

Diplomarbeit

**Analyse der Messgenauigkeit des FreeStyle Libre 1 isCGM Gerätes in Abhängigkeit
zur Änderungsrate der Glukose
eine multizentrische-retrospektive gepoolte Kohortenstudie**

eingereicht von

Christoph Peter Sternad

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser

und

Dr. Max Lennart Eckstein, BSc, MSc

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 13.07.2023

Christoph Peter Sternad eh.

Danksagungen

Meinen Dank möchte ich all jenen Personen aussprechen, die mich im Rahmen meines Medizinstudiums begleitet haben und mich bei der Erstellung dieser wissenschaftlichen Arbeit unterstützten.

Besonderes bedanken möchte ich mich dabei bei meinem Erstbetreuer, Univ.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr. Othmar Moser. Seine motivierende und inspirierende Art als auch seine Begeisterung für die Thematik gaben mir persönlich einen wertvollen und lehrreichen Einblick in die Welt der medizinischen Forschung und weckte meine Begeisterung für den klinischen Bereich der Diabetologie. Weiters stand er mir in jeder Phase der Verfassung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite und hatte immer ein offenes Ohr für etwaige Probleme und Fragen.

Auch gilt mein Dank Dr. Max Lennart Eckstein, BSc, MSc, der mir besonders zu Beginn der Arbeit mit vielen wichtigen Tipps und Informationen zur Erstellung einer wissenschaftlichen Arbeit half.

Einen weiteren großen Dank möchte ich der Forschungsgruppe der „Trials Unit für Interdisziplinäre Metabolische Medizin“, insbesondere Herrn Univ. Prof. Priv. Doz. Dr. Harald Sourij, MBA; Herrn Priv. Doz. DDr. Felix Aberer und Herrn Mag. Alexander Müller aussprechen. Sie gaben mir im Rahmen einer studentischen Mitarbeit die Möglichkeit aktuelle Forschung aus dem Themenkreis der Diabetologie mitzuerleben, und durch umfassende Eingliederung in das Team mitzuarbeiten. Für diese lehrreiche Zeit bin ich sehr dankbar!

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinen Eltern, die mich in jeglicher Situation unterstützen und mich mit ihrer herzlichen und verständnisvollen Art über die gesamte Zeit meiner Ausbildung begleiteten. Weiters meinen Brüdern, Johannes und Peter, auf die ich immer vertrauen kann. Außerdem gilt ein großer Dank meiner Lebensgefährtin Lena, die mir in jeglicher Lebenssituation eine große Stütze ist und die es mit ihrer liebevollen und begeisterungsfähigen Art schafft, mir immer wieder zu zeigen, was wichtig im Leben ist.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	1
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
ABSTRACT	10
ANGABEN VON BEREITS ERFOLGEN VERÖFFENTLICHUNGEN	12
EINLEITUNG	13
1.1 GRUNDLAGEN DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	13
1.1.1 INSULIN	13
1.1.2 GLUKAGON	15
1.2 DIABETES MELLITUS TYP 1	15
1.2.1 EPIDEMIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	15
1.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE TYP 1 DIABETES MELLITUS	17
1.2.3 SYMPTOMATIK BEI ERSTMANIFESTATION	18
1.2.4 KOMPLIKATIONEN BEI T1DM	19
1.2.5 DIAGNOSTIK TYP 1 DIABETES MELLITUS	23
1.2.6 THERAPIE DES T1DM	28
1.2.7 GLUKOSE-MESSMETHODEN	34
2 MATERIAL UND METHODEN	43
2.1 STUDIENDESIGN	43
2.2 STUDIENAUSWAHL	44
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN	46
2.4 STUDIENPOPULATION	46
2.5 ERHOBENE PARAMETER	46
2.6 STATISTISCHE ANALYSE	46
3 ERGEBNISSE	49
3.1 MITTLERE ABSOLUTE RELATIVE DIFFERENZ	49
3.2 MEDARD IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ÄNDERUNGSRATE DER GLUKOSE	50
3.3 KLINISCHE BEURTEILUNG DER ISCGM-MESSGENAUIGKEIT	52
3.4 BLAND-ALTMAN ANALYSE:	61
4 DISKUSSION	64

