykämien, nächtliche Hypoglykämien, rezidivierende Hyperglykämien, Ketoazidosen und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen. CGM-Systeme können auch bei Menschen, die Blutglukoseselbstmessungen im Alltag aufgrund von kognitiver Beeinträchtigung oder dem Berufsleben nicht ausreichend durchführen können, eingesetzt werden. Insbesondere im Bereich der Telemedizin gewinnen CGM-Metriken zunehmend an Bedeutung für die Betreuung von Menschen und vor allem von Kindern mit Diabetes mellitus. Kinder mit Diabetes mellitus Typ 1, die noch nicht fähig sind, Symptome einer Blutzuckerentgleisung zu deuten und diese zu kommunizieren, benötigen ohne CGM-System mindestens 10

Blutglukoseselbstmessungen pro Tag. Durch das Verwenden von CGM-Systemen wird die Anzahl der notwendigen BGSM stark reduziert und schafft eine Entlastung für Eltern und Kinder. Betreuer von Kindern mit Diabetes mellitus haben außerdem die Möglichkeit über die Follower-Funktion die aktuellen Glukosewerte des Kindes während es beispielsweise im Kindergarten ist online zu überwachen. Gemessene Werte können auch in einer Cloud gespeichert und anschließend von Familienmitgliedern oder medizinischem Fachpersonal abgerufen und bewertet werden. Der unkomplizierte Austausch von diabetesbezogenen Daten trägt somit zu einem verbesserten Diabetesmanagement bei. (10, 11)

Die kontinuierliche Glukosemessung durch CGM-Systeme ermöglicht eine präzise Beurteilung der glykämischen Stoffwechsellage anhand von Parametern, wie GMI, TIR und GV. Zudem ermöglicht es auch die Analyse von Faktoren, die den Blutzucker beeinflussen, wie therapeutische Interventionen und körperliche Aktivität. CGM-Systeme erhöhen die Zeit im Zielbereich und senken sowohl bei Kindern, Jugendlichen als auch Erwachsenen den HbA1c-Wert sowie die Dauer und Häufigkeit von schweren Hypoglykämien. Somit tragen sie langfristig zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. (6, 11, 41)

Beurteilung der Messgenauigkeit

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine internationalen Standards zur Beurteilung der Messgüte von CGM-Messsystemen. Mit folgenden Werten wird versucht die Messgenauigkeit zu beurteilen: (6)

1. Internationale Leistungsnorm (ISO-Norm)

Die von der Internationalen Organisation für Normung (ISO) veröffentlichten Richtlinien gemäß der ISO-Norm 15197:2013 legen internationale Qualitätsstandards für Blutzuckermessgeräte zur Eigenanwendung bei Diabetes mellitus fest. Die ISO-Kriterien beziehen sich auf Blutzuckermesssysteme, wie BGSM-Systeme jedoch nicht auf CGM-Systeme, Stechhilfen oder Insulinpumpen. Um zugelassen zu werden, müssen Blutzuckermesssysteme die Anforderungen dieser Norm erfüllen. Die aktuelle ISO-Norm, die erstmals 2013 veröffentlicht und seit 2016 gültig ist, stellt verschärfte Kriterien bezüglich der Messgenauigkeit und Messpräzision auf. Gemäß der ISO 15197:2013 dürfen CGM-Messwerte über 100 mg/dl nur um maximal 15% von den tatsächlichen Werten abweichen,

während Glukose-Werte unter 100 mg/dl zu 95% im Bereich von plus/minus 15 mg/dl liegen müssen. Um die Messpräzision zu bewerten, müssen 400 Messungen des gleichen Blutes stattfinden. Die aktuelle ISO-Norm steht auch für eine verschärfte Prüfung der Anwendbarkeit der Messsysteme von Menschen mit Diabetes mellitus, also von nicht geschultem medizinischen Fachpersonal. Zusätzlich werden in der 2013 veröffentlichten ISO-Norm auch Tests zum Einfluss von Störsubstanzen wie Medikamente oder Hämatokrit berücksichtigt.(42-44)

2. Integrierte CGM (iCGM)

Aufgrund fehlender international anerkannten Mindeststandards veröffentlichte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2018 Mindestanforderungen zur Zulassung von CGM-Systemen. Die Kriterien der FDA beinhalten Anforderungen an zuverlässige Alarmfunktionen, die Genauigkeit der Glukoseänderungsraten und die Interoperabilität mit anderen therapeutischen Devices, wie Smart-Pen und Insulinpumpen. Gemäß der FDA-Richtlinie müssen 70% der Messwerte im normglykämischen Bereich (70-180 mg/dl) innerhalb einer Abweichung von maximal 15% mit den Referenzwerten übereinstimmen. Das gilt auch für 80% der hyperglykämischen Werte. Im hypoglykämischen Bereich müssen mindestens 85% der Messwerte eine Abweichung < 15mg/dl aufweisen. Um Referenzwerte zu erhalten, müssen Blutproben gesammelt und in einem anerkannten Labor analysiert werden. Geräte die diese Kriterien erfüllen, werden als integrierte CGM (iCGM) zugelassen.(45)

3. Systematische Fehler

Bias bezeichnet das Auftreten systematischer Fehler in den Messergebnissen. Zur Bewertung des Bias werden die Messergebnisse mit Referenzwerten verglichen. Ein Bias von 0,0% gilt als ideal. Systematische Fehler können durch Anwendungsfehler der CGM-Systeme entstehen, wie beispielsweise fehlerhafte oder unterlassene Kalibrierung. Darüber hinaus kann der Bias durch die Glukosekonzentration beeinflusst werden. Um die Zuverlässigkeit und Genauigkeit von Messergebnissen sicherzustellen ist es wichtig Bias zu minimieren. (46)

