

Diplomarbeit

Retrospektive Analyse der Stoffwechselkontrolle vor und nach der Umstellung von Insulinpumpen auf Hybrid-Closed-Loop-Systeme bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

eingereicht von

Sarah Müller

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Elke Fröhlich-Reiterer und

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Maria Fritsch.

Wernberg, am 21.Mai.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Wernberg, am 21.Mai.2025

Sarah Müller eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich auf meinem Weg bis hierher unterstützt haben.

Mein tiefster Dank gilt meinen lieben Freund*innen, die mir in schwierigen Zeiten zur Seite standen und mich immer wieder motiviert haben. Ihr habt das Studium durch eure Unterstützung und euer Vertrauen in mich so viel leichter gemacht.

Meiner Betreuerin möchte ich für ihre wertvolle Unterstützung und ihre fachliche Begleitung danken. Ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten hat mir Mut gemacht, stets weiterzugehen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die während meines gesamten Studiums an mich geglaubt haben.

Diese Arbeit widme ich euch allen – ihr habt mir geholfen, diesen Meilenstein zu erreichen.
Danke von Herzen!

Zusammenfassung

Hintergrund - Die Einführung von Hybrid-Closed-Loop-Systemen (HCL) stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (T1D) dar. HCL-Systeme kombinieren ein kontinuierliches Glukosemonitoring mit automatisierter Insulinabgabe, das zu einer präziseren und stabileren Blutzuckerkontrolle führen soll und auch das Risiko von Akutkomplikationen und langfristigen Folgeerkrankungen senkt.

Ziel - Unsere retrospektive Datenanalyse hat es sich zum Ziel gesetzt, die Veränderungen der Stoffwechselkontrolle – gemessen anhand der Parameter HbA1c und Time in Range (TIR) – vor und nach der Umstellung von herkömmlichen Insulinpumpen auf die HCL-Systeme bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zu untersuchen.

Methoden - Anhand der Patient*innenakten sowie des internen Informationssystems der Uni. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurden 125 Patient*innen (64 Buben und 61 Mädchen) erfasst, die zwischen Oktober 2019 und März 2024 auf ein HCL-System umgestellt wurden. Neben demografischen Daten wurden auch die HbA1c-Werte, TIR, Insulindosierung sowie das Auftreten von Hypoglykämien und diabetischer Ketoazidose erfasst. Mittels deskriptiver Statistik und nicht-parametrischer Testverfahren (Friedman-Test, paarweise Wilcoxon-Tests) wurden die Veränderungen über einen Zeitraum von 12 Monaten analysiert (T-3= 3 Monate vor Umstellung, T0= Umstellung auf HCL, T+3= 3 Monate nach der Umstellung, T+6= 6 Monate nach der Umstellung, T+12= 12 Monate nach der Umstellung).

Resultate - Die Analyse zeigte, dass sich die Stoffwechselkontrolle nach der Umstellung signifikant verbessert hat. So stieg die durchschnittliche TIR-Wert über den Beobachtungszeitraum deutlich an (T-3= 62,7%, T 0= 68,5%, T+3= 71,7%, T+6= 71%, T+ 12 =73%) ($p < 0,001$), während der mittlere HbA1c-Wert (T-3= 7,5%, T 0= 7,6%, T+3= 7,0%, T+12= 6,8%) ($p = 0,001$) um ca. 0,7 % gesenkt werden konnte. Die größten Verbesserungen traten bereits innerhalb der ersten 3 Monate auf, gefolgt von einer Stabilisierung der glykämischen Parameter.

Schlussfolgerung - Die Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme führt zu einer nachhaltigen Optimierung der Blutzuckerkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit T1D. Die signifikante Erhöhung der TIR-Werte und die Reduktion des HbA1c-Wertes unterstreichen den therapeutischen Vorteil der Technologie, die ebenso langfristig das Risiko diabetesbedingter Komplikationen minimieren und die Behandlungsqualität verbessern kann.

Abstract

Background

The introduction of Hybrid Closed Loop (HCL) systems represents a significant advantage in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D). HCL systems combine continuous glucose monitoring with automated insulin delivery, aiming for more precise and stable glycemic control while potentially reducing the risk of acute complications and long-term sequelae.

Objective

This retrospective data analysis aimed to evaluate the changes in metabolic control – measured by HbA1c levels and Time in Range (TIR) – before and after transitioning from conventional insulin pumps to HCL systems in children and adolescents with T1D.

Methods

Patient records and the internal information system of the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine in Graz were used to analyse 125 patients (64 boys and 61 girls) who switched to an HCL system between October 2019 and March 2024. In addition to demographic data, HbA1c values, TIR, insulin dosage, and the occurrence of hypoglycemia and diabetic ketoacidosis were collected. Changes over a twelve-month period were analyzed using descriptive statistics and non-parametric tests (Friedman test, pairwise Wilcoxon tests) (T-3 = 3 months before transition, T0 = transition to HCL, T+3 = 3 months after transition, T+6 = 6 months after transition, T+12 = 12 months after transition).

Results

The analysis showed a significant improvement in metabolic control after switching to HCL therapy. The average TIR increased significantly (T-3= 62,7%, T0= 68,5 %, T+3= 71,7 %, T+6= 71 %, T+12 =73%) ($p < 0,001$), during the observation period, while the mean HbA1c level T-3= 7,5%, T0= 7,6%, T+3= 7,0%, T+12= 6,8%) ($p = 0,001$) decreased by approximately 0.7%. The most substantial improvements were observed within the first three months, followed by stabilization of glycemic parameters.

Conclusion

Switching to Hybrid Closed Loop systems leads to a sustained optimization of glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. The significant increase in TIR and the reduction in HbA1c emphasize the therapeutic advantage of this technology, which may reduce the risk of diabetes-related complications and enhance treatment quality in the long term.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1. Einleitung.....	XII
1.1 Allgemeine Darstellung des Diabetes mellitus.....	XIII
1.1.1 Definition.....	XIII
1.1.2 Klassifikation.....	XIII
1.1.3 Klinik des Diabetes mellitus.....	XV
1.1.4 Diagnostik des Diabetes mellitus.....	XVII
1.2 Typ 1 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen.....	XIX
1.2.1 Epidemiologie.....	XIX
1.2.2 Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1.....	XXII
1.2.3 Akutkomplikationen.....	XXV
1.2.4 Langzeitfolgen.....	XXVIII
1.2.5 Die Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen.....	XXVIII
2. Material und Methoden.....	XLIV
2.1 Studiendesign.....	XLIV
2.2 Ethikkommission.....	XLIV
2.3 Patient*innen.....	XLIV
2.4 Anonymisierung und Datenschutz.....	XLV
2.5 Datenerhebung.....	XLV
2.5 Zielgrößen.....	XLVI
2.5.1 Hauptzielgrößen.....	XLVI
2.5.2 Nebenzielgrößen.....	XLVI
2.6 Datenauswertung.....	XLVI
2.6.1 Statistische Auswertung.....	XLVII
3. Ergebnisse.....	XLVIII
3.1 Geschlechterverteilung.....	XLVIII
3.2 Verteilung der HCL-Systeme.....	XLIX
3.3 Alter der Kinder und Jugendlichen mit Medtronic 780G.....	L
3.4 Alter der Kinder und Jugendlichen mit CAM APSFX.....	LI
3.5 Diabetesdauer bei der Umstellung auf Medtronic 780G in Jahren (a).....	LII
3.6 Diabetesdauer bei der Umstellung auf Cam APSFX in Jahre (a).....	LIV
3.7 Time in range (TIR).....	LVI
3.8 HbA1c.....	LXI
3.9 Hypoglykämie und Diabetische Ketoazidose.....	LXVII
4. Diskussion.....	LXVIII
4.1 HbA1c.....	LXVIII
4.2 Time in Range (TIR).....	LXX

4.3	Beziehung zwischen HbA1c und TIR	LXXI
4.4	Limitationen.....	LXXII
4.5	Schlussfolgerung	LXXIII
Literaturverzeichnis		LXXV

Abkürzungen und deren Erklärung

T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
HCL	Hybrid-Closed-Loop
DKA	Diabetische Ketoazidose
ADA	American Diabetes Association
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
GDM	Gestationsdiabetes
Tab.	Tabelle
HHS	hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom
HbA1c	Hämoglobin A1c
oGTT	oralen Glukosetoleranztest
ÖGD	Österreichischen Diabetesgesellschaft
Abb.	Abbildung
GAD	Glutamatdecarboxylase
IA2	Insulinom-assoziierte Protein
IGF	insulinähnlichen Wachstumsfaktoren
CVB	Coxsackievirus B
GADA /GAD	Glutamatdecarboxylase
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
DME	Diabetisches Makulaödem
AER	Albuminausscheidungsrate
CKD	Chronische Nierenerkrankung
KVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen
apoB	Apolipoprotein B
DKD	Diabetische Nierenerkrankung
AITD	Autoimmunthyreopathie

TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
ZnT8	Zinktransporter-8
GFD	glutenfreie Diät
APEDÖ	Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetes
ISPAD	International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes
CGM	Kontinuierliches Glukosemonitoring
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
RAI	Schnell wirkende Insulinanaloga
BGL	Blutzuckerspiegels
AID	Automatisiertes Insulinabgabesystem
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
FDA	Food and Drug Administration
ICT	Intensivierten konventionellen Insulintherapie
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
CT	Konventionelle Insulintherapie
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörungen
EM	Erstmanifestation
BMI	Body-Mass-Index
IFCC	The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
TIR	Time in Range
iDCL	International Diabetes Closed-Loop
a	Jahre

Abbildungsverzeichnis

Abbildung (Abb.) 1: Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus (1).....	XVII
Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren (modifiziert nach 14).....	XX
Abbildung 3: Diagramm mit den Inzidenzraten von Typ-1-Diabetes bei Kindern in Österreich. (Eigene Darstellung basierend auf Daten 1)	XXI
Abbildung 4: CGM-basierte Zielwerte für verschiedene Diabetes-Populationen (34).....	XXXI
Abbildung 5: Geschlechterverteilung Medtronic780G	XLVIII
Abbildung 6: Geschlechterverteilung CamAPS FX.....	XLIX
Abbildung 7: Verteilung der HCL-Systeme Cam APSDX und Medtronic 780G	L
Abbildung 8: Histogramm der Diabetesdauer in Jahren bei Medtronic 780G.....	LIII
Abbildung 9: Histogramm der Diabetesdauer bei Cam APSFX.....	LV
Abbildung 10: Liniendiagramm der Mittelwerte von TIR von Cam APSFX und Medtronic 780G	LVII
Abbildung 11: Boxplotdiagramm TIR von Cam APSFX und Medtronic 780G.....	LVIII
Abbildung 12: Liniendiagramm der Mittelwerte \pm Standardabweichung von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G	LXII
Abbildung 13: Boxplotdiagramm von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G	LXIII
Abbildung 14: Boxplotdiagramm von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G ohne Darstellung aber unter Berücksichtigung der Ausreiser zur besseren Übersicht	LXIII

Tabellenverzeichnis

Tabelle (Tab.) 1: Klassifikation des Diabetes mellitus (modifiziert nach (1,4)).....	XIV
Tabelle 2: Differentialdiagnostische Überlegungen zur Unterscheidung von Typ1 und Typ2 (modifiziert nach (8))	XV
Tabelle 3: Faktoren, die bei der Entstehung von Diabetes mellitus eine Rolle spielen (18).....	XXII
Tabelle 4: Zielwerte der Plasmaglukose und des HbA1c (laut der «International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2018 (32)	XXIX
Tabelle 5: Insulinarten modifiziert nach den Guidelines 2018 der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (36)	XXXIII
Tabelle 6: Geschlechterverteilung Medtronic780G	XLVIII
Tabelle 7: Geschlechterverteilung CamAPSF.....	XLVIII
Tabelle 8: Verteilung der HCL-Systeme Cam APSFX und Medtronic 780G	XLIX
Tabelle 9: Altershäufigkeiten der Kinder und Jugendlichen mit Medtronic 780G.....	L
Tabelle 10: Statistische Daten der Altersverteilung bei Medtronic 780G	LI
Tabelle 11: Altershäufigkeiten der Kinder und Jugendlichen mit Cam APSFX	LI
Tabelle 12: Statistische Daten der Altersverteilung bei Cam APSFX.....	LII
Tabelle 13: Statistische Daten der Diabetesdauer in Jahren bei Medtronic 780G.....	LII
Tabelle 14: Intervalle von der Diabetesdauer in Jahren mit deren Häufigkeit.....	LIII
Tabelle 15: Statistische Daten der Diabetesdauer in Jahren bei Cam APSFX.....	LIV
Tabelle 16: Intervalle von der Diabetesdauer in Jahren mit deren Häufigkeit.....	LIV
Tabelle 17: Deskriptive Analyse der TIR-Werte von Cam APSF X und Medtronic 780G..	LVI
Tabelle 18: Shapiro-Wilk-Tests für Normalverteilung der TIR-Werte	LIX
Tabelle 19: Friedman-Test der TIR.....	LIX
Tabelle 20: Paarweisen Wilcoxon-Tests zum Vergleich der TIR-Werte.....	LX
Tabelle 21: Deskriptive Analyse der HbA1c-Werte von Cam APSFX und Medtronic 780G	LXI
Tabelle 22: Shapiro-Wilk-Tests für Normalverteilung der HbA1c-Werte	LXV
Tabelle 23: Friedman-Test der HbA1c-Werte	LXV
Tabelle 24: Paarweisen Wilcoxon-Tests zum Vergleich der HbA1c-Werte.....	LXVI

1. Einleitung

Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten chronischen Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die aktuellen österreichischen Inzidenzzahlen für die Altersgruppe von 0 bis 14 Jahren stammen aus dem Zeitraum von 1989 bis 2021. Von den 5.888 in dieser Zeitspanne erfassten Fällen hatten 94,3 % einen Typ-1-Diabetes (T1D), 1,8 % einen Typ-2-Diabetes (T2D) und 3,9 % einen anderen Diabetestyp. (1)

Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem die insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas zerstört, was zu einem absoluten Insulinmangel führt. Infolgedessen steigt der Blutzuckerspiegel signifikant an, was unbehandelt zu schweren Stoffwechselentgleisungen führen kann. Kinder mit T1D müssen daher mehrmals täglich ihren Blutzuckerspiegel überwachen, den Kohlenhydratgehalt ihrer Mahlzeiten berechnen und die entsprechende Insulindosis verabreichen. Das Hauptziel der Diabetesbehandlung besteht in der Aufrechterhaltung einer möglichst normoglykämischen Stoffwechsellage sowie der Vermeidung von Akutkomplikationen wie schwerer Hypoglykämie oder diabetischer Ketoazidose und langfristigen Folgeerkrankungen wie Nephropathie, Neuropathie oder Retinopathie. (2)

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, ein umfassendes Verständnis für Diabetes mellitus, insbesondere Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, zu vermitteln und einen Einblick in die spezielle Therapieform des Hybrid-Closed-Loop-Systems (HCL) zu geben. Die Arbeit verwendet eine quantitative Forschungsmethodik, um einen Vergleich zwischen konventionellen Insulinpumpen und HCL-Systemen zu ziehen. Im abschließenden Teil wird die Forschungsfrage „Retrospektive Analyse der Stoffwechselkontrolle vor und nach der Umstellung von Insulinpumpen auf Hybrid-Closed-Loop-Systeme bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus“ beantwortet.

Die Diplomarbeit basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse. Durch gezielte Recherche wurden alle Patient*innen identifiziert, die im Alter von 0 bis 18 Jahren zwischen Oktober 2019 und März 2024 an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz von einer kontinuierliche subkutane Insulin Infusion (CSII) auf ein HCL-System umgestellt wurden. Auf Grundlage dieser Daten wird im abschließenden Teil die oben genannte Forschungsfrage beantwortet.

1.1 Allgemeine Darstellung des Diabetes mellitus

1.1.1 Definition

Der Begriff „Diabetes mellitus“ stammt aus der lateinischen Sprache ab und bedeutet „honigsüßer Durchfluss“. Diese Krankheit gehört zu den ältesten bekannten Leiden der Menschheit. Erstmalige Beschreibungen und Therapieempfehlungen sind in einem aus dem Jahr 1550 v. Christus stammenden ägyptischen Papyrus zu finden. In der Neuzeit wurde die Erkrankung detaillierter beschrieben, einschließlich des Hauptsymptoms, dem „süßen Geschmack des Urins bei Diabetiker*innen“. (3)

Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von chronischen Stoffwechselerkrankungen, deren häufigste Manifestation die Hyperglykämie ist. Typ-1-Diabetes mellitus ist durch die fortschreitende Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas charakterisiert. Dieser Prozess führt zu einem absoluten Insulinmangel, der die Erhöhung des Blutzuckerspiegels erklärt. (4) Zu den typischen Symptomen gehören Polydipsie, Polyurie, erhöhte Infektanfälligkeit sowie das Risiko einer diabetischen Ketoazidose (DKA) mit der Folge eines Coma diabeticum. Chronische Hyperglykämie steht in Zusammenhang mit langfristigen Schäden und Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe wie Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße. (4)

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Typ-2-Diabetes um eine Erkrankung, die durch einen relativen Insulinmangel infolge einer Insulinresistenz oder eines erhöhten Insulinbedarfs aufgrund einer Adipositas gekennzeichnet ist. Das Pankreas produziert weiterhin Insulin, jedoch nicht in ausreichender Menge. Typ-2-Diabetes tritt besonders häufig bei Menschen im höheren Alter auf und wird daher in dieser Arbeit nur vereinzelt thematisiert. (4),(5)

1.1.2 Klassifikation

Die aktuelle Klassifikation der American Diabetes Association (ADA, 2022) klassifiziert die unterschiedlichen Diabetesformen von Typ I bis Typ IV. Diabetes mellitus Typ 1, von dem mehr als 90% der Kinder und Jugendlichen betroffen sind, kann sich in jedem Alter manifestieren, auch im Säuglingsalter. Die höchste Inzidenz liegt jedoch in den Grundschuljahren. Andere Formen von Diabetes, die im Kindes- und Jugendalter auftreten, sind Typ-2-Diabetes sowie Typ 3 Diabetes. (1)

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt in 4 Typen	
Typ 1 Diabetes	<p>Die Insulinsekretion wird durch eine überwiegend immunologische Zerstörung der pankreatischen Betazellen gestört, die in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt.</p> <p><u>LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)</u></p> <p>Die Bezeichnung LADA beschreibt eine Sonderform des immunologisch bedingten Typ-1-Diabetes (T1D). Es handelt sich um eine Untergruppe von Erwachsenen (meist älter als 25 Jahre), die zunächst als Typ-2-Diabetiker diagnostiziert werden. Erst nach der Diagnose zeigen sich jedoch Autoantikörper, die typisch für den Typ-1-Diabetes sind. Diese Form des Diabetes zeichnet sich durch einen langsam fortschreitenden Verlust der Insulinproduktion aus. In den ersten Monaten nach der Diagnose ist oft noch keine Insulintherapie notwendig, da die Betroffenen relativ langsam einen Insulinmangel entwickeln. (6,7)</p>
Typ 2 Diabetes	<p>Insulinresistenz tritt auf, wenn die Insulinwirkung abnimmt und die Betazellfunktion kontinuierlich weniger wird. Zuerst treten ein relativer Insulinmangel sowie eine Störung der Insulinsekretion, die von Glukose abhängt, auf. Allein oder als Teil eines metabolischen Syndroms mit erhöhtem Risiko für makrovaskuläre Folgen sind die Funktionsstörungen schon lange vor der klinischen Manifestation des Diabetes in verschiedenen Ausprägungen vorhanden.</p>
Andere spezifische Diabetes-Formen = Typ 3 Diabetes	<p>Erkrankungen des Pankreas (z. B. Pankreatitis, Traumen, Operationen, Tumoren, Hämochromatose, zystische Fibrose), endokriner Organe (z. B. Cushing-Syndrom, Akromegalie), medikamentös-chemisch (z. B. Glukokortikoide, α-Interferon, Posttransplantations-Diabetes, hochaktive antiretrovirale Therapie bei HIV/AIDS), genetische Defekte der Insulinsekretion (z. B. Formen des Maturity Onset Diabetes of the Young [MODY]) und der Insulinwirkung (z. B. Lipoatropher Diabetes), sowie anderer genetische Syndrome wie Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrome.</p>
Gestationsdiabetes (GDM) = Typ 4	<p>GDM ist eine Glukosetoleranzstörung, die zum ersten Mal im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft auftritt, sofern außerhalb der Schwangerschaft kein Diabetes mellitus vorliegt.</p>

Tabelle (Tab.) 1: Klassifikation des Diabetes mellitus (modifiziert nach (1,4))

Differentialdiagnostik zwischen Typ 1 und Typ 2

Kriterium	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes
Häufigkeit	Selten, < 10%	Häufig – 90%
Manifestationsalter	< 40 Jahren (Ausnahme: LADA)	> 40 Jahren, steigende frühere Manifestation
Körpergewicht	Meist Normalgewicht	Meist Adipositas
Symptome	Häufig	Seltener
Neigung zur diabetischen Ketoazidose (DKA)	Ausgeprägt	Fehlend oder nur gering
Familiäre Häufung	Gering	Typisch
Plasma C-Peptid	Meist niedrig bis fehlend	Meist normal bis erhöht
Inselzell-Antikörper	85–95% + (GAD, ICA, IA-2, IAA) Zink 8 Transporter	-
HLA-Assoziation	+ (HLA-DR/DQ)	-
Insulintherapie	Sofort erforderlich	Oft erst nach längerem Verlauf

Tabelle 2: Differentialdiagnostische Überlegungen zur Unterscheidung von Typ1 und Typ2 (modifiziert nach (8))

1.1.3 Klinik des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 1

Charakteristische Leitsymptome des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen sind eine ausgeprägte Polyurie, eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme (Polydipsie) und eine ungewollte Gewichtsreduktion. Die initialen klinischen Manifestationen des Diabetes mellitus Typ 1 variieren in ihrer Schwere und können von einer asymptomatischen Hyperglykämie bis hin zu einer lebensbedrohlichen diabetischen Ketoazidose (DKA) reichen. (9), (10) Bei Kindern tritt am häufigsten eine symptomatische Hyperglykämie mit Azidose auf, die sich über mehrere Tage bis Wochen entwickelt und durch Polyurie und Polydipsie charakterisiert ist. Die Polyurie kann sich als Nykturie, Enuresis oder Inkontinenz am Tag äußern. Bei Kleinkindern,

die noch nicht trocken sind, fällt den Eltern möglicherweise eine Zunahme der Häufigkeit und des Volumens von nassen Windeln auf. Die pathophysiologische Grundlage dieser Symptomatik ist die infolge eines erhöhten Blutzuckerspiegels auftretende osmotische Diurese, die zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust führt. (9), (10)