4.1	MESSGENAUIGKEIT DES ISCGM -GERÄTS IN BEZUG AUF UNTERSCHIEDLICHE GLYKÄMISCHE BEREICHE	64
4.2	SENSOR MESSGENAUIGKEIT UND KÖRPERLICHE AKTIVITÄT	64
4.3	DIE SENSORMESSGENAUIGKEIT IN ANBETRACHT DER ÄNDERUNGSRATE DER GLUKOSE	65
4.4	LIMITATIONEN	65
LITERATURVERZEICHNIS		67

Abkürzungen und deren Erklärung

ADA = American Diabetes Association

AGEs = Advanced Glycation End Products

ARD = Absolute Relative Differenz

ATP = Adenosintriphosphat

BE = Broteinheit

BMI = Body Mass Index

Ca²⁺ = Kalzium

CGM = Continous glucose monitoring

CSII = Continous Subcutaneus Insulin Infusion

DM = Diabetes Mellitus

DRKS = Deutsches Register Klinischer Studien

EASD = European Association for the Study of Diabetes

etc. = et cetera

GCP = Good Clinical Practice

GLUT = Glukosetransporter

HbA = adultes Hämoglobin

HbA1c = Hämoglobin A1c

i.v = intra venös

IDF = International Diabetes Federation

isCGM = flash or intermittently scanned glucose monitoring

ISF = Interstitielle Flüssigkeit

ISO = International Organisation for Standartization

K⁺ = Kalium

LoA = Limits of Agreement

MARD= Mittlere Absolute Relative Differenz

MDI = Multiple Daily Injection

MedARD = Mediane Absolute Relative Differenz

min. = Minute(n)

MMTT = Mixed Meal Tolerance Test

Na⁺ = Natrium

NPG = Nüchtern Plasmaglukose

OGTT = Oraler Glukose Toleranz Test

PARD = Precision Absolute Relative Difference

PEG = Parkes Errgor Grid

SMBG = Self Monitoring of Blood Glucose

T1DM = Typ 1 Diabetes Mellitus

T2DM = Typ 2 Diabetes Meliitus

TAR = Time above Range / Zeit über dem Zielbereich

TBR = Time below Range / Zeit unter dem Zelbereich

TIR = Time in Range / Zeit im Zielbereich

WHO = Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Parkes-Error-Grid Analyse für T1DM und T2DM (109).....	43
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienauswahl und der erhobenen Daten.....	45
Abbildung 3: MARD (%) in Bezug auf die Änderungsrate der Glukose (A: Herstellerangaben; B: Errechnete Quartilen)	52
Abbildung 4: PEG Gesamtpopulation	52
Abbildung 5: PEG Erwachsene in Ruhe	53
Abbildung 6: PEG Erwachsene unter körperlicher Aktivität.....	53
Abbildung 7: PEG Kinder und Jugendliche	54
Abbildung 8: PEG nach Änderungsrate der Glukose: (\rightarrow)	54
Abbildung 9:PEG nach Änderungsrate der Glukose (\searrow).....	55
Abbildung 10: PEG nach Änderungsrate der Glukose (\nearrow)	55
Abbildung 11:PEG nach Änderungsrate der Glukose: (\downarrow)	56
Abbildung 12: PEG nach Änderungsrate der Glukose: (\uparrow).....	56
Abbildung 13: PEG sehr schneller Abfall der Glukose	57
Abbildung 14:PEG: Schneller Abfall der Glukose	57
Abbildung 15: Abfall der Glukosewerte	58
Abbildung 16: PEG Langsamer Abfall der Glukosewerte	58
Abbildung 17: PEG: Sehr schneller Anstieg der Glukosewerte	59
Abbildung 18: PEG: Schneller Anstieg der Glukosewerte	59
Abbildung 19: Anstieg der Glukosewerte	60
Abbildung 20: PEG Langsamer Anstieg der Glukosewerte	60
Abbildung 21: Bland Altman Analyse fallenden Werte	61
Abbildung 22: Bland Altman Analyse nach Gruppen.....	62
Abbildung 23: Bland Altman Analyse nach der Änderungsrate der Glukose.....	63