4. Arithmetische Deviation und Absolute Deviation

Die arithmetische Deviation gibt Auskunft über die Abweichung des Messergebnisses des gemessenen Wertes vom tatsächlichen Wert. Die arithmetische Deviation kann sowohl

negative als auch positive Werte annehmen je nachdem ob das Messergebnis unter- oder überschätzt wird. Die absolute Deviation stellt den absoluten Wert der arithmetischen Deviation dar und liefert somit eine Kennzahl für die Größe der Abweichung unabhängig von ihrer Richtung. Eine Annäherung an eine Abweichung von nahezu 0 ist ideal und deutet auf hohe Präzision und Genauigkeit der Messung hin.(46)

5. Absolute relative Differenz (ARD)

Die ARD gibt die Absolute Deviation als Prozentwert an. (46)

6. Mittlere Absolute Relative Differenz (MARD)

Die MARD wird verwendet, um die Messgenauigkeit von CGM-Systemen zu beurteilen und wird meistens im Rahmen von Studien ermittelt. Sie beschreibt die prozentuelle Abweichung aller von CGM gemessenen Glukosewerte im Vergleich zu einer Referenzmethode wie der BGSM. Die Abweichungen werden addiert und anschließend durch die Anzahl der Messwerte dividiert. Eine niedrige MARD deutet auf eine geringe Abweichung der Messwerte hin und somit auf eine höhere Genauigkeit des Systems. Die meisten am Markt erhältlichen CGM-Systeme weisen eine $MARD < 10\%$ vor. Die MARD wird jedoch von verschiedenen Faktoren beeinflusst, darunter das Studiendesign und das Studienprotokoll. Das bedeutet, dass die MARD repräsentiert nicht nur die Messgenauigkeit eines Systems selbst, sondern auch die Rahmenbedingungen der durchgeführten Studie. Um die Genauigkeit der MARD zu bewerten, wird der MARD-Reliabilitätsindex (MRI) empfohlen. Der MRI gibt Auskunft über die Zuverlässigkeit der MARD und ermöglicht eine Interpretation der Ergebnisse.(26, 47)

7. Mediane Absolute Relative Differenz (MedARD)

Der Median der absoluten relativen Differenz gibt den Mittelwert der prozentuellen Abweichung des Messergebnisses vom tatsächlichen Wert an. Im Vergleich zum MARD wird der MedARD oft bevorzugt, da er weniger anfällig für Ausreißer ist. Um den MedARD abzuschätzen, multipliziert man den MARD mit 0,8, und erhält so in vielen Fällen eine angemessene Näherung des MedARD.(46)

8. Genauigkeit der Absoluten Relativen Abweichung (PARD)

Mit der Präzision wird die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse eines CGM-Systems bewertet unabhängig von der Richtigkeit des gemessenen Wertes. Dazu werden entweder Messungen an einer Blutprobe wiederholt oder man platziert mehrere Sensoren eines Messgerätes an einer Person und vergleicht anschließend die zeitgleichen Messungen der Sensoren. Eine hohe PARD steht daher für eine gute Reproduzierbarkeit jedoch nicht für eine hohe Messgenauigkeit.(46)

Unerwünschte Wirkungen von CGM-Systemen

CGM-Systeme sind darauf ausgelegt Menschen mit Diabetes mellitus einen langfristigen Nutzen im Alltag zu bieten. Die Systeme beinhalten Sensoren, die auf der Haut platziert und mittels eines integrierten Pflasters fixiert werden. Die wasserfesten Sensoren verbleiben über einen längeren Zeitraum an den ausgewählten Hautstellen, an welchen sie angebracht wurden. Häufig kommt es zu einer irritativen Kontaktdermatitis in milder Ausprägung. Dabei entstehen lokale Hautreaktionen, wie Rötungen oder Juckreiz. Die allergische Kontaktdermatitis ist generell selten und führt zu Urtikaria und Pruritus. Die Hauptursache für lokale Reaktionen ist die Abdeckung der Hautstelle in Kombination mit Schweißbildung. Zusätzlich können Materialien des Sensors selbst (wie Acrylate, Isobornylacrylat und Kolophonium), des Sensorpflasters oder des Klebers eine Kontaktdermatitis auslösen. Es ist oft schwierig die genauen Inhaltsstoffe zu identifizieren, was präventive Allergietests und eine Bewertung der Hautverträglichkeit erschwert. Beim Auftreten von lokalen Hautreaktionen werden je nach Schweregrad Hautpflegemaßnahmen oder ein Wechsel des Sensorsystems empfohlen. Studien haben gezeigt, dass CGM-Systeme nicht mit sensorassoziierten unerwünschten Hypoglykämien in Verbindung gebracht werden. (6, 48-50)

Material und Methoden

Studiendesign

Der HbA1c-Wert gilt als der Goldstandard zur Bewertung der glykämischen Kontrolle. Die Entwicklung von CGM-Systemen ermöglicht eine spezifischere Beurteilung des Glukosestoffwechsels durch CGM-Metriken, wie TIR, GMI und dem AGP. Der Glukose Management Indikator (GMI) ist ein errechneter Wert und nähert sich dem laborgemessenen HbA1c-Wert an. Es kann jedoch zu Abweichungen von GMI und HbA1c kommen.