Etwa 50% der betroffenen Kinder zeigen zusätzlich eine Gewichtsabnahme, bedingt durch verstärkte katabole Prozesse, sowie ein verlangsamtes Längenwachstum. (9), (10)

Zudem können unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, Hautinfektionen (beispielsweise durch Candida), verschwommenes Sehen (bedingt durch die Hyperosmolarität der Linse und des Glaskörpers) sowie Übelkeit und Erbrechen auftreten, letztere durch die Akkumulation von Ketonkörpern im Blut (Ketonämie) infolge des gesteigerten Fettabbaus. (9), (10) In fortgeschrittenen Fällen, bei denen keine rechtzeitige Diagnose und Therapie erfolgt, kann sich eine diabetische Ketoazidose entwickeln. Diese lebensbedrohliche Komplikation ist durch metabolische Azidose, Dehydratation, Tachykardie und Hyperventilation (Kussmaul-Atmung) gekennzeichnet. (9), (10)

Diabetes mellitus Typ 2

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich der Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen häufig mit einer weniger ausgeprägten Symptomatik oder verläuft sogar asymptomatisch. (9), (10) Viele Kinder weisen lediglich milde klinische Symptome auf, die oft nur durch Routineuntersuchungen oder Zufallsbefunde im Rahmen von Blut- oder Urinanalysen entdeckt werden. Die betroffenen Kinder berichten in einigen Fällen über Polydipsie und Polyurie, die jedoch meist subtiler auftreten und langsamer fortschreiten als bei Typ-1-Diabetes. (9), (10)

Trotz der geringeren klinischen Ausprägung kann es bei einigen Kindern mit Typ-2-Diabetes zu schwerwiegenden akuten Stoffwechsellstörungen kommen, wie dem hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom (HHS). (9), (10) Diese seltene, aber ernstzunehmende Komplikation geht mit einer erheblichen Dehydratation, Elektrolytstörungen und Bewusstseinstörungen einher. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes ist die diabetische Ketoazidose bei Typ-2-Diabetes weniger häufig, kann jedoch auch vorkommen. (9), (10)

1.1.4 Diagnostik des Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Typ-1-Diabetes im Kindesalter basiert in der Regel auf den typischen Symptomen, einer Harnuntersuchung, sowie der Messung von Blutzucker und Hämoglobin A1c (HbA1c). Diabetesspezifische Autoantikörper (ICA, IA2, IAA, GAD, ZnT8-Ak) können auch bei ca. 90% der betroffenen Kinder nachgewiesen werden. (1) Die Kriterien für die Diagnose sind die gleichen wie bei Erwachsenen. Allerdings variiert die Glukosebelastung im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) je nach Körpergewicht. Bei Kindern mit T1D ist ein oGTT nur selten erforderlich, hat aber eine erhebliche Bedeutung für die Diagnose anderer Formen von Diabetes, wie zum Beispiel Typ-2-Diabetes oder MODY. (1)

HbA1c > 6,5 % (IFCC > 48 mmol/mol) (DCCT-standardisiertes Labor)

oder

Nüchtern-Plasma-Glukose \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l) (mindestens 8 h keine Kalorienaufnahme)

oder

2-h-Plasma-Glukose beim oGTT \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (der oGTT soll mit einer Glukosebelastung von 1,75 g/kgKG, maximal 75 g durchgeführt werden)

oder

Klassische diabetesspezifische Symptome oder hyperglykämische Krise mit einer Plasmaglukose \geq 200 mg/dl

Abbildung (Abb.) 1: Diagnosekriterien für einen Diabetes mellitus (1)

Zusammenfassend gilt als beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus typische klinische Symptome plus ein spontan gemessener Blutzuckerwert über 200mg/dl, ein Nüchternblutzucker Wert über 126mg/dl, ein HbA1c-Wert über 6,5% oder ein Plasmaglukosewert nach 2 Stunden über 200mg/dl im Rahmen eines oGTT. (9)

HbA1c

Gemäß den Richtlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) wurden erhöhte HbA1c-Werte zu den Standardkriterien für Diabetes mellitus hinzugefügt. Wenn der HbA1c-Schwellenwert größer als 6,5% ist, kann die Diagnose Diabetes gestellt werden. Werte zwischen 5,7% und 6,4% weisen auf ein erhöhtes Risiko hin. Daher wird in solchen Fällen

eine weitere Untersuchung durch Nüchternglukose-Messung und oGTT vorgeschlagen. Aber niedrigere HbA1c-Werte können kein erhöhtes Risiko für Diabetes ausschließen. (8)

Nüchternglukose

Derzeit werden Nüchtern-Glukose-Werte im venösen Plasma von $< 100\text{mg/dl}$ ($< 5,6\text{mmol/l}$) als „normal“ betrachtet (Nüchtern bedeutet, dass der/die Patient*in für mindestens 8 Stunden keine Kalorien zu sich genommen hat). (8) Eine Glukosestoffwechselstörung oder Folgeschäden sind bei niedrigeren Werten jedoch nicht auszuschließen. Die Entscheidung für die Grenzwerte beruht auf einer hauptsächlich konstanten Verbindung zwischen einem Anstieg des Blutglukosespiegels (nüchtern und 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung) und einem Anstieg des Risikos für Folgeschäden. (8)

oGTT

Die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests ist nicht notwendig und sollte vermieden werden, wenn eine Diagnose durch andere Kriterien erfolgen kann. Wenn nötig, sollte der Test mit $1,75\text{g/kg}$ (maximal 75g) in Wasser gelöster Glukose durchgeführt werden. (9) Ein zweistündiger Plasmaglukosespiegel von mehr als 200mg/dl ($11,1\text{mmol/l}$) ist als pathologisch zu betrachten. Bei Kindern, die keine, nur leichte oder untypische Symptome aufweisen, sowie bei vermuteten Fällen von Typ 2 oder monogenem Diabetes und standardmäßig in der Schwangerschaft kann der Test nützlich sein. (9)

Unterscheidung Typ 1 und Typ 2

Zur Unterscheidung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes sollten, zusätzlich zur Anamnese und klinischen Präsentation Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Hierzu gehören die Messung der C-Peptid- und Insulinspiegel, sofern keine Insulintherapie erfolgt, sowie Tests auf Autoantikörper gegen Pankreasinselzellproteine. Diese Autoantikörper umfassen solche gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Insulin, das Insulinom-assoziierte Protein Tyrosinphosphatase AK (IA2) und den Zinktransporter ZnT8. (9) Über 90% der Patient*innen mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes zeigen mindestens einen dieser Autoantikörper, während deren Fehlen auf Typ-2-Diabetes hinweist. Ein erheblicher Anteil (10-20%) der Kinder, die klinisch einen Phänotyp des Typ-2-Diabetes zeigen, weisen jedoch ebenfalls Autoantikörper auf und werden dann als Typ-1-Diabetes klassifiziert. Diese Patient*innen haben in der Regel eine schnellere Progression hin zur Insulinabhängigkeit und ein erhöhtes Risiko für weitere Autoimmunerkrankungen. (9)

1.2 Typ 1 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

1.2.1 Epidemiologie

Diabetes mellitus zählt zu einer der häufigsten sowie weit verbreitetsten Stoffwechselerkrankungen, die weltweit in jeder Altersstufe vorkommen. Etwa 90% der Erkrankten leiden an einem T2D, 10% an einem T1D. (11)

Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes handelt es sich in 95% der Fälle um einen T1D und zugleich um die häufigste Stoffwechselerkrankung in diesen Altersstufen. (1), (12)

Weltweit

Typ-1-Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Weltweit nimmt die Inzidenz von T1D bei Kindern kontinuierlich zu, wobei die genauen Ursachen für diesen Anstieg noch nicht vollständig verstanden werden. (12) (13) Laut einer Untersuchung der International Diabetes Federation Atlas werden 2021 weltweit ungefähr 108.300 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren mit Typ-1-Diabetes diagnostiziert. Unter Berücksichtigung der Altersgruppe bis 20 Jahre steigt diese Zahl auf 149.500. (14) In Populationen nordeuropäischer Abstammung sowie in verschiedenen Ländern des Mittleren Ostens und Nordafrikas sind die altersstandardisierten Inzidenzen am höchsten. Insbesondere in der Altersgruppe von 15–19 Jahren sind die Inzidenzverhältnisse im afrikanischen Raum über dreimal höher als in anderen Regionen. (14) Die Untersuchung weist darauf hin, dass bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren die geschätzte Anzahl neuer T1D-Fälle von 98.200 auf 108.300 und bei Kindern im Alter von 0–19 Jahren von 128.900 auf 149.500 angestiegen ist. Der Anstieg war in den Gebieten Nordafrikas, des Nahen Ostens und Afrikas am deutlichsten zu verzeichnen. (14) Die Schätzungen wurden vor allem durch neue Daten aus Gabun, Eritrea und Algerien unterstützt. Allerdings gibt es bedeutende weltweite Unterschiede in den Inzidenzraten. Finnlands Inzidenz ist etwa das 50-fache höher als die vieler Länder in Südostasien, Afrika und Lateinamerika. (14)

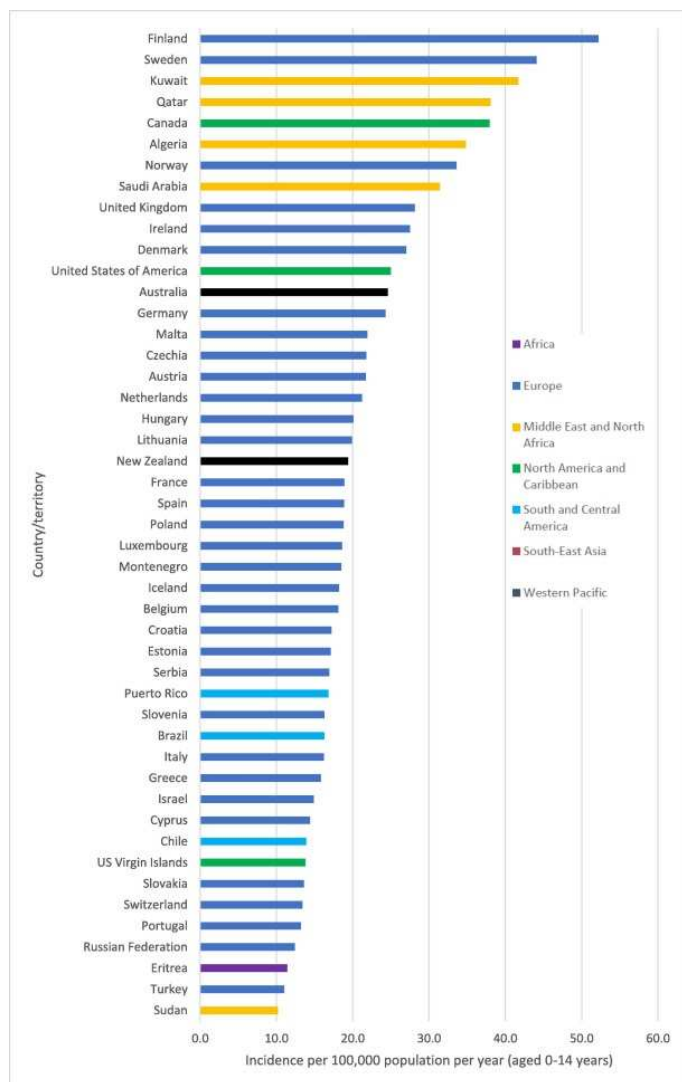


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz von Typ-1-Diabetes bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren (modifiziert nach(14))

Europa

In Europa zeigt sich seit Jahrzehnten ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenzrate. Laut aktuellen Daten steigt die jährliche Inzidenz von T1D bei Kindern und Jugendlichen in Europa um etwa 3–4 % pro Jahr. (15), (16)

Die Inzidenzraten variieren jedoch erheblich zwischen den europäischen Ländern.

Skandinavische Länder wie Finnland und Schweden weisen mit 30–60 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder pro Jahr die höchsten Raten auf, während Länder in Südeuropa niedrigere Raten verzeichnen.(16) In Deutschland erkrankten im Jahr 2020 etwa 4.000 Kinder und Jugendliche neu an T1D, was einer Inzidenz von 29,2 pro 100.000 Personenjahre entspricht. (15)

Eine EU-Studie warnte bereits 2008 vor einer möglichen Verdopplung der T1D-Fälle bei Kindern unter 5 Jahren bis 2020, wobei die Gesamtzahl der Neuerkrankungen in Europa auf 24.400 pro Jahr ansteigen könnte. (17)

Österreich

Die Austrian Diabetes Incidence Study Cohort umfasste alle neu diagnostizierten Menschen mit Diabetes unter 15 Jahren in einer prospektiven, populationsbasierten Studie. (1)

Die neuesten Daten zu den österreichischen Inzidenzzahlen für die Altersgruppe 0 bis 14 Jahre stammen aus dem Zeitraum 1989 bis 2021. Von den 5.888 erfassten Fällen hatten 94,3% einen Typ-1-Diabetes (T1D), 1,8% einen Typ-2-Diabetes (T2D) und 3,9% eine andere Diabetesform. Zwischen 1989 und 2011 zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der T1D-Inzidenz, während zwischen 2012 und 2020 ein Plateau erreicht wurde. Im Jahr 2021 wies Österreich die höchste standardisierte T1D-Rate von 28,6/100.000/Jahr auf. (1)

Des Weiteren wurde im Jahr 2021 eine österreichische standardisierte Inzidenzrate für Diabetes mellitus Typ 1 von 28,6/100.000/Jahr verzeichnet. Dieser Anstieg fiel mit der globalen COVID-19-Pandemie zusammen, jedoch konnte keine Aussage zur Kausalität getroffen werden, da in den Inzidenzregistern weder Infektionen noch Impfungen erfasst wurden. (1)

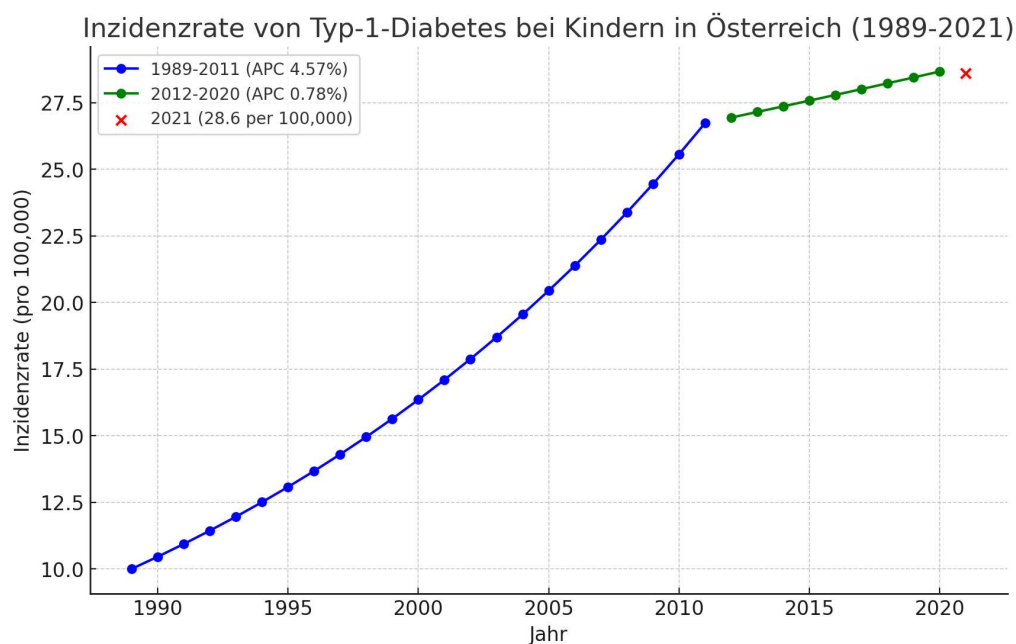


Abbildung 3: Diagramm mit den Inzidenzraten von Typ-1-Diabetes bei Kindern in Österreich. (Eigene Darstellung basierend auf Daten (1))

1.2.2 Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1

Faktoren, die bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes mellitus ursächlich eine Rolle spielen können:

- **Genetische Suszeptibilität:**
 - Diabetes-Loci (VNTR, Vitamin D Rezeptor etc.)
 - HLA-Klassen Autoimmunität
- **Autoimmunität**
 - Zytokine, Zytokin Rezeptoren
 - Th1/Th2-Verschiebung
 - Molekulares Mimikry (Kuhmilchantigene, Coxsackie-Sequenzen)
- **Toxine und Nahrungsmittelbestandteile:**
 - Kuhmilchproteine
 - Nitrosamine
- **Infektionen:**
 - Viren (Adeno, Röteln, Coxsackie, Hepatitis A, B, C etc.)

Tabelle 3: Faktoren, die bei der Entstehung von Diabetes mellitus eine Rolle spielen (18)

Der Typ-1-Diabetes ist eine komplexe und ätiopathologisch heterogene Erkrankung, deren zugrunde liegende pathogenetische Mechanismen bislang nicht vollständig erklärt sind. Typ-1-Diabetes ist eine Autoimmunerkrankung, die durch Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Individuen ausgelöst wird. Diese Form des Diabetes zeichnet sich durch die progressive, autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas aus.

Dabei spielt die Aktivierung proapoptotischer Signalwege, die durch inflammatorische Zytokine ausgelöst werden und zum programmierten Zelltod führen, eine zentrale Rolle. Typ-1-Diabetes wird daher als zellvermittelte Autoimmunerkrankung klassifiziert. (18)

Genetische Prädisposition

Die Entstehung des Typ-1-Diabetes (T1D) ist eng mit einer genetischen Disposition verknüpft. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die HLA-Region auf Chromosom 6p21, insbesondere die HLA-DR- und HLA-DQ-Allele. Insbesondere die Kombination der Allele HLA-DR3 und HLA-DR4 ist mit einem signifikant erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert.

Darüber hinaus tragen auch Nicht-HLA-assoziierte Gene wie INS, PTPN22 und IL2RA zur genetischen Suszeptibilität bei. Die genetische Prädisposition allein reicht jedoch nicht aus, um die Krankheit auszulösen, sondern führt vielmehr zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine Fehlregulation immunologischer Prozesse. (19)

Autoimmunprozesse

Der T1D ist charakterisiert durch die autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen im Pankreas. Dabei kommt es zu einer Infiltration der Langerhans-Inseln durch autoreaktive CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten. Diese immunvermittelte Entzündungsreaktion führt zu einer progressiven Apoptose der β -Zellen. Zusätzlich begünstigt eine Dysfunktion regulatorischer T-Zellen (Tregs) die Entstehung und Aufrechterhaltung der Autoimmunreaktion. Inselautoantikörper, die gegen spezifische β -Zell-Antigene wie Insulin, GAD65, IA-2 oder ZnT8 gerichtet sind, lassen sich häufig bereits Jahre vor dem klinischen Manifestationszeitpunkt nachweisen und dienen als Marker für das Autoimmunstadium der Erkrankung. (19)

Umweltfaktoren

Neben der genetischen Veranlagung spielen auch Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese. Insbesondere virale Infektionen, wie durch Enteroviren, sowie eine gestörte Zusammensetzung der Darmmikrobiota werden als Trigger der Autoimmunität diskutiert. Zusätzlich deuten aktuelle Erkenntnisse auf die Bedeutung epigenetischer Modifikationen hin, die sowohl die Immunantwort als auch die β -Zell-Integrität beeinflussen können.(19)

Ernährungsfaktor

Typ-1-Diabetes ist durch eine subklinische Vorphase gekennzeichnet. In dieser Phase entwickelt sich eine Autoimmunität gegen β -Zellen, die bei genetisch prädisponierten Individuen mit variabler Geschwindigkeit in eine manifeste Krankheit übergehen kann. Eine Vielzahl an Studien belegt mittlerweile die zentrale Rolle von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Typ-1-Diabetes. (20) Prospektive Geburtskohortenstudien zeigen, dass die ersten Anzeichen einer Autoimmunität gegen β -Zellen bereits im ersten Lebensjahr auftreten können. Dies deutet darauf hin, dass die Risikofaktoren für die Entwicklung von β -Zell-Autoimmunität und Typ-1-Diabetes bereits im Säuglingsalter wirken müssen. In dieser frühen Phase der Kindheit stellt die Ernährung einen wesentlichen exogenen Einflussfaktor dar. (20)

Bislang konnte jedoch kein spezifischer diätetischer Faktor eindeutig als Risikofaktor für die β -Zell-Autoimmunität oder Typ-1-Diabetes identifiziert werden, und es gibt eine Reihe widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkungen verschiedener Nahrungsmittel. Diese Unterschiede könnten auf geografische und kulturelle Variationen in den Ernährungsgewohnheiten von Säuglingen zurückzuführen sein. (20) Die meisten Studien legen nahe, dass eine frühzeitige Einführung von komplexen, fremden Proteinen ein Risikofaktor für β -Zell-Autoimmunität darstellen kann. Eine Pilotstudie deutet zudem darauf hin, dass das Abstillen und der Umstieg auf eine stark hydrolysierte Säuglingsnahrung das Risiko einer β -Zell-Autoimmunität verringern könnte. (20)

Vitamin D

In den vergangenen Jahren ist die Bedeutung von Vitamin D gestiegen, vor allem im Kontext der Entstehung von Typ-1-Diabetes. Es wurden viele Untersuchungen durchgeführt, in denen festgestellt wurde, dass ein niedriger Vitamin-D-Spiegel, vor allem in den ersten zwölf Lebensmonaten, ein höheres Risiko für die Entwicklung von T1D mit sich bringt. (21)

Kuhmilchproteine

Zahlreiche ökologische und Zeitreihenstudien haben einen Zusammenhang zwischen Typ-1-Diabetes und dem Kontakt mit Kuhmilch oder einer verkürzten Stilldauer gezeigt. In einer 13-Fall-Kontroll-Studie von 1998 wurde festgestellt, dass die Diagnose von Typ-1-Diabetes mit einem frühen Abstillen vor dem dritten Lebensmonat und einer frühen Exposition gegenüber Kuhmilch vor dem vierten Lebensmonat assoziiert ist. Laut der Studie könnte daher der frühe Kontakt mit Kuhmilch ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von Typ-1-Diabetes sein und das Risiko sei etwa um das 1,5-fache erhöht. (22)