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Insulinwirkung auf den Kohlenhydrat-und Proteinstoffwechsel sowie den Elektrolythaushalt</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2: familiäres Risiko für das Auftreten einer T1D Erkrankung</i>	<i>17</i>
<i>Tabelle 3: Korrespondierende HbA1c Werte in % mit der angenommenen Glukose im Durchschnitt (mg/dL)</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4: Standart-Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Risikos (52)</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 5: derzeit verfügbare Insuline und deren Wirkprofile (47)</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 6: Erhobene Patient:innen Charakteristika Notiz: Wenn nicht anders angeführt wird der Median \pm der Standartabweichung angegeben. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; CSII, Continuous subcutaneous insulin infusion; HbA1c, Hämoglobin A1c; MDI, multiple daily injections</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 7: Mediane Absolute Relative Differenz in Abhängigkeit von unterschiedlichen glykämischen Bereichen, Tageszeit, körperlicher Aktivität und Alter</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 8: Mediane Absolute Relative Differenz in Abhängigkeit von der Änderungsrate der Glukose</i>	<i>51</i>

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Zusammenhang der Messgenauigkeit von kontinuierlichen Glukosemessgeräten in Abhängigkeit zur Änderungsrate der Glukose wurde in mehreren kleinen Laborstudien untersucht. Die dabei erhobenen Ergebnisse wurden bisher in noch keiner großangelegten Kohortenstudie verifiziert. Diesbezüglich bildet das Primärziel dieser multizentrischen-retrospektiven gepoolten Kohortenstudie den Einfluss der Änderungsrate der Glukose auf die Messgenauigkeit des meistbenützten intermittierend-gescannten CGM (isCGM, FreeStyle Libre 1; Abbott; USA) Systems bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes (T1D) zu untersuchen.

Methoden

Die Untersuchung der Messgenauigkeit des isCGM Systems erfolgte mittels der medianen absoluten relativen Differenz (MARD); Parkes Error Grid (PEG) und Bland-Altman Analyse im Vergleich zur Blutglukose. Die Änderungsrate wurde basierend auf die vom Hersteller festgelegten Bereiche (Anstieg/Abfall > 2 mg/dL/min; Anstieg/Abfall 1-2 mg/dL/min und kein Anstieg/Abfall > 1 mg/dL/min) als auch anhand errechneter Grenzwerte festgelegt. Gruppenunterschiede basierend auf der Änderungsrate der Glukose wurden mittels one-way ANOVA mit post-hoc Testungen berechnet.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zwölf Studien mit 311 Studienteilnehmer*innen in die Untersuchung eingeschlossen (53% Frauen; Alter 27 ± 15 Jahre; BMI $23 \pm 4,3$ kg/m², HbA_{1c} $7,3 \pm 1,0\%$ [$56,3 \pm 9,3$ mmol/mol]). Aus diesen ergaben sich 15.837 Vergleichspunkte zwischen interstitiell gemessener Sensorglukose und Blutglukose. Die gesamte MedARD (Interquartilbereich) betrug 12,7% (5,9-23,5), und die MedARD zeigte einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit zur Änderungsrate der Glukose ($p < 0,001$). Bei einem sehr schnellen Anstieg der Glukose (>2 mg/dl/min) wurde eine absolute Differenz von 22 mg/dL (-1,2 mmol/L) im Vergleich zum Referenzwert beobachtet. Im Gegensatz dazu betrug die absolute Differenz bei einem sehr schnellen Abfall der Glukose (> -2 mg/dl/min) 32 mg/dL (1,8 mmol/L) im Vergleich zum Referenzwert. Weiters war die Messgenauigkeit des Sensors mit einer MedARD von 19% (9-35) im hypoglykämischen Bereich schlechter

als im euglykämischen (13% [6-23]) und hyperglykämischen (9% [4-16]) Bereich bei stabilen Glukosewerten.