Das Studiendesign umfasste eine retrospektive Analyse der Registrierungsdaten von 113 Menschen mit Diabetes mellitus, die das Abbott Libre 1 zur kontinuierlichen Glukosemessung (isCGM) verwendeten. Die Studie konzentrierte sich auf Personen, die mindestens vier HbA1c-Messungen im Verlauf der Untersuchung hatten. Ziel der retrospektiven Datenanalyse ist es die Korrelation zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit zu beurteilen. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit ethischen Standards durchgeführt und erhielt die erforderlichen Genehmigungen von den entsprechenden Institutionen.

Studienablauf

Es wurde der GMI und der HbA1c an folgenden Zeitpunkten ausgewertet

- Baseline (BL) bzw. Ausgangswert
- 2. Follow-up (FU2) nach 14 Tagen
- 3. Follow-up (FU3) nach 14 Tagen
- 4. Follow-up bzw. Letzte Messung (LT) nach 14 Tagen

Die CGM-Datensätze wurden nur analysiert, wenn > 70% der Datensätze der letzten 14 Tage aufgezeichnet wurden. Insgesamt wurden 4-12 Datensätze ausgewertet.

Der Glukose Management Indikator wird aus den durchschnittlichen CGM-Glukose-Werten berechnet. Die Formel lautet:

$$\text{GMI (\%)} = 3,31 + 0,02392 \times (\text{Mittlere Glukose in mg/dl}) \quad (12)$$

Der HbA1c-Wert der Probanden wurden im Rahmen von Routinevisiten im Blocklabor der Universitätsklinik für Innere Medizin gemessen.

Erhobene Parameter

CGM-System: Abbott Freestyle Libre 1, isCGM-Sensor (Abbott, USA)

Laborwerte: HbA1c

CGM-Metriken: Glukose-Management-Indikator (GMI) in %

Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus 113 Menschen mit Diabetes mellitus, wobei 84 davon Typ 1 Diabetes und 29 Typ 2 Diabetes hatten, zusammen. Für die Analyse wurden Daten von Personen verwendet, die das Abbott Freestyle Libre 1 (isCGM) verwendet haben und über mindestens 4 HbA1c-Messungen verfügten. Die untersuchte Stichprobe umfasste Menschen mit Diabetes mellitus, deren Baseline-Merkmale werden in folgender Tabelle dargestellt:

Diabetes-Typ	Typ 1 = 84 (74%) Typ 2 = 29 (26%)
Geschlecht	Weiblich = 52 (46%) Männlich = 61 (54%)
Alter (Jahre)	Median = 36,6 Interquartilsbereich= 21,9-54,4
HbA1c (%)	Median = 7,7 Interquartilsbereich= 7,1-8,4
GMI (%)	Median = 7,4 Interquartilsbereich= 6,8-8,0

Tabelle 4: Baseline-Merkmale

Studienmaterial

Zur Analyse der CGM Metriken wurde der Abbott Freestyle Libre 1 verwendet. Der Abbott Freestyle Libre 1 wurde 2014 auf den Markt gebracht und zählt zu den Flash-Glukose-Monitoring-Systemen. Es besteht aus einem elektrochemischen Sensor und einem Empfangsgerät (zum Beispiel Smartphone). Der Sensor ist werkskalibriert und die Messungen basieren auf der Glukoseoxidase-Reaktion. Der Sensor wird mit seinem 4 mm langen Sensorfilament im subkutanen Gewebe des Oberarms angebracht und kann dort bis

zu 14 Tagen verweilen. Das Abbott Freestyle Libre 1 System verfügt im Vergleich zu den darauffolgenden Generationen (Abbott Freestyle Libre 2 und 3) über keine Alarmfunktion. Da es sich um ein Intermittent-scanning-CGM-System handelt, werden die Daten nur bei Scannen des Sensors mit dem Empfangsgerät auf einem Display angezeigt. Die gemessenen Daten werden für maximal 8 Stunden gespeichert. Um einen vollständigen Verlauf der Glukosedynamik abbilden zu können, ist es daher notwendig die Daten alle 8 Stunden auszuwerten. Seit November 2023 beschränkt sich Abbott nur mehr auf den Verkauf des modernsten Sensors, nämlich auf den Freestyle Libre der 3. Generation. Dabei handelt es ebenfalls um ein isCGM-System jedoch inklusive optionaler Alarmfunktion.(22, 51, 52)

Datenerhebung

Die HbA1c-Messungen wurden routinemäßig im Universitätslabor der Inneren Medizin durchgeführt. Zur Analyse wurden CGM-Daten verwendet, die im 14-tägigen Zeitraum vor jedem verfügbaren HbA1c-Wert erfasst wurden. CGM-Messdaten wurden nur berücksichtigt, wenn mehr als 70% der Daten für jeden 14-tägigen Zeitraum verfügbar waren.

Datenanalyse

Die Anzahl der verfügbaren GMI und HbA1c-Datensätze in der untersuchten Population lag zwischen 4 und 12 pro Person. Es wurden GMI und HbA1c-Werte zum Messzeitpunkt Baseline (BL), den beiden Follow-ups nach BL (FU2, FU3) und der letzten durchgeführten Messung (LT) im Beobachtungszeitraum für jede Person verwendet. Der Unterschied zwischen HbA1c und GMI im Laufe der Zeit wurde bewertet und als Delta GMI-HbA1c angegeben. Eine relevante Abweichung zwischen HbA1c und GMI wurde als ein absolutes Delta von über 0,5% definiert.