Nitrate und Nitrite

Einige Nahrungsmittel, wie Gemüse und bestimmte Fleischprodukte, sowie Trinkwasser können hohe Nitratkonzentrationen enthalten. Im Darm wird Nitrat zu Nitrit reduziert, welches wiederum mit Aminen und Amiden zu N-Nitrose-Verbindungen reagiert. Diese Verbindungen zeigten in Tierexperimenten einen direkt β -Zell-toxischen Effekt. Darüber hinaus wird vermutet, dass sie die diabetogene Wirkung bestimmter Virusverbindungen verstärken können (23)

Virusinfektion

Wiederkehrende virale Infektionen der Atemwege in den ersten sechs Lebensmonaten wurden in einer großen, bevölkerungsbasierten Stichprobe mit der Entwicklung von Typ-1-Diabetes (T1D) bis zum Alter von 8 Jahren in Verbindung gebracht. (24) Es bleibt jedoch unklar, ob

diese Assoziation auf eine erhöhte Virusbelastung oder auf eine Beeinträchtigung der Immunantwort – möglicherweise aufgrund genetischer Prädisposition – zurückzuführen ist. Eine weitere Studie aus Taiwan ergab einen Zusammenhang zwischen Enterovirus-Infektionen und einem erhöhten Risiko für T1D, konnte jedoch keine unterschiedlichen Zeitfenster für die Virusbelastung untersuchen. (24)

Psychosoziale Faktoren

Es gibt zunehmend evidenzbasierte Daten für den ätiopathogenetischen Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Entwicklung von Typ-1-Diabetes, die belegen, dass bestimmte Lebensereignisse, insbesondere Stresssituationen, die Manifestation von T1D begünstigen können. Belastungen wie Verletzungen, Operationen oder psychischen Traumata wird eine manifestationsfördernde Wirkung zugeschrieben. (23) Als möglicher zugrundeliegender Mechanismus wird eine vermehrte Sekretion von Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Glukokortikoiden und dem Wachstumshormon vermutet, die in Stresssituationen freigesetzt werden und alle kontrainsulinär wirken. Diese gesteigerte Hormonfreisetzung könnte eine bereits bestehende Glukosetoleranzstörung verstärken und bei fortgeschrittener Destruktion der β -Zellen – wenn etwa 80 % der Zellen zerstört sind – zur klinischen Manifestation von T1D führen. (23)

1.2.3 Akutkomplikationen

Sowohl bei Manifestation des T1D als auch im Verlauf während einer Insulin-Therapie können Akutkomplikationen auftreten. Zum einen handelt es sich dabei um die diabetische Ketoazidose (DKA), welche die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit T1D darstellt. Zum anderen kann es als akute Nebenwirkung einer Insulintherapie zu Hypoglykämien unterschiedlichen Ausmaßes kommen. (23)

Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose entsteht durch einen Mangel an zirkulierendem Insulin und erhöhten Spiegeln von gegenregulatorischen Hormonen wie Glukagon, Katecholaminen, Kortisol und Wachstumshormon. Die häufigsten Ursachen für DKA bei Kindern mit bestehendem Diabetes sind die Erstmanifestation sowie das Auslassen von Insulin oder Störungen in der Insulinzufuhr, insbesondere bei der Verwendung von Insulinpumpen. In

einer Minderheit der Fälle wird DKA durch Infektionen, beispielsweise durch Gastroenteritis, ausgelöst. (25)

Ein relativer Insulinmangel tritt auf, wenn die Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone aufgrund von Stressbedingungen signifikant ansteigen. Dies führt zu einer katabolen Stoffwechsellage, bei der die Glukoseproduktion durch Leber und Nieren erhöht ist, die Glukoseverwertung im peripheren Gewebe gestört wird und eine Hyperglykämie sowie Hyperosmolarität entstehen. Gleichzeitig fördert der Insulinmangel die Lipolyse und Ketogenese, was zur Ketonämie und metabolischen Azidose führt. (25) Die Überschreitung des Nierenschwellenwerts für Glukose (etwa 10mmol/L) führt zu einer osmotischen Diurese und dem Verlust wichtiger Elektrolyte wie Natrium und Kalium, was durch Erbrechen bei starker Ketose verstärkt wird. (25)

Die Diagnose einer DKA stützt sich auf die Kombination aus Hyperglykämie, Ketonämie und metabolischer Azidose. Der Schweregrad der DKA wird anhand des pH-Werts und der Bikarbonat-Konzentration im Blut klassifiziert. (25) Die Insulintherapie, ergänzt durch Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr, ist entscheidend, um die lebensbedrohlichen Folgen wie schwere Dehydration und Azidose zu verhindern. (25) Die DKA muss von anderen Zuständen wie dem hyperglykämischen hyperosmolaren Syndrom (HHS) unterschieden werden, das durch eine extreme Hyperglykämie und hohe Serumosmolarität ohne signifikante Ketose gekennzeichnet ist. (25)

Kinder mit neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes präsentieren sich häufig mit einer diabetischen Ketoazidose. Die Häufigkeit variiert in Europa und Nordamerika zwischen etwa 15 % und 70 %. Eine verspätete Diagnose von Diabetes ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer DKA, was besonders während der SARS-CoV-2-Pandemie auffällig war, da durch die Pandemie verursachte Verzögerungen in der medizinischen Versorgung die DKA-Häufigkeit erhöhten. Bei Kindern mit bereits diagnostiziertem Diabetes liegt das Risiko für eine wiederkehrende DKA zwischen 1% und 10% pro Patient*innenjahr. (25)

Hypoglykämie

Hypoglykämie ist eine der häufigsten akuten Komplikationen bei der Behandlung von Typ-1-Diabetes. Sie tritt auf, wenn ein Ungleichgewicht zwischen der Insulindosis, der aufgenommenen Nahrung und der körperlichen Aktivität besteht. (26)

Es gibt keine einheitliche Definition von Hypoglykämie bei Kindern mit Diabetes. Blutzuckerwerte unter 3,3–3,9 mmol/L (60–70 mg/dL) werden allgemein als risikobehaftet angesehen, da in diesem Bereich eine Veränderung der gegenregulatorischen Hormone auftritt, die für die spontane Umkehrung der Hypoglykämie notwendig sind. In der klinischen Praxis wird ein Wert von unter 3,6 mmol/L (65 mg/dL) oft als Grenzwert definiert, während für Forschungszwecke ein Wert von 3,9 mmol/L (70 mg/dL) verwendet wird. (27)

Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien konnte durch Fortschritte in der Insulintherapie und strukturierte Schulungsprogramme reduziert werden. Dennoch bleibt das Risiko insbesondere bei jungen Patientinnen relevant. (28)

Klinisch manifestiert sich eine Hypoglykämie durch eine Symptomatik, die sich in autonome und neuroglykopenische Beschwerden unterteilt. Autonome Symptome umfassen unter anderem Tremor, Tachykardie, Schwitzen und Hungergefühl. Neuroglykopenische Manifestationen betreffen das zentrale Nervensystem und reichen von Konzentrationsstörungen und Verhaltensänderungen bis hin zu Krampfanfällen und Bewusstlosigkeit. Insbesondere bei kleinen Kindern zeigen sich häufig unspezifische Symptome wie Reizbarkeit oder nächtliches Weinen. (28)

Da Kinder Warnsignale oft verspätet oder gar nicht wahrnehmen, wird von der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) ein intensives Monitoring empfohlen, vor allem in Situationen mit erhöhtem Risiko wie körperlicher Belastung oder nächtlichen Stunden. Wiederholte Hypoglykämien können zur Ausbildung einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung („Hypoglykämie-Unawareness“) führen, die das Risiko für schwere Ereignisse erheblich erhöht. (28)

Laut ISPAD-Leitlinien wird zwischen milder/moderater und schwerer Hypoglykämie differenziert. Während bei milder Hypoglykämie eine Selbstbehandlung mittels schnell resorbierbarer Kohlenhydrate möglich ist, erfordert die schwere Hypoglykämie externe Hilfe, z. B. durch die Gabe von Glukagon oder intravenöse Glukose. Zentrales therapeutisches Ziel ist die rasche Normalisierung des Blutzuckerspiegels. (28)

Ein effektives Hypoglykämie-management beinhaltet neben der Akuttherapie auch präventive Maßnahmen wie eine strukturierte Schulung von Kindern und Angehörigen sowie eine individualisierte Anpassung der Insulintherapie. (28)

1.2.4 Langzeitfolgen

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Folgeerkrankungen, insbesondere Mikroangiopathien wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie, sowie für Makroangiopathien wie Arteriosklerose. Diese Komplikationen entwickeln sich typischerweise nach einer Diabetesdauer von 5 bis 10 Jahren. Daher ist ein regelmäßiges Screening zur Früherkennung subklinischer Organveränderungen entscheidend, um durch Optimierung der glykämischen Kontrolle den Verlauf dieser Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Die International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) empfiehlt, ab dem 11. Lebensjahr oder spätestens nach 2 bis 5 Jahren Diabetesdauer jährliche ophthalmologische, nephrologische und neurologische Untersuchungen durchzuführen, um Komorbiditäten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. (29)

1.2.5 Die Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen

Neben dem Ziel, metabolischen Entgleisungen (schwere Hypoglykämien und Hyperglykämie mit Ketoazidose) sowie mikro- und makroangiopathischen Komplikationen zu verhindern, ist die Verbesserung der diabetesbedingten Einschränkung der Lebensqualität in der aktuellen Forschung der Therapiemöglichkeiten von großer Relevanz. Zum einem spielen die Therapiekomponente Schulung in Ernährungskennntnissen und psychosozialer Betreuung, zum anderem die Glukosemessung und Insulinapplikation eine wesentliche Rolle. Dank der Digitalisierung sowie der technischen Hilfsmittel hat dieser Bereich in letzter Zeit enorme Fortschritte gemacht. (30)

Bei Typ-1-Diabetes besteht stets und lebenslang die Notwendigkeit einer Insulintherapie, da es sich um einen absoluten Mangel des Hormons handelt. Für die Substitution des Insulins sind Wissen über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline erforderlich. Es ist von Bedeutung, bei der Therapieplanung die Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin mit basalem Insulinbedarf) und das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Insulinbedarf zu berücksichtigen. (31)

1.2.5.1 Therapieziele

Als metabolisches Ziel bei Kindern und Jugendlichen wurde von der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetes (APEDÖ) ein HbA1c-Wert

≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol) festgesetzt. Die Empfehlungen internationaler Diabetesgesellschaften reichen von HbA1c ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol) bis ≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol). Auch die ADA hat erst kürzlich das Ziel auf ≤ 7,0 % (≤ 53 mmol/mol), gesenkt. In den letzten Jahren wurde somit in allen Empfehlungen eine Senkung des HbA1c-Zielwertes angestrebt. Damit gilt es, den niedrigsten HbA1c-Wert anzustreben, welcher ohne das Risiko schwerer Hypoglykämien erzielt werden kann. Bei Patient*innen mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen oder häufigen Hypoglykämien können individuell höhere HbA1c-Zielwerte erforderlich sein. Es wird empfohlen, die HbA1c-Messung mindestens viermal jährlich durchzuführen. (1)

In den letzten Jahren hat sich der Begriff „Time in Range“ (TIR), der den Prozentsatz der Zeit angibt, in der der Sensorglukosewert zwischen 70 und 180 mg/dL liegt, neben dem HbA1c zu einer neuen Messgröße entwickelt. Über 70 % des Tages sollte man in diesem Zielbereich liegen. Weitere Ziele sind täglich < 4 % unter 70 mg/dL (3,9 mmol/L), < 1 % unter 54 mg/dL (3 mmol/L) und < 25 % über 180 mg/dL (10 mmol/L), weniger als 5 %, wenn >250 mg/dL (13,9 mmol/L). Bezüglich des Risikos von Folgeerkrankungen ist die Zeit im Zielbereich mit den HbA1c-Werten verbunden. (1)

	Nüchtern/vor dem Essen	Postprandial	In der Nacht	HbA1C
ISPAD	4,0–7,0 mmol/l	5,0–10,0 mmol/l	5–8,0 mmol/l	<7% <53 mmol/mol

Tabelle 4: Zielwerte der Plasmaglukose und des HbA1c (laut der «International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes» [ISPAD] 2018 (32))

1.2.5.2 Kontrolle des Blutzuckerspiegels

Behandlungspläne sollten individuell und in enger Zusammenarbeit zwischen Patient*innen, deren Betreuungspersonen und dem multidisziplinären Team erstellt werden. Bei Einschränkungen wie begrenztem Zugang zu Technologien oder psychischen Belastungen können individuelle Ziele festgelegt werden. (33)

Ein HbA1c-Wert von < 48 mmol/mol (6,5 %) wird bei der Remissionsphase oder mit fortschrittlichen Technologien wie kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) empfohlen, insbesondere in Gesundheitssystemen mit gutem technologischem Zugang. Der HbA1c-Wert gibt einen Rückblick auf den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8–12 Wochen. Dabei sind die letzten 30 Tage mit 50 % am stärksten am gemessenen Wert beteiligt. Die vorhergehenden 31–90 Tage tragen 40 % bei, während die Tage 91–120 etwa 10 % ausmachen. Allerdings hat der HbA1c auch Grenzen, insbesondere Zustände, die die Lebensdauer der roten Blutkörperchen beeinflussen, können die Werte verfälschen. Zudem spiegelt der HbA1c-Wert nicht die Blutzuckerschwankungen wider, die das Risiko für Hypoglykämien erhöhen. CGM bietet hier eine bessere Übersicht, indem es sowohl den durchschnittlichen Blutzuckerwert als auch Schwankungen misst. (33)

Wenn CGM-Daten fehlen, können alternative Methoden wie Fruktosamin (zur Messung der Blutzuckerwerte der letzten 2–3 Wochen) oder 1,5-Anhydroglucitol (zur Abbildung von Blutzuckerschwankungen in den letzten 2–14 Tagen) genutzt werden. (33)

Kontinuierliche Blutzuckermesser

Die International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) unterstützt festgelegte Zielvorgaben für die Zeit, die im jeweiligen Blutzuckerbereich verbracht wird:

- 70 % der Zeit zwischen 3,9 und 10 mmol/L (70–180 mg/dl),
- < 4 % unter 3,9 mmol/L (70 mg/dl),
- < 1 % unter 3,0 mmol/L (54 mg/dl),
- < 25 % über 10 mmol/L (180 mg/dl),
- < 5 % über 13,9 mmol/L (250 mg/dl),
- Glykämische Variabilität (%CV) ≤ 36 %. (33)

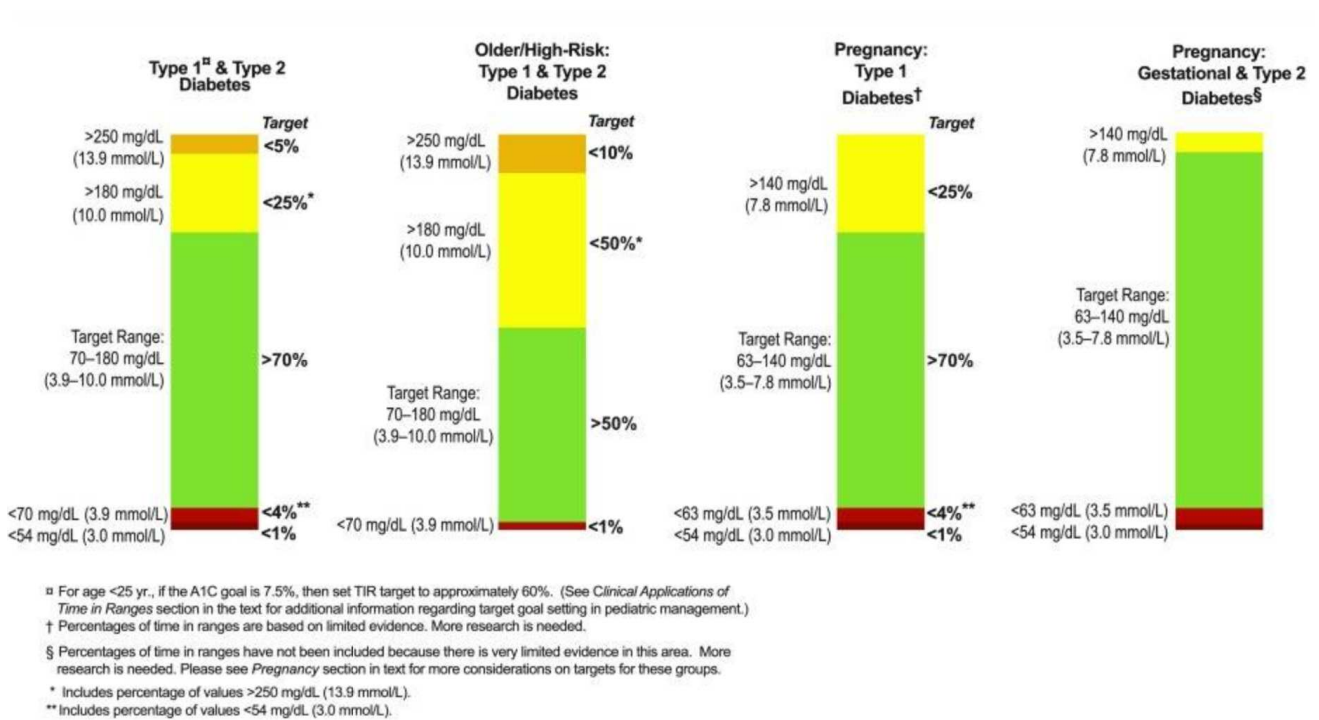


Abbildung 4: CGM-basierte Zielwerte für verschiedene Diabetes-Populationen (34)

Die Grafik vergleicht, wie die Blutzuckerziele je nach Population variieren, insbesondere im Hinblick auf den angestrebten Time in Range. (34)

Typ-1- und Typ-2-Diabetes: Ziel ist es, mehr als 70 % der Zeit im Bereich von 70–180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L) zu bleiben. Hyperglykämie (>180 mg/dL) sollte unter 25 % und schwere Hyperglykämie (>250 mg/dL) unter 5 % bleiben. Hypoglykämie (<70 mg/dL) sollte unter 4 % und schwere Hypoglykämie (<54 mg/dL) unter 1 % bleiben. (34)

CGM liefert wichtige Messwerte, die mit dem HbA1c-Wert und dem Risiko von Komplikationen korrelieren, einschließlich der durchschnittlichen Sensor-Glukose und der glykämischen Variabilität, die Hypoglykämien vorhersagen kann. CGM-Ziele sollten in Verbindung mit den HbA1c-Zielen verwendet werden, wobei bei bestimmten Patient*innengruppen weniger strenge Ziele angewendet werden können, um das allgemeine Wohlbefinden zu schützen. (33)

Studien zeigen, dass CGM die Blutzuckerkontrolle verbessert und die psychische Belastung verringert. Ein früher Einsatz von CGM nach der Diagnose ist mit langfristigen Verbesserungen der HbA1c-Werte verbunden. Der Zugang zu CGM ist jedoch oft ungleich verteilt und hängt von geografischen, sozioökonomischen und gesundheitspolitischen

Faktoren ab. Probleme wie Hautirritationen können zur Beendigung der CGM-Nutzung führen, weshalb ein personalisierter Ansatz bei der Einführung von CGM-Alarmsystemen empfohlen wird. (33)

Besonders im hypoglykämischen Bereich ist die Genauigkeit von CGM entscheidend. Es wird empfohlen, die Zeit unter 3,0 mmol/L (54 mg/dl) so weit wie möglich zu reduzieren. Moderne CGM-Systeme bieten eine hohe Genauigkeit. Dennoch sind Bestätigungen von Hypoglykämien durch kapillare Blutzuckermessung (SMBG) weiterhin notwendig, wenn Symptome nicht mit den Sensorwerten übereinstimmen. (33)

1.2.5.3 Insulinpräparate

In der Insulintherapie werden vier Hauptgruppen von Insulinpräparaten unterschieden:

- Normalinsuline: Sie zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer aus.
- Verzögerungsinsuline: Diese Insuline haben einen langsamen Wirkungseintritt und eine lange Wirkungsdauer.
- Kombinationsinsuline: Diese enthalten feste Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulinen, um sowohl schnelle als auch langanhaltende Effekte zu erzielen. Jedoch werden diese Präparate in der Pädiatrie nicht eingesetzt.
- Insulin-Analoga: Diese modifizierten Insuline weisen eine schnellere oder langsamere Absorptionsrate im Vergleich zu Normal- und Verzögerungsinsulinen auf. (23)

Alle Insulinpräparate müssen parenteral verabreicht werden, da Insulin als Protein im Magen und Darm abgebaut wird, bevor es seine Wirkung entfalten kann. Nach der subkutanen Injektion eines Insulinpräparats mit einer Spritze, einem Pen oder einer Pumpe hängen der Anstieg der Seruminsulin-Konzentration und die biologische Halbwertszeit vor allem von der Absorptionsrate ab. Die biologische Halbwertszeit variiert stark je nach Insulinpräparation. So ist die Halbwertszeit von subkutan injiziertem Normalinsulin etwa zehnmal so lang wie die des endogen produzierten Insulins, das etwa 5,2 Minuten beträgt und direkt über den Pfortaderkreislauf in die Leber und von dort in die Peripherie gelangt.