Schlussfolgerung

Die erhobenen Ergebnisse dieser multizentrischen retrospektiven gepoolten Kohortenstudie zeigten ein konkordantes Ergebnis mit bereits zuvor durchgeführten kleinen Laborstudien indem intermittierend-gescannte CGM-Geräte den Referenzwert bei stärkeren Glukose Abfällen und Anstiegen im Vergleich zu stabilen Glukosewerten ungenauer messen. Besonders hervorzuheben ist, dass das isCGM-Gerät bei abfallender Glukose während hypoglykämischen Blutzuckerverhältnissen die tatsächlichen Blutglukosewerte überschätzt.

Abstract

Aims:

Several small laboratory studies have investigated the relationship between the measurement accuracy of continuous glucose monitoring devices (CGM) and the rate of change in sensor glucose. However, large-scale cohort studies still need to verify the results. In this regard, the primary objective of this multicenter retrospective pooled cohort study is to investigate the impact of the rate of change in sensor glucose on the measurement accuracy of the most commonly used intermittently scanned CGM (isCGM, FreeStyle Libre 1; Abbott; USA) system in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes (T1D).

Methods:

The measurement accuracy of the isCGM system was assessed using the median absolute relative difference (MARD), Parkes Error Grid (PEG), and Bland-Altman analysis compared to blood glucose. The rate of change was determined based on the ranges specified in the isCGM system's package insert (rise/fall >2 mg/dL/min; rise/fall 1-2 mg/dL/min and no rise/fall >1 mg/dL/min), as well as calculated threshold values. Group differences based on the rate of glucose change were calculated using one-way ANOVA with post-hoc testing.

Results:

A total of 12 studies involving 311 participants (53% women; age 27 ± 15 years; BMI 23 ± 4.3 kg/m²) were included in the analysis, resulting in 15,837 comparison points between interstitial sensor glucose and blood glucose. The overall MedARD (interquartile range) was 12,7% (5,9-23,5), and MedARD differed significantly based on the rate of change in glucose ($p < 0,001$). An absolute difference of -22 mg/dL (-1,2 mmol/L) (95% limits of agreement [LoA] 60 mg/dL (3,3 mmol/L), -103 mg/dL (-5,7 mmol/L)) was found when glucose was rapidly increasing (isCGM glucose minus reference blood glucose). In contrast, a -32 mg/dL (1,8 mmol/L) (95% LoA 116 mg/dL (6,4 mmol/L), -51 mg/dL (-2,8 mmol/L)) absolute difference was observed in spans of rapidly decreasing glucose.

Conclusion:

The performance of isCGM was good when compared to reference blood glucose measurements. The rate of change in glucose for both increasing and decreasing glucose levels reduced isCGM performance, revealing lower accuracy during high rates of glucose change.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Originalarbeit:

Moser O*, Sternad C*, Eckstein ML, et al. Performance of intermittently scanned continuous glucose monitoring systems in people with type 1 diabetes: A pooled analysis. Diabetes Obes Metab. 2022;24(3):522-529. doi:10.1111/dom.14609

Abstracts:

Analysis of the Measurement Accuracy of the FreeStyle Libre 1 isCGM System based on the Rate of Change in Glucose - A multicenter, retrospective pooled Cohort Study
WIEN KLIN WOCHENSCHR. 2021; 133(SUPPL 6):229-230. [Oral Communication]

* geteilte Erstautorenschaft

Einleitung

1.1 Grundlagen des Glukosestoffwechsels

1.1.1 Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, welches in den Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas produziert, als auch sezerniert wird. Das Hormon induziert eine Senkung des Blutzuckerspiegels und wirkt überdies anabol mit dem Aufbau von Energiespeichern (Glykogen, Triglyzeride). Die Hauptaufgabe von Insulin ist es dabei membrangebundene Rezeptoren von Zellen, welche Glukose in Form von Glykogen (Muskel/-Leberzellen) oder Fettsäuren (Fettgewebe) speichern, zu aktivieren.(1,2)

Struktur und Biosynthese

Die Biosynthese von Insulin erfolgt am rauen endoplasmatischen Retikulum und beginnt mit der Bildung eines Vorläufermoleküls, dem sogenannten Präproinsulin (1,3). Durch Abspaltung eines Signalpeptids entsteht Proinsulin, welches das Vorläuferhormon von Insulin bildet. Es besteht aus einer A-Kette, einer B-Kette und einer C-Peptid Kette. Letztere wird abgespalten, sodass das reife Hormon Insulin entsteht. Insulin wird dann, zusammen mit der abgespaltenen C-Peptid Kette in den sekretorischen Granula der Betazellen gespeichert und in weiterer Folge gemeinsam freigesetzt.