Ergebnisse

Die vorliegende deskriptive Datenanalyse untersuchte die Stabilität und Unterschiede zwischen dem HbA1c und dem Glukose Management Indikator im Laufe der Zeit bei Personen mit Diabetes mellitus, die das is-CGM-Messsystem Abbott Freestyle Libre 1 verwendeten und mindestens 4 HbA1c-Messungen im Beobachtungszeitraum durchgeführt haben. Die retrospektive Datenanalyse umfasste eine Studienpopulation von 113 Menschen mit Diabetes mellitus (52 Frauen, 61 Männer, 74% Diabetes Mellitus Typ 1, 26% Diabetes mellitus Typ 2, mittleres Alter 36,6 Jahre, mittlerer HbA1c-Wert 7,7%, mittlerer GMI 7,4%) Anhand der Baseline-Messergebnisse des GMI und des HbA1c-Wertes wurde die Studienpopulation (113 Personen) in folgende 3 Baseline-Gruppen unterteilt:

Baseline-Gruppe	Verhältnis GMI zu HbA1c	Anzahl der Personen	Prozentsatz
BL+	GMI > HbA1c	14 Personen	12,4%
BL=	GMI = HbA1c	60 Personen	53,1 %
BL-	GMI < HbA1c	39 Personen	34,5 %

Tabelle 5: Baseline-Gruppen

Es wurde die Stabilität der Beziehung zwischen GMI und HbA1c über die Zeit bewertet. 30,1 % (34 Studienteilnehmer*innen) der Gesamtstichprobe wiesen eine stabile Beziehung zwischen GMI und HbA1c über die Zeit auf. (Siehe Tabelle 6). Es wurde festgestellt, dass die Baseline-Gruppe BL= (GMI = HbA1c) mit 33,3% den größten Anteil an stabiler Beziehung aufwies, verglichen mit BL- (GMI < HbA1c) mit 28,2% und BL+ (GMI > HbA1c) mit 21,4%.

BL-Gruppe	Insgesamt	Relativer Anteil an stabilen Beziehungen	Absoluter Anteil an stabilen Beziehungen
BL+	14 Personen	21,4 %	3 Personen
BL=	60 Personen	33,3 %	20 Personen
BL-	39 Personen	28,2 %	11 Personen
	113 Personen		34 Personen

Tabelle 6: Relativer und Absoluter Anteil an stabilen Beziehungen

Der Anteil an stabilen Beziehungen im Laufe der Zeit wurde anhand eines Alluvial-Diagramm graphisch dargestellt:

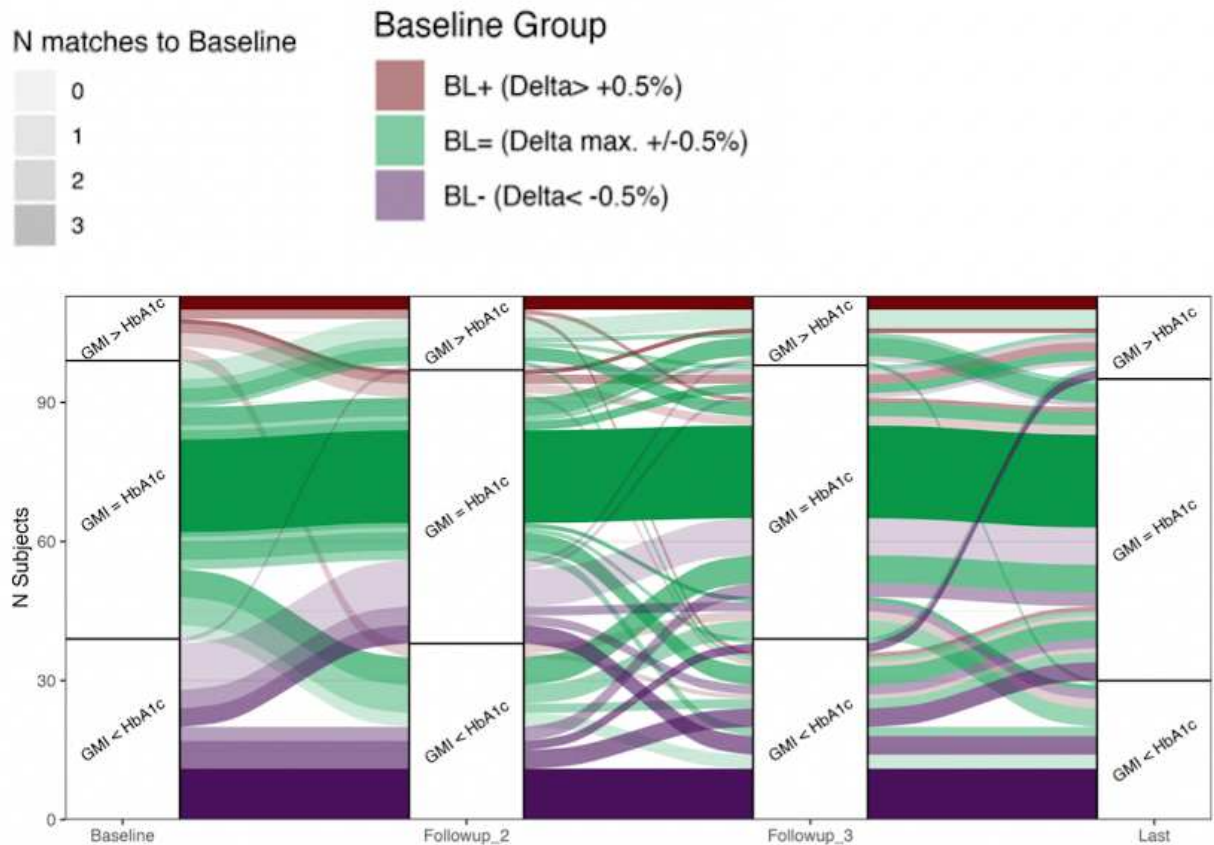


Abbildung 3: Korrelation zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit

Was die Veränderungen in der Beziehung zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit betrifft, änderte sich bei 8,8% (10 Studienteilnehmer*innen) die Beziehung nach der Baseline-Messung zu einer stabilen Korrespondenz zwischen GMI und HbA1c. Dies setzte sich zu 20,5% aus BL- und zu 14,3% aus BL+ zusammen. 12,4% der Studienteilnehmer*innen (14 Studienteilnehmer*innen) zeigten nach der Baseline-Messung nie wieder die gleiche Beziehung zwischen GMI und HbA1c. Hierbei war BL+ mit 28,6% am stärksten vertreten, gefolgt von BL= mit 11,7% und BL- mit 7,7%.