In Österreich sind Insulinpräparate in der Regel in einer Konzentration von 100 I.E. Insulin/ml erhältlich, es gibt jedoch auch Präparate mit höheren Konzentrationen von 300 I.E. und 500 I.E. (35)

INSULINART	WIRKBEGINN (H)	PEAK DER WIRKUNG (H)	WIRKDAUER (H)
ULTRASCHNELL WIRKSAME INSULINANALOGA (FASTER ASPART)	0,1–0,2	1–3	3–5
SCHNELL WIRKSAME INSULINANALOGA (ASPART, GLULISINE, LISPRO)	0,15–0,35	1–3	3–5
NORMALINSULIN	0,5–1	2–4	5–8
NPH - VERZÖGERUNGSINSULINE	2–4	4–12	12–24
<u>LANGWIRKSAME INSULINE</u>			
GLARGINE	2–4	8–12	22–24
DETEMIR	1–2	4–7	20–24
GLARGINE U300	2–6	Minimaler Peak	30–36
DEGLUDEC	0,5–1,5	Minimaler Peak	>42

Tabelle 5: Insulinarten modifiziert nach den Guidelines 2018 der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (36)

1.2.5.3.1 Normalinsulin

In der Pädiatrie werden weiterhin Normalinsuline als Teil einer Basis-Bolustherapie zur Mahlzeitenabdeckung eingesetzt. (36)

Normalinsulin wird normalerweise subkutan injiziert, kann jedoch auch mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) sowie in besonderen Fällen intramuskulär, oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. (37) Bei subkutaner Injektion hat lösliches Insulin einen Wirkungsbeginn von 30 bis 60 Minuten, erreicht seine maximale Wirkung zwischen 2 und 4 Stunden und hat eine Wirkungsdauer von bis zu 8 Stunden. Üblicherweise wird es 15 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten injiziert. Bei intravenöser Verabreichung beträgt die Halbwertszeit von löslichem Insulin etwa 5 Minuten, und die Wirkung lässt in der Regel innerhalb von 30 Minuten nach. (37)

1.2.5.3.2 Verzögerungsinsuline

Isophan NPH (Neutral Protamine Hagedorn) war über fünf Jahrzehnte die primäre Form des Basalinsulins. Durch die Zugabe von Protamin wird die Dissoziation des Insulins verzögert, was die Absorption der Insulinmonomere in den Blutkreislauf verlangsamt. (38) Die

Wirkungsdauer von NPH ist länger als die von regulärem menschlichen Insulin, reicht jedoch bei einer einmal täglichen Verabreichung nicht aus, um den täglichen physiologischen Basalinsulinbedarf von Personen mit schwerem Insulinmangel zu decken. Daher ist eine zweimal tägliche Verabreichung erforderlich, um den gewünschten Hintergrundinsulinspiegel aufrechtzuerhalten, der notwendig ist, um Lipolyse und hepatische Glukoseproduktion zu regulieren. (38)

1.2.5.3.3 Schnellwirksame Insulinanaloga

Schnell wirkende Insulinanaloga sind rekombinante humane Insuline, die eine schnellere Wirksamkeit und kürzere Wirkungsdauer im Vergleich zu löslichem Insulin aufweisen. Diese Insulinanaloga werden üblicherweise subkutan injiziert, können jedoch auch durch kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) sowie in besonderen Fällen intramuskulär oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. (37)

Zurzeit sind drei Typen von schnellwirksamen Insulinanaloga (Lispro, Aspart und Glulisine) in der Pädiatrie zugelassen. Die drei unterscheiden sich in ihrer Aminosäurezusammensetzung und chemischen Eigenschaften, jedoch wurden keine signifikanten klinischen Unterschiede in Bezug auf Wirkdauer und Wirkungseintritt berichtet. (38) Alle drei zeigen eine schnelle Wirkung und eine kürzere Wirkungsdauer als reguläres Insulin. Schnell wirkende Insulinanaloga (RAI) sollten idealerweise 10–15 Minuten vor den Mahlzeiten oder unmittelbar davor verabreicht werden. Es gibt starke Hinweise darauf, dass die schnelle Wirkung dieser Insulinanaloga nicht nur die postprandiale Hyperglykämie verringert, sondern auch das Risiko einer nächtlichen Hypoglykämie reduziert. (38)

1.2.5.3.4 Ultraschnellwirksame Insulinanaloga

Eine schnellere Einsetzbarkeit und Abklingzeit der Insulinwirkung, die die physiologische Insulinwirkung nachahmt, ist wünschenswert, um eine bessere glykämische Kontrolle zu gewährleisten, Hypoglykämie-Episoden zu minimieren und eine Gewichtszunahme zu reduzieren. Ultraschnellwirkende Insuline sind darauf ausgelegt, das Zeit-Wirkungsprofil von prandialen Insulinen zu verbessern, um den schnellen Anstieg des Blutzuckerspiegels (BGL) nach Mahlzeiten abzudecken. Diese Insuline können besonders nützlich für Insulinpumpen und automatisierte Insulinabgabesysteme (AID) sein. (45) Diese neuen Insuline haben eine schnellere Wirkungseinsetzung und -abklingung im Vergleich zu normalem Insulin Aspart und sollte die anfänglichen postprandialen Blutzuckerspitzen besser kontrollieren und

weniger Hypoglykämie später verursachen. Das ultraschnellwirkende Insulin-Aspart wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für Kinder ab 1 Jahr und von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) für Kinder ab 2 Jahren zugelassen. (45)

1.2.5.3.5 Langwirksame Insulinanaloga

Basalinsuline sind darauf ausgelegt, das gleichmäßige Insulinsekretionsprofil einer gesunden Bauchspeicheldrüse im Fastenzustand nachzuahmen. Die Sekretion von Basalinsulin ist entscheidend, um Ketogenese und die hepatische Glukoseproduktion zu stoppen.

Langwirksamen Insulinanaloga sind Glargin, Detemir und Degludec. (38)

Insulin Glargin war das erste der neueren Basalinsulin-Analoga und reduzierte die Notwendigkeit für zweimal tägliches NPH. Es hat zwei Modifikationen in der Struktur von menschlichem Insulin, die eine langsame und gleichmäßige Freisetzung über etwa 24 Stunden ermöglichen, ohne einen Peak zu verursachen. (38) **Insulin Detemir** hat eine langsamere Wirkungsdauer (20–24 Stunden) und kann einmal oder zweimal täglich verabreicht werden. Die Verwendung von Detemir hat gezeigt, dass es das Risiko von nächtlicher Hypoglykämie verringert und weniger Gewichtszunahme verursacht als andere Insuline. (38) **Degludec** ist ein neuartiges ultralangwirksames Analogon mit einer Wirkungsdauer von über 24 Stunden. Es bietet eine flexible Dosisverabreichung und hat in Studien vergleichbare glykämische Kontrollwerte wie Detemir gezeigt, jedoch bei einer niedrigeren Insulindosis. (38)

1.2.5.4 Insulindosis

Der Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetes orientiert sich an der physiologischen Insulinsekretion, die bei gesunden Personen kontinuierlich als basale Insulinfreisetzung im Fastenzustand und postprandial erfolgt. Im Fastenzustand beträgt die basale Insulinsekretion etwa 1,0 Einheit pro Stunde. Nach der Nahrungsaufnahme wird Insulin in Abhängigkeit von der Kohlenhydratzufuhr freigesetzt, wobei etwa 1,5 Einheiten Insulin pro 10 g Kohlenhydrate benötigt werden. Die Insulinfreisetzung für Proteine und Fette ist deutlich geringer und spielt bei der Berechnung des Insulinbedarfs bei Typ-1-Diabetikern im Alltag meist keine Rolle. (35)

Die Insulindosis pro Tag ist bei den Patient*innen sehr unterschiedlich und ändert sich im Laufe der Zeit. Aus diesem Grund sind regelmäßige Anpassungen erforderlich.

- Während der Phase der Remission beträgt der Insulinbedarf pro Tag weniger als 0,5 IU/kg/d.

- Kinder im Vorschulalter (nach der Remissionsphase) benötigen täglich 0,7–1,0 IU/kg/d Insulin.
- Der Insulinbedarf erhöht sich während der Pubertät auf 1,0–2,0 IU/kg/d.

Alter, Gewicht, Geschlecht, Pubertätsstadium, Diabetesdauer und -phase, Injektionsstelle, Nahrungszusammensetzung, Bewegung, Blutzuckerspiegel und Erkrankung sind die Faktoren, die die Dosis beeinflussen. (39)

1.2.5.5 Insulintherapien

Der Gebrauch von Insulinpumpen hat in den letzten Jahren in allen Altersgruppen signifikant zugenommen, insbesondere bei Kleinkindern unter 6 Jahren und Schulkindern unter 14 Jahren, wo dies heute als Standardtherapie gilt. (31)

Systematische Reviews und Metaanalysen belegen eine geringe, in einigen Studien signifikante, Verbesserung des HbA1c-Wertes durch Insulinpumpentherapie im Vergleich zur intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Während andere glykämische Parameter und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in frühen Phasen der Insulinpumpentherapie signifikante Verbesserungen zeigen, konnten langfristig keine eindeutigen Unterschiede im Vergleich zur ICT festgestellt werden. (31)

Eine größere nicht-randomisierte Studie zeigte jedoch, dass die Insulinpumpentherapie das Risiko schwerer Hypoglykämien und diabetischer Ketoazidosen signifikant reduziert und gleichzeitig zu einer verbesserten Stoffwechseleinstellung im Vergleich zur ICT führt. Aktuelle Leitlinien empfehlen, die Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes so früh wie möglich nach der Diagnose einzusetzen. Ein früher Therapiebeginn wird mit einer signifikanten Senkung des HbA1c, einer höheren Zielerreichung von HbA1c-Werten unter 7,5 %, einer Reduktion von hypoglykämischen Komplikationen und Hospitalisierungen sowie positiven Effekten auf kardiometabolische Parameter wie systolischen Blutdruck und HDL-Cholesterinspiegel in Verbindung gebracht. Zudem ist ein frühes Einleiten der Pumpentherapie mit einer geringeren Abbruchrate assoziiert. (31)

1.2.5.5.1 Die konventionelle Insulintherapie (CT)

Im Rahmen der konventionellen Insulintherapie erfolgt die Insulininjektion ein- bis zweimal täglich. Dabei besteht der überwiegende Anteil der Tagesdosis (70–100 %) aus Verzögerungsinsulin, während 0–30 % als Normalinsulin verabreicht werden. Die Mahlzeiten müssen zeitlich und mengenmäßig an die Wirkung des Verzögerungsinsulins angepasst

werden. Typischerweise wird das Insulin morgens und abends injiziert, wobei das Injektionsverhältnis etwa 2:1 zugunsten der morgendlichen Dosis liegt. (40)

Die Verantwortung für die Anpassung der Normalinsulindosis liegt bei den Eltern, die diese an den aktuellen Stoffwechselstatus des Kindes anpassen müssen, während der Verzögerungsinsulinanteil meist konstant bleibt. Aufgrund der eingeschränkten Flexibilität erweist sich dieses Therapieregime häufig als unzureichend für den variablen Alltag von Kindern. In solchen Fällen kann eine Erweiterung in Form einer dritten Injektion sinnvoll sein, um den prandialen Insulinbedarf, beispielsweise zur Mittagszeit, besser abzudecken. Ein besonderes Augenmerk erfordert das sogenannte Dawn-Phänomen, das sich durch einen morgendlichen Blutzuckeranstieg zeigt, insbesondere in Phasen schnellen Wachstums. Zur Optimierung der nächtlichen Insulinversorgung kann die abendliche Insulinapplikation in ein schnellwirksames Insulin zum Abendessen und ein verzögert wirkendes Insulin vor dem Schlafengehen aufgeteilt werden. (40), (41)

1.2.5.5.2 Die intensivierte Insulintherapie bzw. Basis-Bolus- Therapie

Die intensivierte Insulintherapie simuliert das physiologische Insulinsekretionsmuster gesunder Menschen. Dabei wird der nahrungsabhängige prandiale Insulinbedarf durch die Verabreichung von Normalinsulin oder schnellwirksamen Insulinanaloga unmittelbar vor den Mahlzeiten abgedeckt. Der nahrungsunabhängige Basalinsulinbedarf wird durch die einmalige oder mehrmalige tägliche Gabe von NPH-Insulin oder langwirksamen Insulinanaloga sichergestellt. (40), (41)

Das Prandialinsulin schützt vor postprandialer Hyperglykämie und bewirkt die Metabolisierung der Kohlenhydrate, die aus der Nahrung aufgenommen werden. Das Basalinsulin reguliert die hepatische Glukoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese. Bei der intensivierten Insulintherapie stammen bei Kindern und Jugendlichen ungefähr 70 % der Tagesinsulindosis aus Prandialinsulin und ungefähr 30 % aus Verzögerungsinsulin. (40)

Besonders bei Kindern, Jugendlichen und deren Eltern, die bereits kurz nach der Diagnose in eine der beiden Formen der intensivierten Insulintherapie eingeführt werden, sind die Voraussetzungen für eine langfristig stabile Stoffwechseleinstellung sehr günstig. In dieser frühen Phase ist die Motivation für eine optimale Diabetesbehandlung besonders hoch, was die erfolgreiche Umsetzung der Therapie unterstützt. (40)

1.2.5.5.3 Insulinpumpen als CSII (kontinuierliche subkutane Insulininfusion)

In allen Altersgruppen kann eine kontinuierliche subkutane Insulininfusionstherapie (CSII) im Vergleich zur Therapie mit multiplen täglichen Injektionen (ICT) vorteilhaft sein. Die CSII ermöglicht eine genaue Anpassung des nahrungsabhängigen prandialen Insulinbedarfs sowie des nahrungsunabhängigen Basalinsulinbedarfs, da die Basalrate stündlich programmiert werden kann und Bolusinsulin auf Knopfdruck verabreicht wird. (40)

Es existieren keine spezifischen Altersgruppen, für die die CSII besonders geeignet oder ungeeignet wäre. Diese Therapieform kann grundsätzlich in jeder Altersstufe eingesetzt werden, sie wird aber bevorzugt bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt. Jedoch sollte man bei der Wahl der Therapie die Kontraindikationen einer CSII, unter anderem mangelhafte mentale Befähigung sowie Unzuverlässigkeit, depressive-suizidale Verhaltensweisen, ungünstiges soziales Milieu und Drogen- oder Alkoholprobleme, berücksichtigen. (40)

Funktionsweise der Insulinpumpe

Die Hauptbestandteile von Insulinpumpen sind ein Fördersystem, ein Insulinreservoir, ein Display und Bedientasten. Die Insulinabgabe erfolgt mithilfe eines Elektromotors und einer fein übersetzten Vortriebsstange aus einem zylindrischen Reservoir. Alle Insulinpumpen erfüllen hohe Anforderungen an die präzise Dosierung, insbesondere bei der Basalrate, die typischerweise zwischen 5 und 25 Einheiten über 24 Stunden liegt. (40) Sonderfälle wie der neonatale Diabetes erfordern jedoch eine deutlich geringere Basalrate, teils unter einer Einheit pro Tag. Dies bedeutet, dass stündlich nur etwa 0,01 Einheiten Insulin verabreicht werden müssen, was einer Fördermenge von 0,5 µl (0,0005 ml) pro Stunde entspricht, wenn für Insulin in der Konzentration von U-100-Einheiten verwendet wird. Diese extrem präzise Dosierung stellt einen Grenzwert für die Leistung einer Insulinpumpe dar. (40)

Im Gegensatz dazu liegen die Insulindosen zu den Mahlzeiten im Bereich mehrerer Einheiten. Alle Insulinpumpen verfügen über prozessorgesteuerte Sicherheitssysteme, die die Insulinabgabe kontinuierlich überwachen, um Fehlfunktionen zu verhindern. Allerdings sollten Insulinpumpen als ein eingebautes System aus Pumpe, Insulinreservoir und gegebenenfalls Infusionsset betrachtet werden. (40) Die Präzision der Insulinabgabe kann durch Defizite in diesen Bestandteilen, vor allem am Reservoir, dem Infusionsset oder den Verbindungsstellen, beeinträchtigt werden. Daher sind eine angemessene Handhabung und Verwendung aller Verbrauchsmaterialien notwendig, um die Insulinpumpen zuverlässig einzusetzen. (40)

Sensorunterstützte Insulinpumpe

Die sensorunterstützte Insulinpumpentherapie kombiniert die kontinuierliche subkutane Insulininfusionstherapie mit einem kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM). Dabei können verschiedene Methoden und Geräte unterschiedlicher Hersteller eingesetzt werden, sodass die Vorteile eines CGM-Systems, wie Alarmmeldungen und Trendanzeigen, in die Insulintherapie integriert werden können. (40)

Das System MiniMed 640G (Medtronic) ist ein Musterbeispiel dafür, wie Sensoren in die Insulinpumpentherapie fast vollständig integriert werden. Durch den Einsatz eines speziellen Algorithmus ist es der Pumpe möglich, die Sensorwerte auszulegen und eine Vorhersage für die kommenden 30 Minuten vorzunehmen. Falls der ermittelte Glukosewert unter einen vorgegebenen Schwellenwert fällt, wird die Insulinzufuhr automatisch für eine Dauer von 30 bis 120 Minuten gestoppt. (40)

Diese Form der Therapie erfordert ein hohes Maß an Vertrauen in die Technologie und die Fähigkeit der Patient*innen, teilweise die Verantwortung für die Unterzuckerungskontrolle an das System abzugeben. Daher ist eine umfassende, wiederholte und strukturierte Schulung der Patient*innen und ihrer Betreuer*innen essenziell, um die korrekte Nutzung und das Vertrauen in das System zu gewährleisten. (40)

1.2.5.6 Hybrid-Closed-Loop-System (HCL)

Ein Closed-Loop-System ist ein Regelungssystem mit Rückkopplung, das darauf abzielt, eine bestimmte messbare Größe, wie den Blutzuckerspiegel, innerhalb eines vorgegebenen Zielbereichs zu halten. (42)

Ein Instrument passt dabei die gemessene Größe kontinuierlich an. Die Steuerung erfolgt nach definierten Regeln, die den Betrieb des Instruments so beeinflussen, dass der Zielwert erreicht wird. Bei diesem künstlichen Pankreas-System wird der Glukosewert kontinuierlich durch ein CGM (Continuous Glucose Monitoring) überwacht, während eine Insulinpumpe die Glukosekonzentration durch die Abgabe von Insulin reguliert. Die Regeln, die den Prozess steuern, werden von Computeralgorithmen vorgegeben, welche die Insulinpumpe basierend auf den Glukosemessungen automatisch anpassen. Diese drei Komponenten – CGM, Insulinpumpe und Algorithmus – stellen die Mindestanforderungen für ein automatisiertes, glukosegesteuertes Insulinabgabesystem dar. (43)

Zusätzliche Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen, wie die Aufnahme von Kohlenhydraten oder körperliche Aktivität, können ebenfalls in das System integriert werden. Zudem besteht die Möglichkeit, weitere Instrumente, wie etwa Glukagon, zur Blutzuckerregulation einzubeziehen. (43) Während vollständig automatisierte Closed-Loop-Systeme keine Benutzereingaben erfordern, verlangen aktuelle Hybrid-Closed-Loop-Systeme von den Nutzern, bestimmte Daten wie die Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate manuell einzugeben. (43)

1.2.5.6.1 Funktionsaufbau von Hybrid-Closed-Loop-Systemen

1. Kontinuierlicher Glukosemonitor:

Der CGM ist ein Sensor, der den Glukosespiegel kontinuierlich im Unterhautfettgewebe misst und diese Daten alle fünf Minuten drahtlos an die Insulinpumpe überträgt. Dieser gibt nicht nur aktuelle Werte, sondern auch Trends an, ob der Blutzuckerspiegel steigt oder fällt, und warnt vor gefährlichen Zuständen wie Hypo- oder Hyperglykämien. (44)

2. Insulinpumpe:

Die Insulinpumpe ist für die kontinuierliche oder gezielte Abgabe von Insulin verantwortlich. Es gibt zwei Hauptarten der Insulinverabreichung:

- **Basalrate:** Eine kontinuierliche Abgabe von kleinen Insulinmengen zur Deckung des Grundbedarfs.
- **Bolusabgabe:** Die dient dazu, um Blutzuckerspitzen, etwa nach Mahlzeiten, zu regulieren. In Hybrid-Closed-Loop-Systemen kann die Basalrate automatisch angepasst werden, die Bolusabgabe muss jedoch manuell durch die Patient*innen ausgelöst werden. (45)

3. Closed-Loop-Steuerungsalgorithmus:

Der Algorithmus im HCL-System analysiert die von CGM gemessenen Glukosewerte und passt die Insulinzufuhr automatisch an. Mithilfe von prädiktiven Modellen wird abgeschätzt, wie sich der Blutzucker in der nahen Zukunft entwickeln könnte, um dementsprechend die Insulinabgabe zu erhöhen oder zu reduzieren. Dadurch kann die Insulinzufuhr auch gestoppt werden, um Hypoglykämien zu verhindern. (44)

1.2.5.6.2 Hybrid Closed Loop Systeme YpsoPump und Medtronic 780G

YpsoPump

Im Mai 2022 wurde die CamAPS FX-App mit der YpsoPump Insulinpumpe und dem CGM Dexcom G6 integriert und als CamAPS FX in mehreren europäischen Ländern sowie Australien eingeführt. Diese innovative Lösung nutzt einen adaptiven, modellprädiktiven Steuerungsalgorithmus, der alle 8 bis 12 Minuten die Insulininfusionsrate berechnet und drahtlos an die Insulinpumpe überträgt. (42) Der Closed-Loop-Algorithmus arbeitet mit einem voreingestellten Ziel-Glukosewert von 5,8 mmol/L, der flexibel je nach Tages- oder Nachtzeit auf einen Bereich zwischen 4,4 und 11,0 mmol/L angepasst werden kann. Dadurch ermöglicht das System eine personalisierte und präzise Steuerung der Insulintherapie zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle. (42)

Medtronic 780G

Die Medtronic MiniMed 780G ist ein hybrides, automatisches Insulinabgabesystem, das den Blutzuckerspiegel kontinuierlich überwacht und Insulindosen anpasst. Der Guardian™ 4 Sensor misst den Glukosewert alle 5 Minuten und überträgt die Daten an die Pumpe. (46) Die Pumpe kann sowohl Basalinsulin als auch Korrekturdosen verabreichen, um einen stabilen Blutzuckerspiegel zu halten. Sie strebt einen Zielbereich von 100-120 mg/dl an und reduziert damit das Risiko von Hyper- und Hypoglykämien. Eine mobile App ermöglicht die Anzeige von Echtzeitdaten und Warnungen. (46)

1.2.5.6.3 Vorteile von Hybrid-Closed-Loop-Systemen (HCL)

Reduziertes Risiko für Hypoglykämien

Klinische Studien haben gezeigt, dass Hybrid Closed-Loop-Systeme das Risiko für Hypoglykämien deutlich verringern. In Kombination mit einem kontinuierlichen Glukosemessgerät kann die Insulinpumpe ihre Insulinzufuhr anpassen, je nachdem, wie sich der Blutzuckerspiegel entwickelt. Wenn der Blutzuckerspiegel sinkt, wird die Insulinzufuhr reduziert oder gestoppt, was das Risiko einer Hypoglykämie verringert. (47)

Die Verwendung von HCL-Systemen führt im Vergleich zur Standardtherapie (Pumpe/Pen mit CGM) zu einer gesteigerten TIR, einer verringerten Häufigkeit von Hyperglykämien und Hypoglykämien, während gleichzeitig die HbA1c-Werte moderat reduziert werden. (48)

Verbesserter Schlaf

Durch die automatisierte Anpassung der Insulinzufuhr während der Nacht können

Blutzuckerschwankungen minimiert werden. Dies führt zu weniger Unterbrechungen durch Hypoglykämien und sorgt für eine erholsamere Nachtruhe. (44)