Sekretion

Einerseits wird Insulin bei erhöhten Blutzuckerspiegeln, zum Beispiel nach Kohlenhydratzufuhr, freigesetzt. Glukose bindet dabei an entsprechenden Glukosetransportern (GLUT 1,3) und wird durch die Glukokinase phosphoryliert. (2) Weiters folgen die biochemischen Prozesse der Glykolyse, des Zitratzyklus und Atmungskette, sodass die Glukose unter ATP-Gewinnung vollständig abgebaut wird. Der intrazelluläre Anstieg von ATP führt zu einer Hemmung der ATP-abhängigen Kalium Kanäle. Dies führt zur Abnahme der Kalium Leitfähigkeit und in weiterer Folge zur Depolarisation der Zellmembran. Eine dadurch induzierte Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle bedingt einen Kalzium Einstrom und löst die Sekretion von Insulin mittels Exozytose aus. (1) Bei diesem Prozess werden das biologisch aktive Insulin sowie das C-Peptid in äquimolaren Mengen sezerniert. Etwa 15% des Insulins liegen dabei noch als das biologisch gering aktive Proinsulin vor. Die biologische Wirkung vom C-Peptid ist bisher noch unbekannt. Ab dem Zeitpunkt der Sekretion hat endogenes Insulin eine kurze

Halbwertszeit von fünf bis acht Minuten, jene des C-Peptids ist jedoch um ein vierfaches länger. Aufgrund dessen wird dieses auch als diagnostischer Parameter zur Quantifizierung der Insulinproduktion verwendet. (4)

Andererseits erfolgt eine pulsatile Abgabe von Insulin circa alle 15 bis 20 Minuten, dies sorgt für einen basalen Spiegel des Hormons im Blut und umfasst beim Erwachsenen ungefähr eine internationale Einheit (IE) pro Stunde. (5) Des Weiteren besteht zusätzlich zur basalen Insulinsekretion, wie oben beschrieben, eine stimulierte Insulinfreisetzung. Diese agiert in erster Linie auf einen erhöhten Blutzuckerspiegel, kann aber auch durch Aminosäuren sowie diverse gastrointestinale Hormone stimuliert werden. (1) Beeinflusst wird die Insulinausschüttung weiters durch die Art der aufgenommenen Nährstoffe. Während eine kohlenhydratreiche Mahlzeit zu einem höheren Anstieg der Blutglukose und damit auch der Insulinkonzentration im Blut führt, löst eine proteinreiche Speise einem flacheren und niedrigeren Konzentrationsanstieg aus.

Insulinwirkung im Körper

Insulin hat an den Zielorganen eine anabole Wirkung und induziert eine Stoffwechsellage, welche Energiereserven aufbaut und schränkt Energiespeicher abbauende Stoffwechselwege ein.

Insulinwirkung	
Kohlenhydratstoffwechsel	Senkung des Blutzuckerspiegels über: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Steigerung der intrazellulären Glukoseaufnahme durch den Einbau von Glukosetransporter Typ 4 (GLUT 4) in die Plasmamembran von Skelettmuskel/Fettzellen ▪ Stimulation der Glukoseverwertung durch Glykolyse und Glykogensynthese ▪ Hemmung der Glykogenolyse und der Glukoneogenese in der Leber
Proteinstoffwechsel	Es kommt zu einer Steigerung der Aminosäuresynthese und in weiterer Folge zu einer erhöhten Proteinbiosynthese
Elektrolythaushalt	Durch eine Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase in allen Zellen wird K^+ nach intrazellulär verlagert.