Anhand des Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde die Richtung und die Stärke der linearen Beziehung zwischen HbA1c und GMI im Verlauf der Zeit (BL, FU2, FU3, LT) ermittelt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient kann zwischen -1 und 1 liegen. Eine perfekte lineare positive Korrelation ergibt +1. Eine perfekte lineare negative Korrelation würde -1

ergeben. Je näher der Korrelationskoeffizient an +1 oder -1 liegt, desto stärker ist die lineare Beziehung. Ein Wert von 0 weist, darauf hin, dass keine lineare Beziehung vorliegt.(53)

Die Gesamtkorrelation zwischen BL und FU beträgt

- FU2 $r(p) = 0,303$
- FU3 $r(p) = 0,370$
- LT $r(p) = 0,307$

Sie ist in Abbildung 4 mittels Streudiagrammen für die Zeitpunkte FU2, FU3 und LT graphisch dargestellt.

Baseline Group

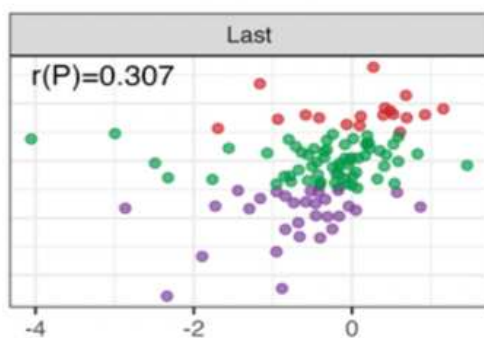
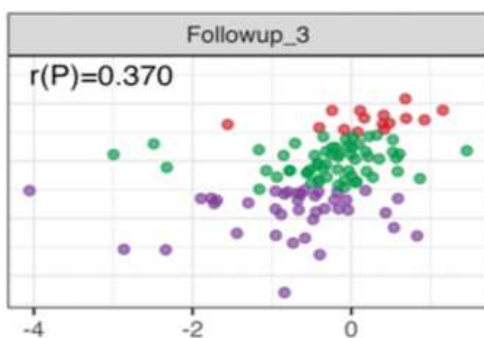
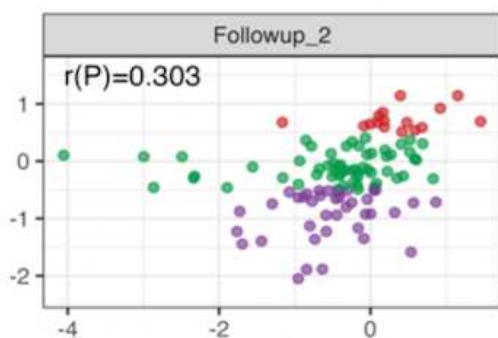
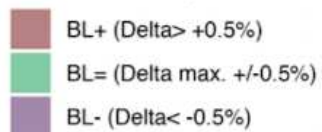


Abbildung 4: Pearson Korrelationskoeffizienten bei FU2, FU3 und LT

Was die Richtung der Korrelation zwischen GMI und HbA1c betrifft, handelt es sich um einen signifikanten positiven linearen Zusammenhang. Bezüglich der Stärke der Korrelation besteht mit $r(p)=0,303$, $r(p)=0,370$ und $r(p)=0,307$ ein mittelstarker Zusammenhang zwischen HbA1c und GMI.

Diskussion

Der HbA1c-Wert wird als internationaler Goldstandard zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle bei Diabetes mellitus angesehen. Er gilt als direkt proportional zum Entstehungsrisiko von diabetogenen Langezeitschäden. Durch die zunehmende Verwendung von CGM-Systemen werden CGM basierte Metriken, wie der GMI, die TIR, die GV sowie das AGP immer mehr als Ergänzung aber auch als Ersatz des HbA1c verwendet.

Der HbA1c-Wert ist ein im Labor gemessener Parameter und widerspiegelt die durchschnittliche Verzuckerung der Erythrozyten der letzten 3 Monate. Er hat große Bedeutung in der Diagnostik und Therapieplanung des Diabetes mellitus. Er dient zur Einschätzung des Risikos für mikro- und makrovaskulären Folgeschäden und ist ein häufiger und internationale etablierter Surrogatparameter in klinischen Studien. Der HbA1c-Wert gibt in erster Linie Auskunft über stattgehabte Hyperglykämien. Er erlaubt jedoch keine Beurteilung der tatsächlichen Glukosedynamik der letzten 3 Monate. Er wird von einigen individuellen Störfaktoren beeinflusst wie ethnischer Herkunft, Erythropoese, Hämatopoese, Leber- und Nierenfunktionsstörung, Schwangerschaft, Hämoglobinopathien.