Verminderte Krankheitslast und reduzierte Entscheidungslast

Durch die automatische Anpassung des basalen Insulins kann sie die Entscheidungsbelastung verringern und die Lebensqualität verbessern. Insbesondere für Menschen mit unregelmäßigen Schulzeiten bzw. Arbeitszeiten oder unvorhersehbaren Aktivitäten ist dies hilfreich, da die Pumpe kontinuierlich Insulin abgibt und so die Schwankungen im Blutzuckerspiegel verhindert, die durch das gelegentliche Vergessen einer Injektion von langwirksamem Insulin entstehen können. (47)

Verbesserte Überwachung und Reaktion auf Trends

Hybrid-Closed-Loop-Systeme überwachen kontinuierlich die Blutzuckerverläufe. Viele dieser Systeme zeigen die Daten in einer mobilen App an, die mit Familienmitgliedern, Freund*innen oder dem Gesundheitsteam geteilt werden kann. Diese Informationen erleichtern die Behandlungsentscheidungen und helfen dabei, Auslöser für Blutzuckerschwankungen zu identifizieren. Auch Eltern können Alarmmeldungen erhalten und sofort eingreifen, wenn der Blutzuckerspiegel ihres Kindes zu hoch oder zu niedrig ist. (47)

1.2.5.6.4 Limitation von Hybrid-Closed-Loop-Systemen (HCL)

Notwendigkeit der manuellen Bolusabgabe

Obwohl die Basalrate automatisch angepasst wird, muss die Bolusabgabe (für Mahlzeiten oder Korrektur von Blutzuckerspitzen) weiterhin manuell durch den Benutzer erfolgen. Dadurch ist das System nicht vollständig autonom. (49)

Regelmäßige Kalibrierung des CGM

Einige HCL-Systeme erfordern regelmäßige Kalibrierungen mittels Fingerstick-Blutzuckermessungen, um eine genaue Messung der Glukosewerte zu gewährleisten. Dies kann den Bedienkomfort beeinträchtigen. (47)

Technische Anforderungen und Fehleranfälligkeit

Da HCL-Systeme auf fortschrittlicher Technologie basieren, können technische Fehler auftreten, wie z.B. Verbindungsprobleme zwischen CGM und Pumpe. Dies erfordert, dass Benutzer*innen technikaffin sind und in der Lage sind, mit möglichen Problemen umzugehen. (47)

1.2.5.6.5 Die Weiterentwicklung des Systems

Zukünftige Verbesserungen könnten durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen erzielt werden, um personalisierte Algorithmen zu entwickeln, die Insulinmuster basierend auf individuellen Aktivitätsniveaus, Stoffwechselfaktoren und bei Frauen auch dem Menstruationszyklus anpassen. Es wird auch daran gearbeitet, die Kohlenhydratzählung durch Bilderkennung zu vereinfachen und vollständig geschlossene Systeme zu entwickeln, die keine Benutzereingaben erfordern. (50)

Trotz vielversprechender Fortschritte bestehen weiterhin Herausforderungen bei der Insulin-Pharmakokinetik, unter anderem wirken schnellwirksame Insulinanaloga subkutan verzögert im Vergleich zur Kohlenhydrataufnahme. Technische Einschränkungen von Insulinpumpen, wie schwankende Absorptionsraten und lokale Faktoren, beeinträchtigen zusätzlich die Insulinabgabe. Alternativen wie die intraperitoneale Insulinabgabe zeigen zwar Potenzial, bringen aber ebenfalls Herausforderungen mit sich. (50)

Zusammenfassend sind HCL-Systeme ein bahnbrechender Fortschritt in der T1DM-Behandlung und sollten als Standardbehandlung angesehen werden. Um ihre Leistung weiter zu optimieren, müssen jedoch die technischen Grenzen der Insulinabgabe und -absorption überwunden werden. Ohne Verbesserungen in diesen Bereichen bleibt die vollständige Schließung des Regelkreises eine Herausforderung, trotz fortschrittlicher Algorithmen.(50)

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse im Zeitraum von Oktober 2019 bis März 2024 all jener Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen ihrer Diabetes-mellitus-Typ-1-Erkrankung an der Diabetesambulanz der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz eine Umstellung auf ein Hybrid-closed-Loop-System (Cam APSFX oder Medtronic 780G) erhielten.

2.2 Ethikkommission

Für die Durchführung dieser Studie wurde ein Antrag auf Bewertung eines klinischen Forschungsprojekts bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht. Dazu wurden ein Konzeptformular sowie ein Studienprotokoll erstellt, in denen das Vorgehen und die Zielsetzung der Studie detailliert beschrieben sind. Gemäß der Stellungnahme der Ethikkommission gibt es keine Einwände gegen die Umsetzung der Studie in der vorliegenden Form. (EK Nummer: 35-277 ex 22/23)

2.3 Patient*innen

Für den/die Patient*innen, die in die Datenanalyse miteinbezogen wurden, galten folgende Einschlusskriterien:

- Kinder im Alter von 0 Monaten bis 18 Jahren
- Insulinsubstitution nach der Umstellung mittels Cam APSFX (ab Oktober 2019) und Medtronic 780G (ab Dezember 2021) an der Diabetes-Ambulanz der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.

Es ergab sich daher eine Studienpopulation von 125 Patient*innen, die je nach Insulintherapiestrategie folgenden 2 Gruppen zugeteilt wurden:

- Cam APSFX Pumpe (27 Patient*innen)
- Medtronic 780G Pumpe (98 Patient*innen)

2.4 Anonymisierung und Datenschutz

Nach der Erstellung der Patient*innenliste wurde gemäß den Vorgaben des Datenschutzgesetzes eine Pseudonymisierung durch die Vergabe fortlaufender Identifikationsnummern vorgenommen. Diese Nummern wurden in einem separaten, passwortgeschützten MS-Word-Dokument zusammen mit den zugehörigen Patient*innennamen gespeichert. Die anschließende Datenverarbeitung erfolgte in einer Excel-Tabelle sowie in einer SPSS-Datendatei, die ebenfalls passwortgeschützt wurden. Der Zugriff auf die Originaldaten und deren Verschlüsselung sind ausschließlich autorisierten Personen vorbehalten.

2.5 Datenerhebung

Zu Beginn wurden mithilfe einer OpenMEDOCs-Recherche anhand der festgelegten Einschlusskriterien alle Patient*innen elektronisch erfasst, die auf das definierte Patient*innen-Kollektiv zutrafen. Nach Erstellung der Patient*innenliste und der entsprechenden Anonymisierung wurden die Daten aus den Ambulanzkrankenakten erhoben. Alle T1D-Patient*innen der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz therapiert werden, kommen, je nach Qualität der Stoffwechseleinstellung, circa alle 3 Monate zu einer ambulanten Kontrolle. Hier werden verschiedenste Parameter wie Größe, Gewicht, Blutdruck, Gesamtinsulindosis, TIR und HbA1c-Wert erhoben und kontrolliert. Weiters werden Akutkomplikationen, wie das Auftreten von schweren Hypoglykämien und diabetischen Ketoazidosen dokumentiert. Für die Studie wurden folgende Daten aus den Krankenakten und OpenMEDOCs erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der T1D Erstmanifestation (EM)
- Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Umstellung auf HCL-System
- Datum der Ambulanzkontrolle der Umstellung auf HCL-Systeme ($t=0$)
- Diabetesdauer in Tagen/in Jahren von der EM bis zur Umstellung
- $t=-3$ Monate (3 Monate vor der Umstellung), $t=0$ (Zeitpunkt der Umstellung), $t=+3$ Monate (3 Monate nach der Umstellung), $t=+6$ Monate (6 Monate nach der Umstellung) und $t=+12$ Monate (12 Monate nach der Umstellung) waren die fünf Zeitpunkte, an denen die Daten von TIR in % und HbA1c in % analysiert wurden

- Gesamtinsulin in I.E. pro kg/Körpergewicht
- Größe in cm und Gewicht in kg und BMI-Wert kg/m²
- Schwere Hypoglykämien J / N
- Diabetische Ketoazidosen J / N

Die Daten der Ambulanzkontrollen wurden in dreimonatigen Abständen erhoben, sodass pro Behandlungsjahr quartalsweise Daten von insgesamt vier Untersuchungen vorlagen. Die Erhebung begann jeweils mit der letzten Ambulanzkontrolle nach der Umstellung

2.5 Zielgrößen

2.5.1 Hauptzielgrößen

Da in dieser Studie das Langzeittherapieergebnis beurteilt werden soll, wurde der HbA1c-Wert als primäre Zielgröße definiert.

In dieser Studie wird neben der Berechnung des durchschnittlichen HbA1c-Werts auch dessen langfristiger Verlauf (12 Monate) bei Patient*innen dargestellt und analysiert, um die Entwicklung über die Zeit besser beurteilen zu können. Obwohl der HbA1c-Wert seit einigen Jahren in mmol/mol angegeben wird, wurde hier mit der Einheit Prozent gearbeitet und die Ergebnisse entsprechend dargestellt.

2.5.2 Nebenzielgrößen

Neben dem HbA1c-Wert definierten wir für das therapeutischen Outcome auch die Time in Range-Wert (TIR) im gleichen Zeitraum. Diese wurde als Nebenzielgröße in die Datenanalyse integriert. TIR bezeichnet die Zeitspanne, in der der Blutzuckerspiegel in einem Zielbereich liegt, typischerweise zwischen 70 und 180 mg/dL für die meisten Menschen. Diese Methode nutzt die Daten des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM), um die Zeiten zu erfassen, in denen der Blutzucker im Zielbereich war, sowie die Zeiten von Hyperglykämie und Hypoglykämie.

2.6 Datenauswertung

Beurteilung des HbA1c und des Therapieerfolgs

In dieser retrospektiven Analyse wurde das therapeutische Outcome der Hybrid-Closed-Loop Systeme durch die Bewertung der glykämischen Kontrolle vor und nach der Umstellung

ermittelt. In der Statistik der HbA1c-Werte wurden deskriptive Analysen durchgeführt, einschließlich der Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwerten sowie Quartilen für die fünf Zeitpunkte. Es wurde unter anderem das arithmetische Mittel aller HbA1c-Werte berechnet, beginnend mit dem ersten Wert, der 3 Monate vor der Umstellung erhoben wurde. Da es sich bei der Studie um zwei verschiedene Insulinpumpen handelt, wurden separate Mittelwerte für die jeweiligen Insulintherapien ermittelt. Die Ergebnisse wurden in zwei Therapiegruppen zusammengefasst und es wurden die mittleren HbA1c-Werte unter den zwei Pumpen sowie vor und nach der Umstellung miteinander verglichen. Um die Entwicklung des HbA1c-Werts über den Zeitraum der Studie zu beurteilen, wurden die Mittelwerte der ersten beiden und der letzten beiden Ambulanzkontrollen verglichen. Anschließend wurden die Ergebnisse durch visuelle Darstellungen ergänzt, darunter ein Liniendiagramm zur zeitlichen Entwicklung und ein Boxplot zur Veranschaulichung der Verteilung der Werte. Zusätzlich wurde die Normalverteilung der Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft, um die Eignung parametrischer Testverfahren zu beurteilen. Da die Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurde der Friedman-Test als nicht-parametrisches Verfahren verwendet, um die Veränderungen der HbA1c-Werte über die Zeitpunkte zu analysieren. Nach demselben Prinzip wurden die Werte der TIR ebenfalls analysiert.

2.6.1 Statistische Auswertung

Die Daten wurden primär mittels deskriptiver statistischer Methoden analysiert, wobei sowohl MS-Excel als auch SPSS zum Einsatz kamen. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden verschiedene grafische Darstellungen, einschließlich Boxplots und Diagrammen, verwendet. Es sei darauf hingewiesen, dass die Hypothesentests aufgrund des retrospektiven Designs der Studie sowie der unterschiedlichen Zeiträume überwiegend explorativen Charakter besitzen.

3. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse mithilfe statistischer Methoden sowohl anschaulich dargestellt als auch ausführlich beschrieben.

3.1 Geschlechterverteilung

Geschlecht	Anzahl	Prozent
Männlich (m)	53	54,1
Weiblich (w)	45	45,9
Gesamt	98	100%

Tabelle 6: Geschlechterverteilung Medtronic780G

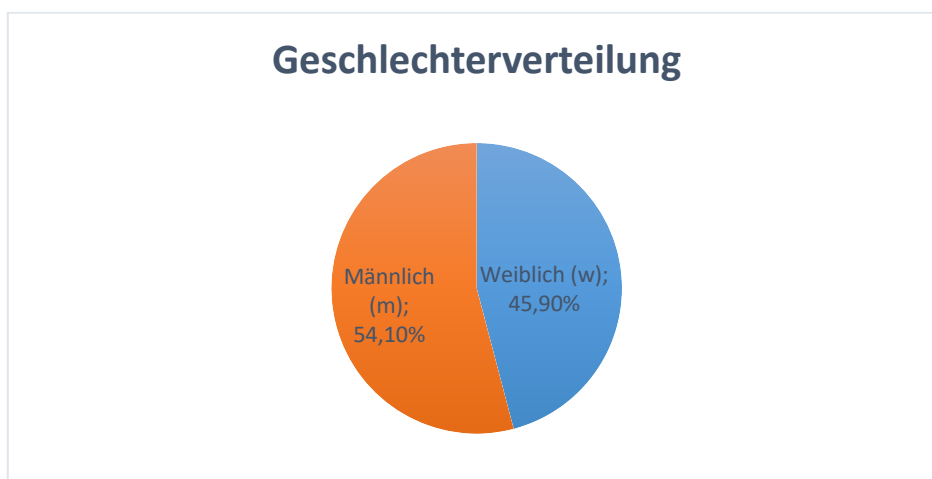


Abbildung 5: Geschlechterverteilung Medtronic780G

Geschlecht	Anzahl	Prozent
Männlich (m)	11	40,7%
Weiblich (w)	16	59,3%
Gesamt	27	100%

Tabelle 7: Geschlechterverteilung CamAPSFx

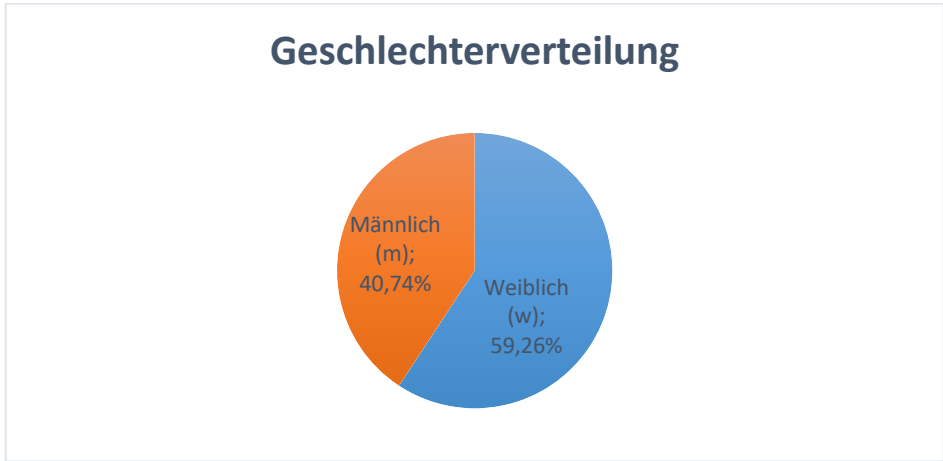


Abbildung 6: Geschlechterverteilung CamAPS FX

Von Dezember 2021 bis Februar 2024 wurden 98 Patient*innen auf das HCL-System Medtronic 780G umgestellt, wie aus Tabelle 6 und Abbildung 5 hervorgeht. Die Geschlechterverteilung kann mit 53 männlichen und 45 weiblichen Kindern und Jugendlichen als ausgeglichen (54,1% zu 45,9%) angesehen werden.

Tabelle 7 und Abbildung 6 zeigen, dass von Oktober 2019 bis Februar 2024 insgesamt 27 Patient*innen auf das HCL-System CamAPS FX umgestellt wurden. Die Geschlechterverteilung dieser 27 Kinder und Jugendlichen lässt sich als recht ausgewogen betrachten, da 11 (40,7%) davon männlich und 16 (59,3%) weiblich sind.

3.2 Verteilung der HCL-Systeme

Pumpe	Anzahl der Patient*innen	Prozent
Medtronic 780G	98	78,4%
Cam APSFX	27	21,6%
Gesamt	125	100%

Tabelle 8: Verteilung der HCL-Systeme Cam APSFX und Medtronic 780G

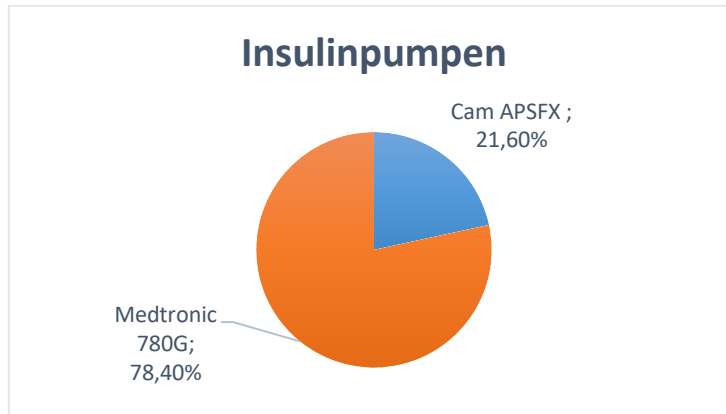


Abbildung 7: Verteilung der HCL-Systeme Cam APSDX und Medtronic 780G

Wie in Abbildung 7 und Tabelle 8 ersichtlich ergibt sich Gesamtkollektiv von 125 Patient*innen, wobei 98 Kinder und Jugendlichen auf die Medtronic 780G (78,4%) und 27 Kinder auf die Cam APSFX (21,6%) umgestellt wurden.

3.3 Alter der Kinder und Jugendlichen mit Medtronic 780G

Alter	Häufigkeit
1	1
2	6
3	1
4	4
5	7
6	11
7	7
8	4
9	4
10	10
11	6
12	6
13	9
14	5
15	9
16	4
18	4

Tabelle 9: Altershäufigkeiten der Kinder und Jugendlichen mit Medtronic 780G

Statistik	Wert
Mittelwert	9.65
Median	10
Standardabweichung	4.39
Minimum	1
Maximum	18

Tabelle 10: Statistische Daten der Altersverteilung bei Medtronic 780G

Die Altersverteilung (Tabelle 9) zeigt eine breite Streuung der Altersgruppen, die von einem Minimum von 1 Jahr bis zu einem Maximum von 18 Jahren reicht. Der Mittelwert beträgt ca. 9,65 Jahre (Tabelle 10). Der Median, welcher ebenfalls in der Nähe des Mittelwerts liegt, weist auf eine relativ symmetrische Verteilung hin. Die am weitesten verbreiteten Altersgruppen liegen zwischen 6 und 15 Jahren, was in dieser Analyse als zentrale Altersgruppe gilt.

3.4 Alter der Kinder und Jugendlichen mit CAM APSFX

Alter	Häufigkeit
0	1
1	1
3	1
4	3
5	6
6	1
7	2
8	1
9	5
10	3
13	1
14	1
18	1

Tabelle 11: Altershäufigkeiten der Kinder und Jugendlichen mit Cam APSFX

Statistik	Wert
Mittelwert	7,19
Median	7
Standardabweichung	3,88
Minimum	0
Maximum	18

Tabelle 12: Statistische Daten der Altersverteilung bei Cam APSFX

Die Altersdaten weisen eine Häufigkeitsverteilung auf, bei der sich die Werte im Bereich von 0 bis 18 Jahren bewegen (Tabelle 11). Die am weitesten verbreiteten Altersgruppen sind die 5-Jährigen mit 6 und die 9-Jährigen mit 5. Diese Altersgruppen machen den größten Prozentsatz aus und sind der zentrale Verteilungsbereich. Einige Altersgruppen, wie zum Beispiel 4 Jahre und 10 Jahre, weisen auch eine höhere Anzahl von 3 Personen auf. Weitere Werte, wie zum Beispiel 0 Jahre, 1 Jahr, 3 Jahre, 13 Jahre, 14 Jahre und 18 Jahre, werden hingegen nur einmal repräsentiert, was darauf hindeutet, dass in diesen Altersgruppen weniger Patient*innen vorkommen. Insgesamt zeigt die Verteilung eine Häufigkeit im Alter von 4 bis 10 Jahren, während jüngere oder ältere Altersgruppen weniger vertreten sind. Der Median, welcher in der Nähe des Mittelwerts liegt, weist auf eine relativ symmetrische Verteilung hin (Tabelle 12).

3.5 Diabetesdauer bei der Umstellung auf Medtronic 780G in Jahren (a)

Statistik	Wert in a
Mittelwert	5
Median	4,5
Standardabweichung	4,46
Minimum	0
Maximum	15

Tabelle 13: Statistische Daten der Diabetesdauer in Jahren bei Medtronic 780G

Diese Kennzahlen der Tabelle 13 zeigen, dass die Diabetesdauer in der Patient*innengruppe relativ breit gestreut ist. Zwar liegt der Durchschnittswert bei etwa 5 Jahren, doch weichen

einzelne Werte – von 0 bis zu 15 Jahren – deutlich ab, was auf eine heterogene Patient*innengruppe hinweist.

Diabetesdauer (Jahre)	Häufigkeit	Prozent
0 – 5	57	58,2 %
6 – 10	26	26,5 %
> 10	15	13,3 %
Gesamt	98	100 %

Tabelle 14: Intervalle von der Diabetesdauer in Jahren mit deren Häufigkeit

Etwa 58 % (Tabelle 14) der Patient*innen haben eine relativ kurze Diabetesdauer, was darauf hindeutet, dass die Mehrzahl der Fälle in den ersten 5 Jahren nach der Diagnose erfasst wurde. Rund ein Viertel der Patient*innen lebt seit mehr als 5, aber höchstens 10 Jahren mit der Erkrankung. Eine kleinere Gruppe (etwa 15 %) weist eine lange Diabetesdauer von über 10 Jahren auf.

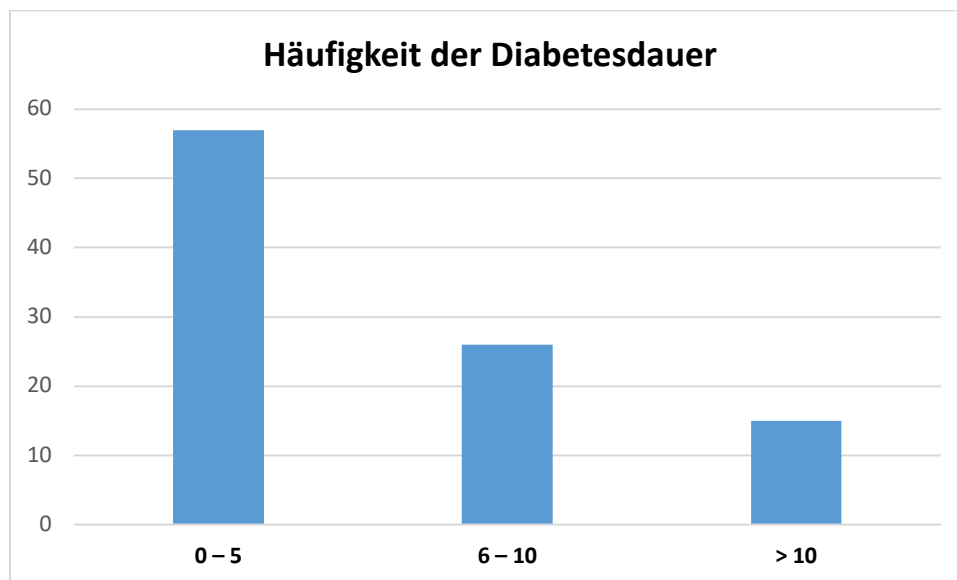


Abbildung 8: Histogramm der Diabetesdauer in Jahren bei Medtronic 780G

Das Histogramm (Abbildung 8) veranschaulicht, dass die Diabetesdauer in der analysierten Patient*innengruppe zwischen 0 und 15 Jahren variiert. Der größte Teil der Fälle fällt in den Bereich von 0 bis 5 Jahren, was darauf schließen lässt, dass die meisten Patient*innen früh im Krankheitsverlauf auf die neuen Systeme umgestellt wurden. Nur ein kleiner Anteil zeigt eine Dauer von mehr als 5 bis maximal 10 Jahren, während langjährige Verläufe (über 10 Jahre) lediglich sporadisch vorkommen. Insgesamt zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung, da sich

die meisten Werte im unteren Bereich konzentrieren und nur vereinzelt extreme Ausreißer auftreten. Diese Verteilung weist darauf hin, dass die Patient*innengruppe überwiegend eine kurze bis mittlere Diabetesdauer aufweist, während nur wenige Fälle eine langanhaltende Erkrankung dokumentieren.

3.6 Diabetesdauer bei der Umstellung auf Cam APSFX in Jahre (a)

Statistik	Wert in a
Mittelwert	3,93
Median	4
Standardabweichung	3,45
Minimum	0
Maximum	13

Tabelle 15: Statistische Daten der Diabetesdauer in Jahren bei Cam APSFX

Zusammenfassend zeigt die deskriptive Analyse (Tabelle 15), dass die Mehrheit der Patient*innen relativ neu mit Typ-1-Diabetes diagnostiziert wurde, was sich in einer Diabetesdauer von bis zu 5 Jahren widerspiegelt. Lediglich wenige Patient*innen weisen eine längere Krankheitsdauer (>10 Jahre) auf. Die erhebliche Standardabweichung von ca. 3,45 Jahren unterstreicht zudem die individuelle Heterogenität in Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Diabetesdauer (Jahre)	Häufigkeit	Prozent
0 – 5	20	74,1 %
6 – 10	5	18,5 %
> 10	2	7,4 %
Gesamt	27	100 %

Tabelle 16: Intervalle von der Diabetesdauer in Jahren mit deren Häufigkeit

In der Tabelle 16 erkennt man, dass der Großteil der Patient*innen (etwa drei Viertel) innerhalb der ersten 5 Jahre nach der Diagnose auf HCL umgestellt wurden. Dies deutet darauf hin, dass der überwiegende Teil der Patient*innen relativ neu mit der Erkrankung diagnostiziert wurde. Etwa ein Fünftel der Patient*innen hat einen Diabetesverlauf von mehr als 5, aber höchstens 10 Jahren. Diese Gruppe repräsentiert Patient*innen, die schon länger

mit der Erkrankung leben als die Mehrheit. Nur wenige PatientInnen (rund 7 %) weisen eine sehr lange Diabetesdauer von über 10 Jahren auf.

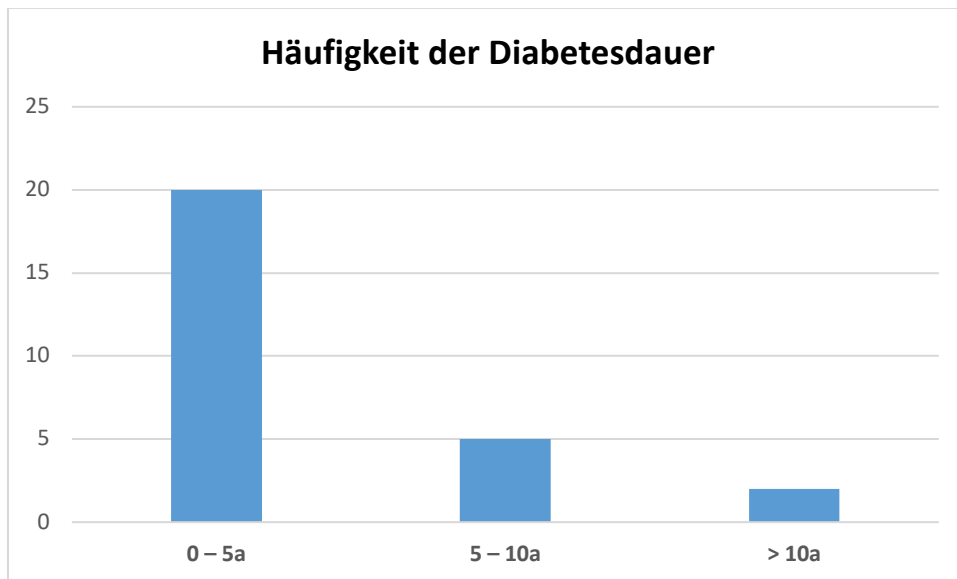


Abbildung 9: Histogramm der Diabetesdauer bei Cam APSFX

Das Histogramm (Abbildung 9) zeigt, dass die Diabetesdauer in der untersuchten Patient*innengruppe einen Bereich von 0 bis 13 Jahren abdeckt. Dabei liegt der Großteil der Fälle im Intervall von 0 bis 5 Jahren, was darauf hinweist, dass die meisten Patient*innen relativ kurz nach der Diagnose erfasst wurden. Nur wenige Fälle weisen eine Diabetesdauer zwischen >5 und ≤ 10 Jahren auf, während extrem lange Verläufe (über 10 Jahre) nur sporadisch vorkommen. Insgesamt ist die Verteilung rechtsschief, da die Häufung der Werte im unteren Bereich liegt und extreme Ausreißer nur vereinzelt auftreten. Diese Verteilung unterstreicht die relative Homogenität der Patient*innengruppe hinsichtlich einer kurzen bis mittleren Diabetesdauer, wobei nur eine kleine Minderheit eine langanhaltende Erkrankung dokumentiert.

3.7 Time in range (TIR)

	TIR t=- 3Mo	TIR t=0	TIR t=+ 3Mo	TIR t= +6Mo	TIR t= +12Mo
Anzahl	86	112	110	94	75
Mittelwert	62,7	68.5	71,67	70,9	73,1
Standardabweichung	15,20	14,09	13,06	9,69	9,63
Minimum	23	27.0	26.0	48.0	44.0
25 %	51.25	57.75	65.0	63.25	67.5
MEDIAN	65.0	71.0	72.0	72.0	73.0
75 %	74.0	79.0	81.0	78.0	80.0
Maximum	92.0	98.0	99.0	92.0	95.0

Tabelle 17: Deskriptive Analyse der TIR-Werte von Cam APSF X und Medtronic 780G

Nach der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme zeigt die Analyse der Time in Range-Werte, die den prozentualen Anteil der Zeit darstellen, in der sich der Blutzucker im Zielbereich von 70–180 mg/dl befindet, eine signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. t=-3 Monate (3 Monate vor der Umstellung), t=0 (Zeitpunkt der Umstellung), t=+3 Monate (3 Monate nach der Umstellung), t=+6 Monate (6 Monate nach der Umstellung) und t=+12 Monate (12 Monate nach der Umstellung) waren die fünf Zeitpunkte, an denen die Daten analysiert wurden (Tabelle 17).

Die Medianwerte der TIR steigen im Verlauf der Beobachtung von 65% bei t=-3 Monate auf 73% bei t=+12 Monate. Der Mittelwert steigt von 62,70% (t=-3 Monate) auf 73,15% (t=+12 Monate), was einen vergleichbaren Anstieg darstellt. Dies zeigt, dass sich die Blutzuckerkontrolle nachhaltig verbessern kann.

Gleichzeitig nimmt die Standardabweichung nach der Umstellung ab, was auf eine gleichmäßigere Kontrolle des Blutzuckers hindeutet. Die Standardabweichung beträgt vor der Umstellung 15,2, fällt aber bei t=+6 Monaten auf 9,7 ab. Dies deutet darauf hin, dass sich die Werte im Laufe der Zeit weniger stark verändern, die Kontrolle des Blutzuckers stabiler und die Variabilität geringer wird.

Auch die minimalen und maximalen Werte verdeutlichen eine Verbesserung. Der geringste TIR-Wert erhöht sich bei t=+12 Monaten von 23% vor der Umstellung auf 44%. Die maximalen TIR-Werte liegen zwischen 92% und 99% was darauf hindeutet, dass es keine extrem hohen Ausreißer gibt. Insgesamt verschiebt sich die Verteilung der TIR-Werte in Richtung höherer Werte, was darauf hindeutet, dass die Mehrheit der Patienten von der Umstellung auf das Hybrid-Closed-Loop-System profitiert.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Wechsel zum Hybrid-Closed-Loop-System eine deutliche Verbesserung der Blutzuckerwerte mit einer geringeren Variabilität bewirkt. Die positiven Auswirkungen zeigen sich schon kurz nach der Umstellung und bestehen über die nächsten zwölf Monate.

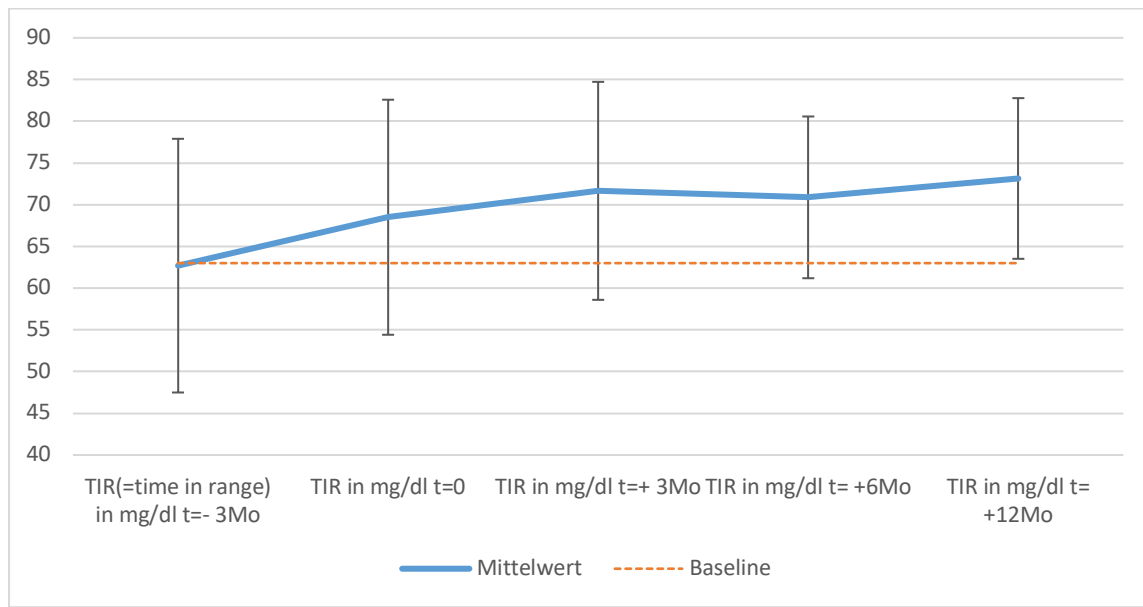


Abbildung 10: Liniendiagramm der Mittelwerte von TIR von Cam APSFX und Medtronic 780G

Das dargestellte Liniendiagramm (Abbildung 10) zeigt die zeitliche Entwicklung der Mittelwerte der Time in Range-Werte über die fünf untersuchten Zeitpunkte. Zudem sind die Standardfehler der Mittelwerte (Fehlerbalken) dargestellt, um die Variabilität der Daten zu verdeutlichen.

Die Grafik zeigt eine klare Steigerung der TIR-Werte von $t=-3$ Monate auf $t=0$, d. h. direkt bei dem Wechsel zum Hybrid-Closed-Loop-System. Die Werte steigen von etwa 62,7% auf 68,5%. Die TIR-Werte stabilisieren sich ab dem Zeitpunkt $t=0$ und bleiben bis zu $t=+12$ Monaten bei ungefähr 70–73% nahezu konstant.

Die orange-strichlierte Linie, welche den Medianwert für den Zeitpunkt -3 Monaten darstellt, zeigt, in welchem Ausmaß die Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant sind. Es wird deutlich, dass die Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme nicht nur eine sofortige Verbesserung, sondern auch eine langfristige Verbesserung bewirkt, da der Abstand zwischen der Basislinie und den späteren Zeitpunkten besteht.

Die Fehlerbalken, die den Standardfehler darstellen, nehmen nach der Umstellung tendenziell ab, was auf eine geringere Variabilität und eine stabilere Blutzuckerkontrolle hinweist. Das Diagramm veranschaulicht somit nicht nur den positiven Effekt der Umstellung, sondern auch die Homogenität der Werte nach der Anpassungsphase.

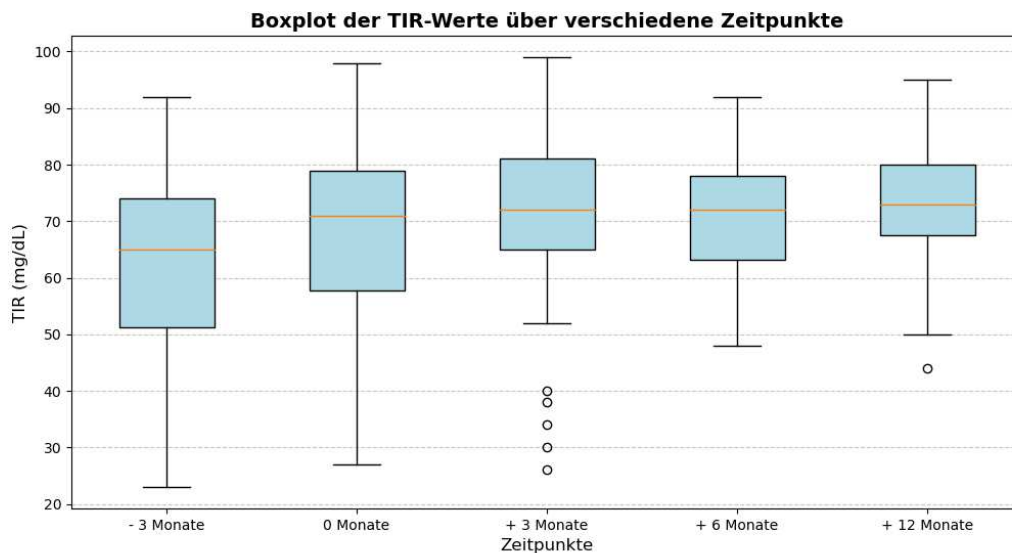


Abbildung 11: Boxplotdiagramm TIR von Cam APSFX und Medtronic 780G

Das Boxplot-Diagramm (Abbildung 11) zeigt die Verteilung der Time-in-Range-Werte (TIR) über die fünf untersuchten Zeitpunkte. Es veranschaulicht die Veränderungen der zentralen Tendenz, der Streuung und der Extremwerte im Verlauf der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme.

Vor der Umstellung ($t=-3$ Monate) weist das Boxplot eine größere Streuung der TIR-Werte auf, was durch längere Whisker und eine breitere Verteilung der Daten dargestellt wird. Der Medianwert liegt bei etwa 65, wobei einige Werte unterhalb von 50 und nur wenige über 80 liegen. Dies deutet auf eine inkonsistente Blutzuckerkontrolle hin.

Am Zeitpunkt $t=0$ ist eine deutliche Verschiebung des Medians auf etwa 71 zu beobachten. Die Streuung bleibt jedoch ähnlich groß wie bei $t=-3$ Monate.

Ab dem Zeitpunkt $t=+3$ Monate stabilisiert sich die Verteilung der TIR-Werte. Der Median steigt leicht auf etwa 72 und bleibt über $t=+6$ Monate und $t=+12$ Monate konstant.

Gleichzeitig werden die Boxen und Whisker kleiner, was auf eine Stabilisierung der Blutzuckerkontrolle und weniger Variabilität hindeutet. Dies zeigt, dass die

Blutzuckerkontrolle nach der Umstellung nicht nur verbessert wurde, sondern auch konsistenter wird.

Zeitpunkt	W-Statistik	p-Wert
TIR t=- 3Mo	0.9689	0.036
TIR t=0	0.9768	0.047
TIR t=+ 3Mo	0.9488	0.0003
TIR t= +6Mo	0.9856	0.395
TIR t= +12Mo	0.9851	0.529

Tabelle 18: Shapiro-Wilk-Tests für Normalverteilung der TIR-Werte

Die Shapiro-Wilk-Tests wurden zur Überprüfung der Normalverteilung der TIR-Werte an fünf Zeitpunkten durchgeführt (Tabelle 18). Die Ergebnisse zeigen, dass an den Zeitpunkten t=+6 Monate und t=+12 Monate die p-Werte über der Signifikanzgrenze von 0,05 liegen, sodass die Nullhypothese der Normalverteilung beibehalten werden konnte. An den Zeitpunkten t=-3 Monate, t=0 und t=+3 Monate hingegen wiesen die p-Werte signifikante Abweichungen von der Normalverteilung auf ($p < 0,05$). Daher wurde für die Analyse der zeitlichen Veränderungen der TIR-Werte der Friedman-Test als geeignetes nicht-parametrisches Verfahren gewählt.

Friedman-Statistik	p-Wert
20,542	0,00039

Tabelle 19: Friedman-Test der TIR

Der Friedman-Test (Tabelle 19) wurde angewendet, um die Veränderungen der Time in Range-Werte über die fünf Zeitpunkte hinweg zu analysieren.

Die Ergebnisse des Tests zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen den TIR-Werten der verschiedenen Zeitpunkte gibt (p-Wert = 0,00039). Dies deutet darauf hin, dass sich nach der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme die Blutzuckerkontrolle der Patient*innen im Laufe der Beobachtungszeit signifikant verändert hat.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme eine nachhaltige Wirkung auf die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle hatte. Die signifikante Veränderung lässt darauf schließen, dass die Zeit im Zielbereich durch die Einführung des Systems positiv beeinflusst wurde, was mit einer verbesserten Stoffwechselkontrolle der Patient*innen assoziiert werden kann. Die Ergebnisse des Friedman-Tests liefern somit eine

Grundlage für die Annahme, dass die beobachteten Effekte der Intervention klinisch relevant und statistisch robust sind.

Vergleich	Wilcoxon-Statistik	p-Wert
TIR t=- 3Mo vs TIR t=0	275	0,017
TIR t=- 3Mo vs TIR t=+ 3Mo	203,5	0,002
TIR t=- 3Mo vs TIR t= +6Mo	191,5	0,0002
TIR t=- 3Mo vs TIR t= +12Mo	126	0,0001
TIR t=0 vs TIR t=+ 3Mo	343	0,174
TIR t=0 vs TIR t= +6Mo	363	0,126
TIR t=0 vs TIR t= +12Mo	288	0,041
TIR t=+ 3Mo vs TIR t= +6Mo	396,5	0,659
TIR t=+ 3Mo vs TIR t= +12Mo	369	0,302
TIR t= +6Mo vs TIR t= +12Mo	342,5	0,363

Tabelle 20: Paarweisen Wilcoxon-Tests zum Vergleich der TIR-Werte

Um die Differenzen der Time in Range-Werte zwischen den verschiedenen Zeitpunkten zu untersuchen, wurden die Wilcoxon-Tests mit Paaren (Tabelle 20) verwendet. Diese Untersuchungen haben ergeben, dass sich die TIR-Werte zwischen dem Ausgangspunkt t=-3 Monate (vor der Umstellung) und den nachfolgenden Zeitpunkten deutlich verbessert haben. Insbesondere war der Unterschied zwischen t=-3 Monate und t=0 (p=0,019) signifikant, was darauf hinweist, dass die Umstellung auf das Hybrid-Closed-Loop-System eine unmittelbare Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bewirkte.

Auch zu den Zeitpunkten t=+3 Monate (p=0,0019), t=+6 Monate (p=0,000234) und t=+12 Monate (p=0,000134) bleiben die bedeutenden Resultate bestehen, was auf eine dauerhafte Verbesserung hinweist. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die positiven Effekte des Hybrid-Closed-Loop-Systems bereits unmittelbar nach der Umstellung auftreten und über die gesamte Beobachtungsdauer von zwölf Monaten bestehen bleiben.

Im Gegensatz dazu waren die Unterschiede zwischen den späteren Zeitpunkten (z. B. t=0 vs. t=+3 Monate, t=+6 Monate oder t=+12 Monate) nicht signifikant, was auf eine Stabilisierung der TIR-Werte nach der Umstellung hindeutet. Die TIR verbesserten sich also schnell nach der Einführung des Systems und blieben auf diesem höheren Niveau konstant.

Insgesamt weisen die Wilcoxon-Tests mit Paaren darauf hin, dass die Implementierung des Hybrid-Closed-Loop-Systems die größte Steigerung der Blutzuckerkontrolle bewirkte und dass die erzielten Effekte auf lange Sicht konstant blieben. Diese Resultate betonen die Bedeutung des Systems für eine langfristige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle in der klinischen Praxis.

3.8 HbA1c

	HbA1c t= -3Mo	HbA1c t=0	HbA1c t= +3Mo	HbA1c t= +6Mo	HbA1c t= +12Mo
Anzahl	99	116	115	98	80
Mittelwert	7,535	7,622	6,948	8,001	6,871
Standardabweichung	1,243	1,530	0,736	7,584	0,694
Minimum	5,2	5,17	5,1	5,1	5,7
25%	6,8	6,7	6,45	6,463	6,4
Median	7,3	7,25	6,8	6,8	6,8
75%	8,07	8,28	7,3	7,2	7,1
Maximum	14	14,69	10,1	67	9,38

Tabelle 21: Deskriptive Analyse der HbA1c-Werte von Cam APSFX und Medtronic 780G

Die deskriptive Statistik (Tabelle 21) gibt eine Übersicht über die zentrale Tendenz und die Streuung der HbA1c-Werte zu fünf Zeitpunkten.