Der GMI zählt zu CGM-Metriken und basiert somit auf einer kontinuierlichen Messung der Blutglukosespiegels. Im Gegensatz zum HbA1c, der keine Informationen über den tatsächlichen Verlauf der Glukose, einschließlich Hypoglykämien gibt, bieten CGM-Metriken wie der GMI einen tieferen Einblick in die tatsächliche Glukosedynamik. Die kontinuierliche Messung des Glukosespiegels durch CGM-Messsysteme liefert eine lückenlose Analyse des Glukoseverlaufs. Die permanente Abrufbarkeit der Glukosemesswerte ermöglicht eine genauere Beurteilung des individuellen Diabetesmanagements. Limitiert ist der GMI von CGM-Sensor abhängigen Parametern, wie Sensormessgenauigkeit, Kalibrierungsfehlern und Interaktionen des Sensors mit Medikamenten. Auch patientenabhängige Faktoren, wie Body-Mass-Index, Implantationsstelle des Sensors, Umgebungstemperatur oder Druckbelastung des Sensors können die Messgenauigkeit der CGM verfälschen.(10, 11, 16, 54)

Bei einigen Menschen kommt es zu Unterschieden zwischen HbA1c und GMI. Ziel der Datenanalyse war daher die Untersuchung der Korrelation zwischen HbA1c und GMI im

Laufe der Zeit bei Menschen mit Diabetes mellitus, die routinemäßig kontinuierliche Glukosemessung mittels eines isCGM-Systems (Abbott Freestyle Libre 1) verwenden.

In der retrospektiven Datenanalyse wurden HbA1c und GMI von einer Studienpopulation bestehend aus 113 Studienteilnehmer*innen, davon 84 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 29 mit Diabetes mellitus Typ 2 verglichen. Für die Analyse wurden Daten von Personen verwendet, die das Abbott Freestyle Libre 1 (isCGM) verwendet haben und über mindestens 4 HbA1c-Messungen verfügten. Messzeitpunkte waren initial die Baseline-Messung (BL) folgend von Follow-ups (FU2, FU3) und die letzte verfügbare Messung (LT). Der HbA1c-Wert wurde standardisiert im Universitätslabor der Inneren Medizin bestimmt. Wenn für den Beobachtungszeitraums von jeweils 14 Tagen > 70% der Zeit CGM-Daten zur Verfügung standen, wurde anschließend der GMI ermittelt der jeweiligen Person ermittelt. Die Anzahl der verfügbaren Datensätze lag zwischen 4-12 pro Person.

Zur Beurteilung der Korrelation von GMI und HbA1c wurde Unterschied zwischen HbA1c und GMI im Laufe der Zeit sowie die Veränderung und die Stabilität der Beziehung der 2 Messwerte beurteilt. Der Unterschied galt als relevant bei einer Abweichung von >0,5 %. Anhand des Pearson-Korrelations-Koeffizient konnte eine mittelstarke und positive Gesamtkorrelation zwischen HbA1c und GMI nachgewiesen werden. Die Korrelation wurde in Streudiagrammen graphisch dargestellt.

Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigten, dass die Beziehung zwischen HbA1c und GMI bei etwa einem Drittel der Stichprobe (30,1%) stabil blieb. Insbesondere die Baseline-Gruppe mit einem GMI, der zu Baseline dem HbA1c entsprach, zeigte mit 33,3% den größten Anteil stabiler Beziehungen. Zur graphischen Demonstration wurde ein Alluvial-Diagramm erstellt. 8,8% der Studienpopulationen wechselte nach der Baseline Messung zu einer stabilen Korrespondenz. 12,4% zeigte nach der Baseline Messung nie mehr eine stabile Relation.

Es wurde bei der deskriptiven Datenanalyse eine Studienpopulation bestehend aus 113 Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 sowie Diabetes mellitus Typ 2 beurteilt. Dar es sich dabei um eine kleine Stichprobe handelt, werden weitere Untersuchungen benötigt, um die Beziehung zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit präziser beurteilen zu können. Außerdem ist es erforderlich zu untersuchen ob die Beobachtungen auf verschiedene CGM-Sensortypen und CGM-Sensormarken übertragbar sind. Es wurde im Rahmen der Datenanalyse ausschließlich der Abbott Freestyle Libre 1 verwendet. Dabei handelt es sich

um ein isCGM-System. Studien mit rt-CGM-Sensoren von Marken wie Dexcom, Medtronic, Menarini und Eversense sind nötig um die Auswirkungen verschiedener Sensortypen und Sensormarken vergleichen und in weiterer Folge beurteilen zu können. Seit 2023 vertreibt Abbott ausschließlich nur mehr den Abbott Freestyle Libre 3. Daher sind Untersuchungen mit dem Sensor der neuesten Generation von Abbott ebenfalls erforderlich, um aktuelle Untersuchungsergebnisse zu erhalten.

Um CGM- Metriken effektiv nutzen zu können, benötigt es eine europäische Behörde, welche sich spezifisch mit Medizinprodukten auseinandersetzt, um in weiterer Folge unabhängige Evaluierungen von verschiedenen Messsystemen durchführen zu können. Auch die Einführung von internationalen Standards (zum Beispiel eine ISO-Norm für CGM-Systeme) zur Qualitätssicherung der CGM-Systeme ist notwendig. Zum jetzigen Zeitpunkt wird zur Beurteilung der Messgenauigkeit der MARD oder PARD herangezogen, jedoch handelt es sich bei diesen Werten um keine standardisierten Messwerte.(55)

Um durch die Verwendung von CGM-Systemen eine langfristige Verbesserung der glykämischen Kontrolle erreichen zu können, benötigt es eine umfassende strukturierte Einschulung der Menschen mit Diabetes mellitus zur Selbstanwendung, sowie für diabetisches Fachpersonal, um adäquate Therapieentscheidungen treffen zu können. Studien haben bewiesen, dass ohne eine CGM-Schulung das System in den meisten Fällen nicht optimal genutzt wird und der HbA1c-Wert sich dadurch nur unwesentlich verbessert oder sich sogar verschlechtert kann.(16, 56)

Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigen, dass die Beziehung zwischen GMI und HbA1c im Laufe der Zeit stabil bleiben kann, jedoch zwischen Individuen und Ausgangsgruppen variiert. Die Stabilität der Beziehung zwischen HbA1c und GMI legt nahe, dass der GMI eine zuverlässige Alternative zur herkömmlichen HbA1c-Messung darstellen kann. Dies hat potenzielle Auswirkungen auf die klinische Praxis, indem es Ärzten ermöglicht, eine präzisere Beurteilung der Diabeteskontrolle vorzunehmen und entsprechende Behandlungsentscheidungen zu treffen. Ein Ersatz des HbA1c-Wertes durch den GMI ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Jedoch kann durch eine Ergänzung des HbA1c durch CGM-Metriken, wie GMI eine Unterstützung im Therapie- und Risikofaktorenmanagement stattfinden mit dem Ziel die Patientenzufriedenheit und den Therapieerfolg zu fördern. (2) Weitere Forschung ist nötig, um den Effekt verschiedener Sensortypen und Sensormarken an verschiedenen Populationen beurteilen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
2. ÖGD Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung. Wien Klin Wochenschr 2023;135(Suppl 1):1-330.
3. AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2018;2. Auflage.
4. IDF. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 2021 Accessed: 16.03.2024; 10. Auflage. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.
5. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(10):741-60.
6. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes2023 Accessed: 20.03.2024; 5. Auflage. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013>.
7. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold Gerd Verlag; 2012.
8. Santhiraraja-Abresch S. HbA1c vs. CGM: Dem Schweinehund an den Kragen. Accessed: 17.03.2024. Available from: [https://www.doccheck.com/de/detail/articles/38488-hb1c-vs-cgm-dem-schweinehund-an-den-kragen#:~:text=Glukosemanagement-Indikator%20\(GMI\):%20%3C,ist%20die%20Gewebe%20im%20Zielbereich](https://www.doccheck.com/de/detail/articles/38488-hb1c-vs-cgm-dem-schweinehund-an-den-kragen#:~:text=Glukosemanagement-Indikator%20(GMI):%20%3C,ist%20die%20Gewebe%20im%20Zielbereich).
9. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:22.
10. Harer C, Mader JK. „Time in range“ (TIR) vs. Glykohämoglobin Typ A1c (HbA1c): was zählt für unsere Patienten? . Die Diabetologie. 2022;18(8):894-901.
11. Schlüter S, Deiss D, Gehr B, Lange K, Sengbusch von S, Thomas A, et al. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Diabetologie. 2022;17(Suppl 2):1-23.
12. Wybrańczyk Ł BA, Jarosz-Chobot P, Deja G. Glucose management indicator – potential factors affecting differences in comparison with HbA1c and clinical significance of this phenomenon. Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism. 2023;29(3):190-5.

13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.

14. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-80.

15. Fellingner P. Können kontinuierliche Glukosemesssysteme das HbA1c ersetzen?. 2021 Accessed: 19.03.2024. Available from: <https://www.universimed.com/ch/article/diabetologie-endokrinologie/glukosemesssysteme-hba-101426>.

16. DDG, AGDT. Stellungnahme CGM Parameter 2022.

17. Deutsche Diabetes-Hilfe e.V. Glucose Management Indicator (GMI). Accessed: 19.03.2024. Available from: https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/diabetes_lexikon/glucose-management-indicator-gmi#:~:text=Der%20.

18. Kröger J. Ambulantes Glukoseprofil (AGP) auswerten. *Diabetes-Forum*. 2019;31(10):27-32.

19. Hübl W. Glucose im Harn (Harnzucker, Glucosurie) 2022 Accessed: 20.03.2024. Available from: https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_harnzucker.htm#NAME.

20. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypriak K, et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe--recommendations from the international Central-Eastern European expert group. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(7):460-75.

21. Schmiedel K. Piksen ade! 2018 Accessed: 14.03.2024; 39:[38 p.]. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-39-2018/piksen-ade>.

22. Abbott Diabetes Care - Das FreeStyle Libre System; (Accessed: 20.03.2024). Available from: <https://www.freestyle.abbott/at-de/produkte/freestyle-libre.html>.

23. Schlüter SuF, G Deutsche Diabetes-Hilfe e.V. Blutzucker messer, aber richtig! 2016 Accessed: 20.03.2024. Available from: https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/therapie_bei_diabetes/blutzucker_messen/blutzucker_messen_aber_richtig_#:~:text=Teststreifen%20in%20das%20Messgerät%20einschieben,Messgerät%20ermittelt%20den%20Blutzuckerwert.

24. Diabetes News Media AG. Blutzucker-Selbstkontrolle Accessed: 20.03.2024. Available from: <https://www.diabetes-news.de/wissen/selbstkontrolle-2/blutzucker-selbstkontrolle-2>.