Zum Zeitpunkt vor der Umstellung liegt der mittlere HbA1c-Wert bei 7,54 %, was leicht oberhalb des Zielwerts für die meisten Patient*innen mit Diabetes mellitus liegt. Die Standardabweichung beträgt 1,24, was eine moderate Streuung der Werte zeigt. Einzelne Patient*innen weisen jedoch deutlich bessere Werte (Minimum: 5,2 %) auf, während andere offensichtlich eine schlechtere Diabeteskontrolle (Maximum: 14%) haben.

Bei t=0 ist der Mittelwert der HbA1c-Werte auf 7,6% begleitet von einer geringeren Standardabweichung (1,5).

3 Monate nach der Umstellung sinkt der Mittelwert auf 6,95 %, was auf eine Verbesserung der Hybrid-Closed-Loop-Systeme hindeutet. Die Streuung bleibt ebenfalls niedrig (0,73 %), was auf eine gleichmäßigere Blutzuckerkontrolle über die Patient*innengruppe hinweist.

Jedoch wird nach 6 Monaten nach der Einleitung des HCL-Systems ein Anstieg des mittleren HbA1c-Werts auf 8% beobachtet. Gleichzeitig steigt die Standardabweichung deutlich auf 7,58 %, was auf eine stark heterogene Verteilung der Werte hindeutet.

Nach 12 Monaten sinkt er erneut auf einen Mittelwert von 6,9 %, begleitet von einer geringen Standardabweichung (0,69). Dies deutet auf eine erneute Stabilisierung der Werte hin.

Zusammenfassend zeigen die HbA1c-Werte eine signifikante Verbesserung in den ersten drei Monaten nach der Umstellung und stabilisieren sich langfristig auf einem niedrigeren Niveau als vor der Umstellung. Zwischenzeitlich (bei $t = +6$ Monate) treten jedoch Schwankungen und Schwierigkeiten bei einigen Patient*innen auf.

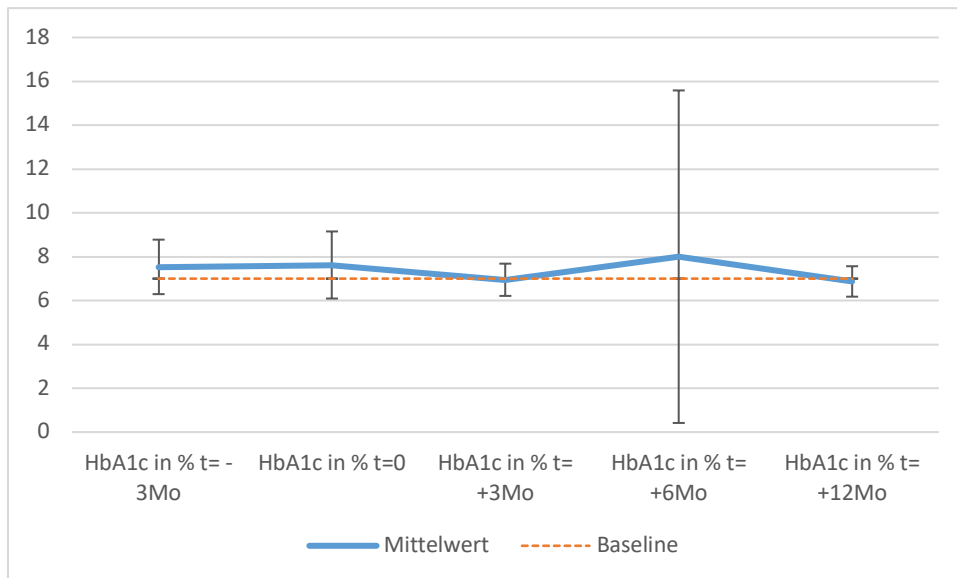


Abbildung 12: Liniendiagramm der Mittelwerte \pm Standardabweichung von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G

Das Liniendiagramm (Abbildung 12) stellt grafisch die mittleren HbA1c-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten dar. Eine initiale Verbesserung zeigt sich von $t = -3$ Monate bis $t = 0$, da der mittlere HbA1c-Wert von 7,54 % auf 6,95 % sinkt. Dies deutet auf eine positive Wirkung der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe hin. Es folgt die Stabilisierung des Mittelwerts zwischen $t = 0$ und $t = +3$ Monate. Von 3 Monate auf 6 Monate zeigt sich eine zwischenzeitliche Verschlechterung. Dieser Anstieg auf 8,00 % bei $t = +6$ Monate könnte auf Anpassungsprobleme bei eigenen Patient*innen zurückzuführen sein. Nach 12 Monaten zeigt sich eine erneute Verbesserung auf 6,9 %, was auf eine erfolgreiche Langzeitanpassung hindeutet.

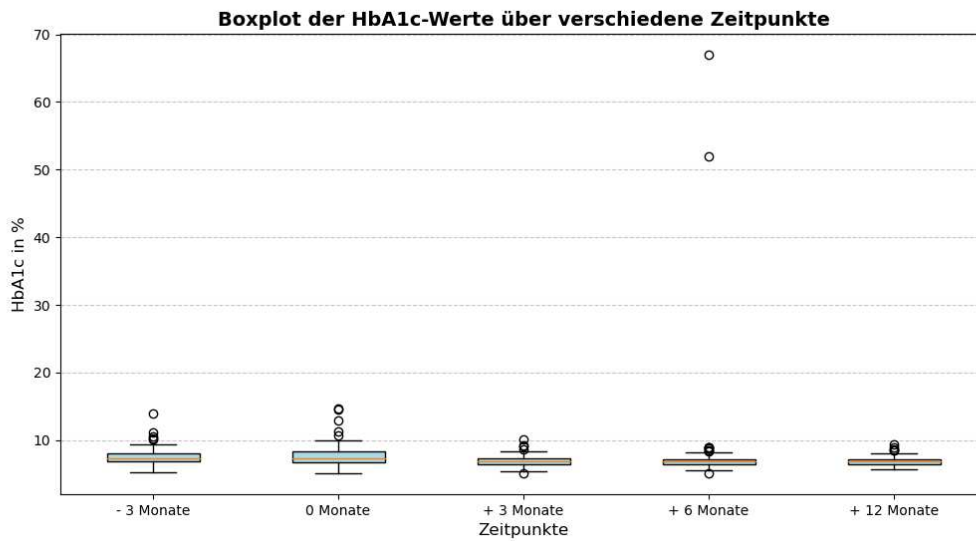


Abbildung 13: Boxplotdiagramm von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G

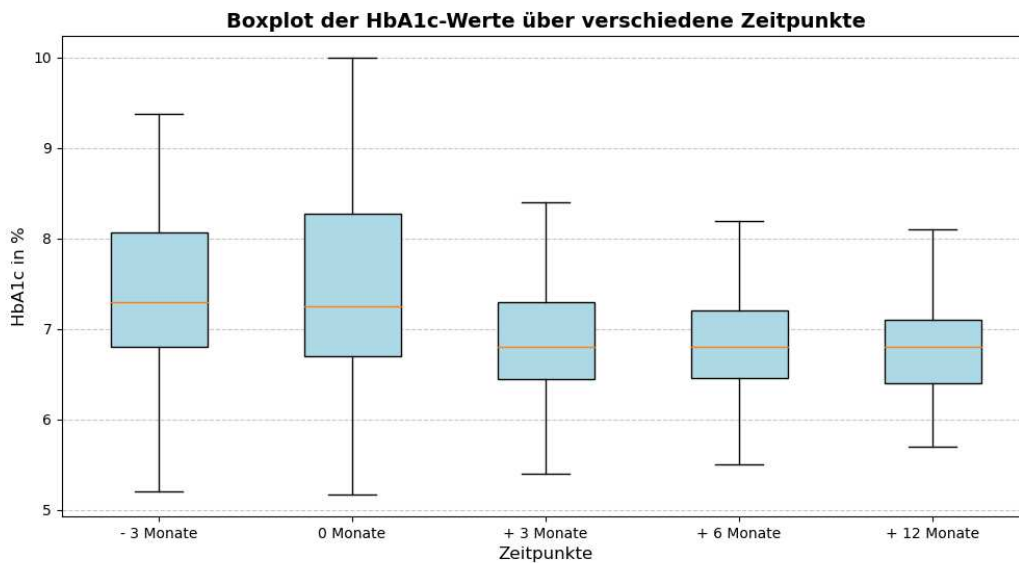


Abbildung 14: Boxplotdiagramm von HbA1c von Cam APSFX und Medtronic 780G ohne Darstellung aber unter Berücksichtigung der Ausreißer zur besseren Übersicht

Die Abbildung 14 veranschaulicht den Boxplot der HbA1c-Werte im Verlauf, wobei die Ausreißer in der Darstellung nicht dargestellt, jedoch in der Analyse weiterhin berücksichtigt wurden.

Der Boxplot bietet eine präzise grafische Darstellung der Verteilung der HbA1c-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten und ermöglicht es, die zentralen Tendenzen, die Streuung sowie mögliche Ausreißer innerhalb der Patient*innengruppe zu analysieren.

Zu jedem Zeitpunkt repräsentiert die Box den Bereich, in dem die mittleren 50 % der Werte liegen (Interquartilsabstand). Der Strich in der Box zeigt den Median, also den Wert, der die obere und untere Hälfte der Daten trennt. Bei den Zeitpunkten $t = -3$ Monate und $t = 0$ ist der Median relativ stabil und liegt knapp unter 7 %, was auf eine moderate Blutzuckerkontrolle in der Gruppe hinweist. Der Interquartilsabstand ist in dieser Phase breiter, insbesondere vor der Umstellung, was auf eine größere Heterogenität in der Blutzuckerkontrolle hindeutet.

Nach der Umstellung, besonders bei $t = +3$ Monate, verengt sich die Box, was eine homogenere Verteilung der Werte anzeigt. Dies deutet darauf hin, dass die Patient*innen durch die Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe eine gleichmäßigere Blutzuckerkontrolle erreichen. Gleichzeitig bleibt der Median stabil im Zielbereich unter 7 %, was auf eine allgemeine Verbesserung hinweist.

Interessant ist der Zeitraum bei $t = +6$ Monate. Hier weitet sich die Box erneut deutlich, was eine größere Streuung der Werte zeigt.

Zum Zeitpunkt $t = +12$ Monate kehrt die Verteilung wieder zu einer engeren Box zurück, was auf eine langfristige Stabilisierung der HbA1c-Werte hinweist. Der Median liegt erneut unter 7 %, und die geringe Streuung zeigt, dass die meisten Patient*innen von der Technologie profitieren und eine bessere Kontrolle erreichen.

Insgesamt verdeutlicht der Boxplot nicht nur die zeitliche Entwicklung der zentralen Tendenz, sondern auch, wie sich die Streuung und Homogenität der Blutzuckerkontrolle im Verlauf von einem Jahr verändern. Er gibt somit wertvolle Hinweise auf die kurz-, mittel- und langfristige Wirksamkeit der Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe in einer heterogenen Patient*innengruppe.

	Zeitpunkt	W-Statistik	p-Wert
0	HbA1c t= -3Mo	0,867	$6,15 \times 10^{-8}$
1	HbA1c t=0	0,818	$1,192 \times 10^{-10}$
2	HbA1c t= +3Mo	0,919	$3,434 \times 10^{-6}$
3	HbA1c t= +6Mo	0,192	$9,151 \times 10^{-21}$
4	HbA1c t= +12Mo	0,892	$5,901 \times 10^{-6}$

Tabelle 22: Shapiro-Wilk-Tests für Normalverteilung der HbA1c-Werte

Der Shapiro-Wilk-Test (Tabelle 22) wurde durchgeführt, um die Normalverteilung der HbA1c-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zu überprüfen. Die Ergebnisse zeigen für alle Zeitpunkte p-Werte unter 0,05, was auf eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung hinweist.

Vor der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme (t = -3 Monate) zeigt die Verteilung der HbA1c-Werte deutliche Abweichungen von einer Normalverteilung. Dies könnte auf eine heterogene Ausgangslage innerhalb der Patient*innengruppe zurückzuführen sein.

Zum Zeitpunkt der Umstellung (t = 0) bleibt die Verteilung weiterhin nicht normal. Trotz der potenziellen Vorteile der neuen Technologie zeigt sich eine breite Streuung der Werte. Drei Monate nach der Umstellung (t = +3 Monate) zeigt die Verteilung zwar eine engere Streuung, wie zuvor im Boxplot erkennbar, bleibt aber signifikant von der Normalverteilung abweichend.

Besonders auffällig ist die Situation nach sechs Monaten (t = +6 Monate). Die Teststatistik und der extrem niedrige p-Wert zeigen eine starke Abweichung von der Normalverteilung. Diese Zeitspanne scheint besonders kritisch zu sein.

Nach zwölf Monaten (t = +12 Monate) zeigt die Verteilung weiterhin eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, auch wenn sich die Werte im Vergleich zu t = +6 Monate wieder stabilisieren. Die Patient*innen scheinen sich langfristig besser an die Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe anzupassen, aber die Verteilung bleibt dennoch asymmetrisch, was möglicherweise auf individuelle Unterschiede in der Stoffwechselkontrolle hinweist.

Friedman-Statistik	p-Wert
18,22	0,001

Tabelle 23: Friedman-Test der HbA1c-Werte

Der Friedman-Test (Tabelle 23) wurde verwendet, um festzustellen, ob die HbA1c-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten ($t = -3$ Monate, $t = 0$, $t = +3$ Monate, $t = +6$ Monate, $t = +12$ Monate) statistisch signifikante Unterschiede aufweisen. Die Ergebnisse zeigen eine Teststatistik von 18,22 und einen p-Wert von 0,001, was auf signifikante Veränderungen der HbA1c-Werte über die Zeit hindeutet.

Ein p-Wert von 0,001 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachteten Unterschiede in den HbA1c-Werten durch Zufall entstanden sind, sehr gering ist (unter 0,05). Damit kann mit hoher Sicherheit gesagt werden, dass sich die HbA1c-Werte über die Zeit signifikant verändert haben. Dies legt nahe, dass die zeitlichen Veränderungen nicht zufällig sind, sondern durch systematische Faktoren beeinflusst wurden – in diesem Fall vermutlich durch die Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Systeme und deren langfristige Nutzung.

Vergleich	Wilcoxon-Statistik	p-Wert
HbA1c $t = -3$Mo vs HbA1c $t = 0$	530	0,003
HbA1c $t = -3$Mo vs HbA1c $t = +3$Mo	385,5	0,0002
HbA1c $t = -3$Mo vs HbA1c $t = +6$Mo	403	0,0002
HbA1c $t = -3$Mo vs HbA1c in % $t = +12$Mo	404	0,0001
HbA1c $t = 0$ vs HbA1c $t = +3$Mo	481,5	0,025
HbA1c $t = 0$ vs HbA1c $t = +6$Mo	676,5	0,053
HbA1c $t = 0$ vs HbA1c $t = +12$Mo	647,5	0,032
HbA1c $t = +3$Mo vs HbA1c $t = +6$Mo	826	0,819
HbA1c $t = +3$Mo vs HbA1c $t = +12$Mo	865	0,563
HbA1c $t = +6$Mo vs HbA1c $t = +12$Mo	589	0,362

Tabelle 24: Paarweisen Wilcoxon-Tests zum Vergleich der HbA1c-Werte

Die Ergebnisse der paarweisen Wilcoxon-Tests (Tabelle 24) bieten detaillierte Einblicke in die Veränderungen der HbA1c-Werte zwischen den verschiedenen Zeitpunkten.

Zwischen drei Monaten vor der Umstellung auf die Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe ($t = -3$ Monate) und dem Zeitpunkt der Umstellung ($t = 0$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0028$). Dies deutet darauf hin, dass bereits vor der eigentlichen Einführung der Pumpe eine Verbesserung der HbA1c-Werte stattgefunden haben könnte.

Ein weiterer signifikanter Unterschied wird zwischen dem Zeitpunkt der Umstellung ($t = 0$) und drei Monaten danach ($t = +3$ Monate) beobachtet ($p = 0,0246$). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Einführung der Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe innerhalb der ersten drei Monate zu einer signifikanten Verbesserung der Blutzuckerkontrolle beiträgt. Die

Patient*innen scheinen in dieser Phase besonders stark von der neuen Technologie zu profitieren.

Zwischen drei Monaten ($t = +3$ Monate) und sechs Monaten ($t = +6$ Monate) nach der Umstellung ist jedoch kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,8191$). Dies legt nahe, dass sich die HbA1c-Werte in diesem Zeitraum stabilisieren. Auch im Zeitraum von sechs Monaten ($t = +6$ Monate) bis zwölf Monaten ($t = +12$ Monate) bleibt der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,3617$). Dies deutet darauf hin, dass die Blutzuckerkontrolle nach der Stabilisierungsphase weiterhin konstant bleibt, ohne dass größere Veränderungen auftreten.

Der langfristige Vergleich zwischen drei Monaten vor der Umstellung ($t = -3$ Monate) und zwölf Monaten danach ($t = +12$ Monate) zeigt jedoch einen hochsignifikanten Unterschied ($p = 0,0001$). Dieser Befund belegt, dass die langfristige Nutzung der Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpe eine deutliche und nachhaltige Verbesserung der HbA1c-Werte im Vergleich zur Ausgangssituation bewirkt.

Die Resultate des Wilcoxon-Tests weisen darauf hin, dass die Implementierung der Hybrid-Closed-Loop-Systeme vor allem innerhalb der ersten drei Monate nach dem Wechsel zu bedeutenden Verbesserungen führt. Diese Wirkungen bleiben auf lange Sicht bestehen und führen nach zwölf Monaten zu einer kontinuierlich besseren Kontrolle des Blutzuckers im Vergleich zur Ausgangssituation. Die Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit der Technologie und weisen auf ihre Bedeutung für die langfristige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle bei Patient*innen mit Diabetes mellitus hin.

3.9 Hypoglykämie und Diabetische Ketoazidose

Darüber hinaus traten im gesamten Beobachtungszeitraum weder Fälle von schwerer Hypoglykämie noch von diabetischer Ketoazidose (DKA) auf. Dieses Ergebnis spricht für die Sicherheit der HCL-Therapie in der klinischen Anwendung und unterstreicht deren Eignung zur Vermeidung akuter diabetesbedingter Komplikationen im pädiatrischen Setting.

4. Diskussion

Das Ziel in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes ist es eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage unter Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen zu erzielen. Die Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels bei Patient*innen mit Diabetes mellitus bleibt eine der größten Schwierigkeiten der diabetologischen Therapie. Sowohl der HbA1c als auch die Time in Range werden als gängige Maßstäbe für die Einschätzung der glykämischen Kontrolle angesehen und stehen in enger Verbindung mit dem Risiko akuter und chronischer Komplikationen. Der HbA1c-Wert dient dazu, die durchschnittliche Blutzuckerkontrolle langfristig einzuschätzen, während die TIR eine genauere Analyse der Variabilität und Stabilität der Blutzuckerwerte gestattet. Die Implementierung fortschrittlicher Technologien wie des Hybrid-Closed-Loop-Systems trägt dazu beitragen, die Qualität der glykämischen Kontrolle durch eine individuell angepasste und dynamische Insulinabgabe zu steigern. Das Ziel dieser retrospektiven Analyse bestand darin, die Auswirkungen eines solchen Systems auf die metabolische Kontrolle zu untersuchen, vor allem hinsichtlich der Veränderungen der HbA1c- und TIR-Werte über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Die Diskussion der Ergebnisse konzentriert sich auf die klinische Bedeutung der beobachteten Veränderungen sowie die Limitationen der Untersuchung. Es wird betont, wie wichtig es ist, gleichzeitig HbA1c und TIR zu verbessern, um die umfassenden Vorteile der Technologie für die Behandlung von Diabetes zu illustrieren.

4.1 *HbA1c*

Die in dieser Studie beobachtete Reduktion des durchschnittlichen HbA1c-Wertes um etwa 0,7 % (7,5% - 6,8%) über den Zeitraum von zwölf Monaten steht im Einklang mit den Ergebnissen ähnlicher Studien, die die Effektivität von Hybrid-Closed-Loop-Systemen in der Diabetesbehandlung untersucht haben. Eine vergleichbare Verbesserung wurde in der berühmten **International Diabetes Closed-Loop (iDCL)-Studie** berichtet, die einen HbA1c-Senkung von durchschnittlich 0,6% nach sechs Monaten berichtet. (51)

Die iDCL-Studie, die den Medtronic 670G Hybrid-Closed-Loop-Algorithmus evaluierte, zeigte ebenfalls, dass die größten Verbesserungen innerhalb der ersten drei Monate nach Einführung des Systems auftreten und anschließend stabil bleiben. Diese Parallelen deuten

darauf hin, dass die beobachteten Effekte nicht nur auf das spezifische Studiendesign, sondern auf die generelle Wirksamkeit dieser Technologie zurückzuführen sind. (51)

Ein wichtiger Aspekt, der in beiden Studien deutlich wird, ist die Fähigkeit des Hybrid-Closed-Loop-Systems, die Insulinabgabe in Echtzeit auf Basis kontinuierlicher Glukosemessungen zu regulieren. Dies führt zu einer optimierten glykämischen Kontrolle, insbesondere bei Patienten, die mit herkömmlichen Therapieansätzen Schwierigkeiten hatten, ihre HbA1c-Werte zu senken. (51)

Die **Studie von Wadwa et al.** untersuchte die Anwendung eines Hybrid-Closed-Loop-Systems (t:slim X2 Insulinpumpensystem mit Control-IQ Technology) bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren. Über einen Zeitraum von sechs Monaten wurde eine signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,5 % festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen in der vorliegenden Studie überein, obwohl die Zielgruppe und der Beobachtungszeitraum unterschiedlich waren. Die größere HbA1c-Reduktion in unserer Studie könnte auf den längeren Beobachtungszeitraum und die unterschiedlichen Systeme zurückzuführen sein. (52)

Eine weitere **Studie (Ng. et al)** untersuchte ebenfalls die Wirksamkeit eines Hybrid-Closed-Loop-Systems (Tandem Control-IQ, Medtronic MiniMed™ 780G, CamAPS FX) , jedoch bei einer größeren Population von Kindern und Jugendlichen (2-19 Jahre) im Rahmen einer nationalen Initiative in England. In dieser Studie wurde eine durchschnittliche HbA1c-Reduktion von etwa 1 % über sechs Monate dokumentiert. Der größere Rückgang des HbA1c in dieser Studie könnte durch den höheren Ausgangswert (8,7%) und die intensive Betreuung der Patienten während der Studie erklärt werden, die für nationale Gesundheitsinitiativen charakteristisch ist. Dennoch zeigt der Vergleich, dass das System in verschiedenen klinischen Kontexten konsistente Verbesserungen bewirkt. (53)

Eine weitere wichtige Untersuchung stellt die „Kids AP“-Studie von Ware et al. dar, die im New England Journal of Medicine publiziert wurde. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit eines Cambridge-Hybrid-Closed-Loop-Systems bei Kindern im Alter von 1 bis 7 Jahren untersucht. Nach 16 Wochen zeigte sich eine signifikante HbA1c-Reduktion von 0,4 % gegenüber der Kontrollgruppe. Zu erwähnen ist, dass ein Teil der in der vorliegenden Analyse eingeschlossenen Kinder ebenfalls Teilpopulation der „Kids AP“-Studie war, was die externe Validität der hier präsentierten Ergebnisse zusätzlich stärkt. (54) Unsere retrospektive Analyse zeigt, dass die Einführung eines Hybrid-Closed-Loop-Systems eine konsistente Reduktion des HbA1c-Wertes bewirkt, die vergleichbar mit den Ergebnissen

aus anderen Studien ist. Unterschiede in der Zielpopulation, dem Beobachtungszeitraum und dem Studiendesign beeinflussen die Ergebnisse und könnten die Variation der HbA1c-Reduktion erklären. Dennoch unterstreichen alle Studien die Wirksamkeit solcher Systeme in der Optimierung der Blutzuckerkontrolle. Besonders bemerkenswert ist die langfristige Stabilität der HbA1c-Reduktion in unserer Studie, die auf die Nachhaltigkeit der Effekte des Hybrid-Closed-Loop-Systems hinweist. (51) (52,53)

4.2 Time in Range (TIR)

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse zeigen eine signifikante und nachhaltige Verbesserung der Time-in-Range-Werte nach der Umstellung auf ein Hybrid-Closed-Loop-System. Der durchschnittliche Anstieg der TIR-Werte um etwa 10 % im Vergleich zur Ausgangssituation (t=-3 Monate) steht im Einklang mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien, die die Effektivität von Hybrid-Closed-Loop-Systemen untersucht haben.

Insbesondere die **International Diabetes Closed-Loop (iDCL)-Studie** dokumentierte eine durchschnittliche TIR-Steigerung von etwa 11 % nach sechs Monaten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, die auf ein Hybrid-Closed-Loop-System umgestellt wurden. (51)

In unserer Studie blieb die Verbesserung der TIR-Werte über die gesamte Beobachtungszeit von zwölf Monaten stabil. Dies deutet auf die langfristige Effektivität und Zuverlässigkeit des Systems hin.

Ein besonderer Aspekt unserer Studie ist die Reduktion der Variabilität der TIR-Werte innerhalb der Patient*innengruppe. Nach der Umstellung wurden engere Verteilungen der TIR-Werte beobachtet, was auf eine konsistente und gleichmäßigere Blutzuckerkontrolle hinweist. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Studie von **Tauschmann et al. (2018)**, die zeigte, dass Hybrid-Closed-Loop-Systeme die Blutzuckerregulation unabhängig von individuellen Variationen verbessern können. Patienten mit schlechter Ausgangskontrolle profitierten dabei besonders stark von einer TIR-Verbesserung.(55)

Ein Vergleich mit der Studie von **Wadwa et al.** aus dem New England Journal of Medicine, die die Wirksamkeit eines Hybrid-Closed-Loop-Systems bei jungen Kindern mit Typ-1-Diabetes analysierte, zeigt ähnliche positive Effekte. In dieser Studie wurde eine signifikante Erhöhung der TIR beobachtet, was die Effektivität des Systems in verschiedenen Altersgruppen unterstreicht. (52)

Ebenso berichtet die **Studie von Ng et al. (2023)** über die Anwendung eines Hybrid-Closed-Loop-Systems bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes im Rahmen einer Initiative

des National Health Service in England. Auch hier wurde eine signifikante Verbesserung der TIR festgestellt, was die Konsistenz der positiven Ergebnisse in unterschiedlichen klinischen Settings hervorhebt. (53)

Zusätzlich korrespondieren unsere Ergebnisse mit der „Kids AP“-Studie von Ware et al. (NEJM, 2022), welche bei Kleinkindern unter Einsatz eines Cambridge-Hybrid-Closed-Loop-Systems eine signifikante Steigerung der TIR um etwa 8,7 % gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen konnte. Ein Teil der in dieser Arbeit untersuchten Kinder nahm ebenfalls an der „Kids AP“-Studie teil, was die Relevanz und Übertragbarkeit der hier erzielten Ergebnisse zusätzlich unterstreicht. (54)

Zusammenfassend zeigen sowohl die vorliegende Studie als auch die genannten Vergleichsstudien, dass Hybrid-Closed-Loop-Systeme eine effektive Intervention zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Patient*innen mit Typ-1-Diabetes darstellen. Die konsistente Erhöhung der TIR in verschiedenen Studien unterstreicht das Potenzial dieser Technologie, die Blutzuckerkontrolle zu optimieren und das Risiko für diabetesbedingte Komplikationen zu reduzieren. (51–53,55)

4.3 Beziehung zwischen HbA1c und TIR

Die Beziehung zwischen den HbA1c-Werten und der Time in Range-Werten ist gut dokumentiert, da beide Parameter die Kontrolle des Blutzuckers beurteilen, allerdings auf unterschiedliche Weise. Der HbA1c-Wert gibt die durchschnittliche Blutzuckerkonzentration über einen Zeitraum von ungefähr drei Monaten an, während der TIR-Wert den Prozentsatz der Zeit widerspiegelt, in der der Blutzucker im Zielbereich von 70-180 mg/dl liegt. (56)

Eine TIR von 70 % entspricht laut aktuellen Untersuchungen einem HbA_{1c} von 7 % bzw. 53 mmol/mol. Jedoch besteht zwischen den Parametern eine indirekte Korrelation was bedeutet, dass ein höherer TIR-Wert mit einem niedrigeren HbA1c-Wert korreliert. (57)

Studien zeigen, dass eine Erhöhung des TIR um 10 % mit einer Senkung des HbA1c-Wertes um etwa 0,8 % verbunden ist. Diese Beziehung variiert jedoch zwischen Individuen und kann durch Faktoren wie Variabilität der Blutzuckerwerte, Häufigkeit von Hypoglykämien und Hyperglykämien sowie individuelle Unterschiede in der Blutzuckerregulation beeinflusst werden. (58)

Eine Verbesserung des TIR durch die Umstellung auf ein Hybrid-Closed-Loop-System führt typischerweise zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes. Dies war auch in den vorliegenden

Daten zu beobachten: Die TIR zeigt nach der Umstellung einen signifikanten Anstieg, begleitet von einer gleichzeitigen Reduktion der HbA1c-Werte. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass eine verbesserte Zeit im Zielbereich einen direkten Einfluss auf die langfristige glykämische Kontrolle hat.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Beziehung und zeigen, dass das Hybrid-Closed-Loop-System sowohl die TIR als auch den HbA1c-Wert signifikant verbessert. Diese Korrelation unterstreicht die Relevanz von TIR als ergänzenden Parameter zur Bewertung und Optimierung der Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit Diabetes.

4.4 Limitationen

Die Limitationen der Studie müssen berücksichtigt werden, da sie wichtige Hinweise auf potenzielle Schwachstellen und Interpretationsspielräume der Ergebnisse geben.

Die retrospektive Analyse birgt das Risiko von Verzerrungen durch fehlende oder unvollständige Daten und erlaubt lediglich die Identifikation von Assoziationen, nicht jedoch kausale Zusammenhänge. Die untersuchte Population weist Unterschiede in Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und weiteren klinischen Parametern auf, die die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Potenzielle Einflüsse wie Änderungen in Medikation, Ernährung oder körperlicher Aktivität während des Studienzeitraums wurden nicht ausreichend kontrolliert.

Die nicht-normal verteilten TIR- und HbA1c-Werte erforderten den Einsatz robuster, nicht-parametrischer Verfahren, um Verteilungsabhängigkeiten zu minimieren. Fehlende Daten, insbesondere zu bestimmten Zeitpunkten, schränken die Aussagekraft und Repräsentativität der Ergebnisse ein. Der 12-monatige Beobachtungszeitraum bietet zwar Einblicke in mittelfristige Effekte, ist jedoch möglicherweise zu kurz, um langfristige Auswirkungen oder Komplikationen der Therapie vollständig zu erfassen.

Die Effizienz des Hybrid-Closed-Loop-Systems hängt wesentlich von der korrekten Anwendung durch die Patient*innen ab. Variationen in der Nutzung oder Bedienfehler, könnten die Ergebnisse beeinflusst haben und wurden möglicherweise nicht ausreichend berücksichtigt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patient*innengruppen ist eingeschränkt, da die Studie auf einer spezifischen Population basiert und Faktoren wie geografische Unterschiede, Zugang zur Technologie sowie unterschiedliche Gesundheitssysteme eine Rolle spielen.

4.5 *Schlussfolgerung*

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Umstellung auf ein Hybrid-Closed-Loop-System zu einer signifikanten und nachhaltigen Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes führt. Die Ergebnisse belegen deutliche Vorteile sowohl in Bezug auf die Time in Range als auch auf die HbA1c-Werte, die als zentrale Parameter zur Beurteilung der Blutzuckerkontrolle herangezogen wurden. Diese positiven Effekte traten frühzeitig nach der Umstellung auf und blieben über den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten hinweg stabil.

Die TIR-Werte stiegen signifikant im Vergleich zur Ausgangssituation ($t=-3$ Monate). Bereits zum Zeitpunkt $t=0$ war eine Verbesserung erkennbar, die sich in den darauffolgenden Monaten stabilisierte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Hybrid-Closed-Loop-System eine konsistentere und stabilere Blutzuckerkontrolle ermöglicht, indem es die Variabilität der Blutzuckerschwankungen verringert. Eine Erhöhung des TIR-Werts ist klinisch bedeutsam, da sie mit einer Verringerung des Risikos für akute und chronische Komplikationen bei Diabetes assoziiert ist. (57) Dies macht den TIR-Wert zu einem wichtigen ergänzenden Parameter neben dem HbA1c-Wert, insbesondere bei der Bewertung von innovativen Technologien zur Diabetesbehandlung. (59)

Parallel dazu zeigte sich eine deutliche Reduktion der HbA1c-Werte, die als etablierter Langzeitparameter für die durchschnittliche Blutzuckerkontrolle gilt. Die Ergebnisse verdeutlichen eine signifikante Abnahme des HbA1c-Werts um etwa 0,7 %, was als klinisch relevant angesehen wird.

Die beobachtete Stabilität der HbA1c-Werte ab $t=+3$ Monate zeigt, dass das Hybrid-Closed-Loop-System nicht nur kurzfristige Verbesserungen erzielt, sondern auch mittelfristig konsistente Ergebnisse liefert. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine stabile und zuverlässige Blutzuckerkontrolle essenziell für die Prävention diabetesassoziierter Komplikationen ist.

Die reduzierte Variabilität der HbA1c- und TIR-Werte innerhalb der Patient*innengruppe nach der Umstellung zeigt, dass das System nicht nur die durchschnittliche Blutzuckerkontrolle verbessert, sondern auch die Homogenität innerhalb der Kohorte erhöht. Dies weist darauf hin, dass das System in der Lage ist, die individuelle Anpassung der Insulinzufuhr zu optimieren und somit eine bessere Kontrolle der glykämischen Schwankungen zu ermöglichen. Besonders hervorzuheben ist, dass die positiven Effekte

bereits innerhalb der ersten drei Monate nach der Umstellung deutlich sichtbar waren, was die Wirksamkeit und die schnelle Adaption des Systems unterstreichen.

Die Abwesenheit schwerer Hypoglykämien und diabetischer Ketoazidosen während des Beobachtungszeitraums deutet zudem auf ein hohes Maß an Sicherheit der HCL-Systeme im pädiatrischen Alltag hin.

Trotz der signifikanten Ergebnisse sollten die Limitationen der Studie beachtet werden. Das retrospektive Studiendesign, der Datenverlust an bestimmten Zeitpunkten und die individuelle Anwendung der Patient*innen schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Darüber hinaus wurden keine weiteren Parameter wie Lebensqualität erfasst, die wertvolle zusätzliche Einblicke in die Effektivität des Systems hätten liefern können.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass das Hybrid-Closed-Loop-System eine klinisch signifikante und nachhaltige Verbesserung der glykämischen Kontrolle bewirkt, sowohl durch eine Erhöhung der Time in Range als auch durch eine Reduktion der HbA1c-Werte. Es bietet eine stabile und zuverlässige Möglichkeit, die Blutzuckerkontrolle zu optimieren, und hat das Potenzial, langfristig die Lebensqualität und Gesundheitsergebnisse von Patient*innen mit Diabetes zu verbessern. Die Ergebnisse unterstreichen die Rolle dieser Technologie als wichtigen Fortschritt in der Behandlung des Diabetes mellitus.

Literaturverzeichnis

1. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Fritsch M. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):106.
2. Addissouky TA, Ali MMA, El Sayed IET, Wang Y. Type 1 diabetes mellitus: retrospect and prospect. *Bull Natl Res Cent.* 19. April 2024;48(1):42.
3. Honigsüßer Durchfluß - Universität Heidelberg [Internet]. [zitiert 31. August 2023]. Verfügbar unter: https://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa1_98/woude.htm
4. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 20. April 2023;135(Suppl 1):7.
5. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. [zitiert 31. August 2023]. The Treatment of Type 2 Diabetes (31.01.2014). Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=153215>
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 1. Januar 2022;40(1):10–38.
7. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent | *Diabetologia* [Internet]. [zitiert 29. September 2024]. Fournanos, S., Dotta, F., Greenbaum, C.J., Palmer, J.P., Rolandsson, O., Colman, P.G. and Harrison, L.C. (2005) ‘Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent’, *Diabetologia*, 48(11), pp. 2206-2212. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7> (Accessed: 29 September 2024). Verfügbar unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-005-1960-7>
8. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr.* 1. April 2016;128(2):37–40.
9. MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [zitiert 20. Oktober 2024]. Diabetes Mellitus bei Kindern und Jugendlichen - Pädiatrie. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/pädiatrie/endokrine-störungen-bei-kindern/diabetes-mellitus-bei-kindern-und-jugendlichen>
10. MSD Manual Ausgabe für Patienten [Internet]. [zitiert 20. Oktober 2024]. Diabetes mellitus (DM) bei Kindern und Jugendlichen - Gesundheitsprobleme von Kindern. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/heim/gesundheitsprobleme-von-kindern/hormonelle-störungen-bei-kindern/diabetes-mellitus-dm-bei-kindern-und-jugendlichen>
11. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Kompendium pädiatrische Diabetologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 12. September 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48067-0>
12. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* Februar 2014;103(2):161–75.
13. Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 1. Mai 2019;131(1):85–90.
14. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, u. a. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1. Januar 2022 [zitiert 1. September 2023];183. Verfügbar unter: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00442-3/fulltext#figures](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00442-3/fulltext#figures)
15. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, Eckert AJ, Rosenbauer J, Reitzle L, u. a. Inzidenz, Prävalenz und Versorgung von Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in

- Deutschland: Zeittrends und sozialräumliche Lage. 14. Juni 2023 [zitiert 18. März 2025]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/11127.2>
16. Kordonouri O, Kerner W. Diabetes mellitus Typ 1 – Update. *Internist*. 2021;62(6):627–37.
 17. CORDIS | European Commission [Internet]. [zitiert 18. März 2025]. EU-Studie warnt vor Verdopplung des Diabetes Typ 1 bei Kindern bis 2020. Verfügbar unter: <https://cordis.europa.eu/article/id/30844-eu-study-warns-type-1-diabetes-in-children-to-double-by-2020/de>
 18. Kiess W, Kapellen T, Galler A, Schmidt A, Raile K. Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. *Monatsschr Kinderheilkd*. 1. Juli 2001;149(7):641–9.
 19. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, u. a. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes*. 16. April 2022;13(4):706.
 20. Knip M, Virtanen SM, Åkerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1. Mai 2010;91(5):1506S–1513S.
 21. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Horm Athens Greece*. 2014;13(2):163–81.
 22. Cow's Milk Exposure and Type I Diabetes Mellitus: A critical overview of the clinical literature | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [zitiert 5. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://diabetesjournals.org/care/article/17/1/13/17251/Cow-s-Milk-Exposure-and-Type-I-Diabetes-Mellitus-A>
 23. Danne T, Kordonouri O, Lange K. *Kompendium pädiatrische Diabetologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [zitiert 12. September 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48067-0>
 24. Beyerle A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA*. 3. Mai 2016;315(17):1899–901.
 25. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. November 2022;23(7):835–56.
 26. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(s12):134–45.
 27. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1. Mai 2005;28(5):1245–9.
 28. Abraham MB, Karges B, Dovc K, Naranjo D, Arbelaez AM, Mbogo J, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1322–40.
 29. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes - PubMed [Internet]. [zitiert 18. März 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39662065/>
 30. Haak T, Gözl S, Fritsche A, Fuchtenbusch M, Siegmund T, Schnellbächer E, u. a. Therapie des Typ-1-Diabetes. *Diabetol*. 1. März 2019;15(2):135–45.
 31. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;
 32. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. Oktober 2018;19 Suppl 27:105–14.

33. De Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1270–6.
34. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, u. a. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 8. Juni 2019;42(8):1593–603.
35. Diabetes-mellitus-Anleitungen-fuer-die-Praxis-2016.pdf [Internet]. [zitiert 8. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.oedg.at/pdf/Diabetes-mellitus-Anleitungen-fuer-die-Praxis-2016.pdf>
36. Fröhlich-Reiterer E, Tauschmann M, Rami-Merhar B, Fritsch M, Hofer S. Therapie, Ziele und Insuline. *Pädiatr Pädologie*. 1. Juni 2021;56(1):15–8.
37. Health (UK) NCC for W and C. Management of type 1 diabetes – insulin, oral drug therapy, dietary advice and exercise. In: *Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management* [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [zitiert 7. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343395/>
38. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1277–96.
39. Fröhlich-Reiterer E, Tauschmann M, Rami-Merhar B, Fritsch M, Hofer S. Therapie, Ziele und Insuline. *Pädiatr Pädologie*. 1. Juni 2021;56(1):15–8.
40. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) [Internet]. [zitiert 17. Oktober 2024]. Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen: Praxis der Insulininjektions- und Pumpentherapie - Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie - eMedpedia. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatrische-endokrinologie-und-diabetologie/diabetes-mellitus-typ-1-bei-kindern-und-jugendlichen-praxis-der-insulininjektions-und-pumpentherapie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-52794-8_15
41. Kordonouri O, Danne T. Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen. *Diabetol*. 1. November 2008;4(7):499–505.
42. YpsoPump with mylife Loop - mylife Diabetescare – Österreich [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2024]. Verfügbar unter: <https://www.mylife-diabetescare.com/de-AT/mylife-loop.html>
43. Lal RA, Ekhlaspour L, Hood K, Buckingham B. Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Endocr Rev*. 5. Juli 2019;40(6):1521.
44. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes*. 1. Januar 2019;37(1):94–5.
45. Tandem Diabetes [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2024]. Insulinpumpen und Diabetesmanagement | Tandem Diabetes Care. Verfügbar unter: <https://www.tandemdiabetes.com/de-de/home>
46. Medtronic Diabetes Österreich [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2024]. Medtronic MiniMed™ 780G Insulinpumpe AT. Verfügbar unter: <https://www.medtronic-diabetes.com/de-AT/insulinpumpentherapie/minimed-780g-system>
47. Mayo Clinic Health System [Internet]. [zitiert 18. Oktober 2024]. Closing the loop with insulin pumps. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinichealthsystem.org/hometown-health/speaking-of-health/closing-the-loop-with-insulin-pumps>
48. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE, Tauschmann M, Mader JK, u. a. Diabetestechnologie (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 1. Januar 2023;135(1):53–61.

49. Messer LH, Berget C. Hybrid Closed-Loop Systems to Date: Hype Versus Reality. *Diabetes Technol Ther.* Januar 2023;25(1):91–4.
50. Weiss R. Closed loop insulin delivery—Opportunities and limitations. *J Diabetes.* 19. Oktober 2023;15(12):1103.
51. (PDF) Closed-Loop Insulin Therapy Improves Glycemic Control in Adolescents and Young Adults: Outcomes from the International Diabetes Closed-Loop (iDCL) Trial. *ResearchGate* [Internet]. 22. Oktober 2024 [zitiert 27. November 2024]; Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/347332202_Closed-Loop_Insulin_Therapy_Improves_Glycemic_Control_in_Adolescents_and_Young_Adults_Outcomes_from_the_International_Diabetes_Closed-Loop_iDCL_Trial
52. Wadwa RP, Reed ZW, Buckingham BA, DeBoer MD, Ekhlaspour L, Forlenza GP, u. a. Trial of Hybrid Closed-Loop Control in Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 15. März 2023;388(11):991–1001.
53. Ng SM, Wright NP, Yardley D, Campbell F, Randell T, Trevelyan N, u. a. Real world use of hybrid-closed loop in children and young people with type 1 diabetes mellitus—a National Health Service pilot initiative in England. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Februar 2023;40(2):e15015.
54. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, u. a. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 19. Januar 2022;386(3):209–19.
55. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, u. a. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet.* 13. Oktober 2018;392(10155):1321–9.
56. Prattichizzo F, Ceriello A. Glukose- und HbA1c-Variabilität sowie Zeit im Zielbereich (TIR). *Diabetol.* 1. Mai 2023;19(3):361–9.
57. [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de/telemedizin/typ-2-diabetes/time-in-range-tir-vs-glykohaemoglobin-typ-a1c-hba1c-was-zaeht-f/23591270) [Internet]. [zitiert 25. November 2024]. „Time in range“ (TIR) vs. Glykohämoglobin Typ A1c (HbA1c): was zählt für unsere Patienten? Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/telemedizin/typ-2-diabetes/time-in-range-tir-vs-glykohaemoglobin-typ-a1c-hba1c-was-zaeht-f/23591270>
58. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* Februar 2019;21(2):81–5.
59. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2019 [zitiert 25. November 2024]. Time in Range: Ein neuer Parameter – komplementär zum HbA 1c. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/210500/Time-in-Range-Ein-neuer-Parameter-komplementaer-zum-HbA-1c>

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:
ChatGPT 4.0, OpenAI, 29.04.2025; <https://chatgpt.com>.