25. American Diabetes A. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S77-S88.
26. VDBD. Leitfaden zur Glukose-Selbstkontrolle in Beratung und Therapie2019 Accessed: 05.04.2024. Available from: https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516_VDBD_Leitfa den_Glukose_Selbst.pdf.
27. Laarmann K. SMBG - der goldene Weg zum HbA1c-Zielwert2010 Accessed: 20.03.2024. Available from: <https://healthcare-in-europe.com/de/news/smbg-der-goldene-weg-zum-hb1c-zielwert.html#:~:text=Eine%20regelmäßige%20Selbstmessung%20der%20Blutglukose,so ndern%20auch%20Glukoseschwankungen%20aktiv%20entgegenzuwirken>.
28. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. Diabetes Technol Ther. 2019;21(2):66-72.
29. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. J Endocr Soc. 2017;1(12):1445-60.
30. Ascensia Diabetes Care Deutschland GmbH 2024; (Accessed: 13.04.2024). Available from: <https://www.diabetes.ascensia.de/eversense-e3/>.
31. A. Menarini Diagnostics s.r.l 2024; (Accessed: 13.04.2024). Available from: <https://www.menarinidiagnostics.at/de-at/home/diabetes-care/glucomen-day-cgm/eigenschaften/technische-spezifikationen%20das%20eversense%20e3>.
32. Dexcom; (Accessed 14.04.2024). Available from: <https://www.dexcom.com/de-de/pumpen>
33. Zanon M SP. Non-Invasive Continuous Glucose Monitoring: Identification of Models for Multi-Sensor Systems.2013 Accessed: 20.03.2024. Available from: http://www.dart-europe.eu/full.php?id=809207%5Cnhttp://paduaresearch.cab.unipd.it/5684/1/Zanon_Mattia_tesi.pdf.
34. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, Brazg R, Carlson G, Tweden KS. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. Diabetes Technol Ther. 2019;21(5):231-7.
35. Biester T, Bratina N, Lange K, S B, al. e. Diabetesberatung zum Hybrid-AID-System bei Typ-1-Diabetes: neue Perspektiven und Therapieempfehlungen. Diabetologie und Stoffwechsel. 2020;15(02):147-56.
36. Andreas T. Algorithmen für die automatisierte Regulierung der Insulinabgabe. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2021;30(2):118-27.

37. UpToDate Iaoia. Personal CGM devices commonly used in the United States. In: States PCdcuitU, editor. UpToDate: UpToDate; 2024.
38. Kudva YC, Ahmann AJ, Bergenstal RM, Gavin JR, 3rd, Kruger DF, Midyett LK, et al. Approach to Using Trend Arrows in the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring Systems in Adults. *J Endocr Soc.* 2018;2(12):1320-37.
39. Nathanson D, Svensson AM, Miftaraj M, Franzen S, Bolinder J, Eeg-Olofsson K. Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a nationwide, longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia.* 2021;64(7):1595-603.
40. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes & Metabolism Journal.* 2019;43(4):383-97.
41. Fuhrmann-Schütz IS, Edith; Rami, Birgit; Stadler, Marietta et al. Positionspapier des Insulinpumpenausschusses der OEDG zur kontinuierlichen Glukosemessung2011 Accessed: 20.03.2024. Available from: https://www.oedg.at/1102_positionspapier.html.
42. Roche Diabetes Care (Schweiz) AG. Die neue ISO-Norm 15197:2013 2017 Accessed: 17.03.2024. Available from: https://www.accu-chek.ch/sites/g/files/iut861/f/bgm_leaflet_iso-norm-german_high.pdf.
43. ISO 15197:2013-Kriterien; (Accessed: 20.03.2024). Available from: <https://www.iso.org/standard/54976.html>.
44. „Übergangsfrist endet im Mai 2016: Was es mit der ISO-Norm 15197:2013 auf sich hat!“2016; (Accessed: 20.03.2024). Available from: www.diabetiker.info.
45. DDG, AGDT. Aktualisierte Stellungnahme zum Ersatz von Blutglukosemessungen durch Messungen mit Systemen zum kontinuierlichen real-time Glukosemonitoring (rtCGM) oder mit intermittierendem Scannen (iscCGM). 2019.
46. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovic L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016;22(2):231-61.
47. Andreas T. Genauigkeit von CGM-Systemen, Ansprüche an das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM).2022 Accessed: 20.03.2024. Available from: <https://www.blood-sugar-lounge.de/coaching/genauigkeit-von-cgm-systemen-ansprueche-an-das-kontinuierliche-glukosemonitoring-cgm/>.
48. weekly D. Meldungen von Nebenwirkungen bei Medizinprodukten führen zu Reaktionen bei den entsprechenden Stellen.2021 Accessed: 20.03.2024. Available from:

<https://diatec-fortbildung.de/meldungen-von-nebenwirkungen-bei-medizinprodukten-fuehren-zu-reaktionen-bei-den-entsprechenden-stellen/>.

49. Lange K, Kulzer. Psychologische Aspekte der kontinuierlichen Glukosemessung. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2023;32(4):180-9.
50. Heinemann L. Ersatz von Blutglukosemessungen durch rtCG- und iscCGM-Systeme. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2019;28(4):206-17.
51. Mancini G, Beriola MG, Santi E, Rogari F, Toni G, Tascini G, et al. Flash Glucose Monitoring: A Review of the Literature with a Special Focus on Type 1 Diabetes. Nutrients. 2018;10(8).
52. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(5):947-50.
53. DATAtab Team. DATAtab: Online Statistic Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria. 2024; (Accessed: 09.04.2024). Available from: <https://datatab.de/tutorial/korrelation>.
54. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, al. e. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. Diabetologie. 2022;17(Suppl 2):1-13.
55. Diabetiker Niedersachsen e.V. „CGM-Werte können den HbA1c noch nicht ersetzen“ 2020 Accessed: 20.03.2024. Available from: <https://www.diabetiker-nds.de/news/meldung/news/cgm-werte-koennen-den-hba1c-noch-nicht-ersetzen>.
56. Thomas A, Tsiolli C, Kolassa R, Danne T. Vorgehensweise für die Beurteilung von CGM-Profilen. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2014;23(4).