Tabelle 1: Insulinwirkung auf den Kohlenhydrat- und Proteinstoffwechsel sowie den Elektrolythaushalt

1.1.2 Glukagon

Synthese

Glukagon bewirkt eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration und hat somit eine inverse Beziehung zum zirkulierenden Insulinspiegel. Die Synthese findet einerseits über die Alpha-Zellen des Pankreas als auch über intestinale Zellen statt. (4,5)

Sekretion

Als primärer Sekretionsstimulus fungiert eine Abnahme des Blutglukosespiegels, wobei der genaue Mechanismus noch ungeklärt ist. Hypothesen legen eine direkte Wirkung von Glukose auf die Alpha-Zellen des Pankreas sowie eine indirekte Wirkung von Insulin nahe. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Registrierung des Blutzuckerspiegels durch glukoseempfindliche Neurone im Hypothalamus und einer damit verbundenen Regulation der Alpha Zellen durch das vegetative Nervensystem. Als weiterer Stimulus wirkt ein Anstieg einiger Aminosäuren, unter anderem von Arginin, zum Beispiel bei der Aufnahme einer proteinreichen Mahlzeit. Da eiweißhaltige Mahlzeiten ebenfalls eine Insulin Ausschüttung stimulieren, wird durch die gleichzeitige Sekretion von Glukagon vermutlich einem Abfall des Blutglukosespiegels vorgebeugt. Gehemmt wird die Glukosesekretion durch Insulin als auch Somatostatin. (4,5)

Glukagon Wirkung im Körper

Glukagon führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels und bewirkt dies über eine Steigerung des Glykogenabbaus aus der Leber und zugleich die Glykogensynthese wird dementsprechend gehemmt. Weiters wird die Glykolyse in der Leber gehemmt, sodass Glukose in den Blutkreislauf sezerniert werden kann. Außerdem wird eine Bildung von Ketonkörpern durch die Mobilisation von Fettsäuren durch Lipolyse bewirkt. (4,5)

1.2 Diabetes Mellitus Typ 1

1.2.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Diabetes mellitus ist eine der wichtigsten chronischen Erkrankungen weltweit und betrifft nach Daten erhoben im Jahr 2021 573 Millionen Personen (9,3% der Erwachsenen zwischen dem 20 und 79 Lebensjahr). Prognostiziert wird ein weiterer Anstieg der Fallzahlen mit bis zu 700 Millionen (10,9%) im Jahr 2045. Wichtig ist hier jedoch zu

beachten, dass 90% davon auf Typ 2 Diabetes zurückzuführen sind und nur 5% bis 10% auf Typ 1 Diabetes. (6–8)

Typ 1 Diabetes kann grundsätzlich in jedem Alter auftreten und diagnostiziert werden, trotzdem handelt es sich bei der Autoimmunerkrankung um die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters.(9,10) Weiters variiert die Inzidenz der Erkrankung abhängig von dem Alter und Geschlecht, geografischen Faktoren, der Familienanamnese sowie der Ethnie.

- Alter und Geschlecht

Typ 1 Diabetes Mellitus zeigt einen bimodalen Verlauf des Erkrankungsalters. Hierbei ist die erste Spitze zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr, die Zweite zu Beginn der Pubertät (10-14 Jahre). Ein Erkrankungsalter vor dem zehnten Lebensjahr findet sich bei 45% der Betroffenen.(11) Auch der größte Anstieg der Fallzahlen lässt sich in jener Population von Kindern bis zum 15. Lebensjahr beobachten. (12) Dieser globale Trend lässt sich auch durch eine in Österreich durchgeführte Studie der „Austrian Diabetes Incidence Study Group“ beobachten. Hier wurden zwischen dem Jahr 1989 und 2017 ein jährlicher Anstieg der Inzidenz von vier Prozent beschrieben. (13) Im Gegensatz zu anderen Autoimmunerkrankungen, welche deutlich häufiger beim weiblichen Geschlecht vorkommen, zeigt sich bei Typ 1 Diabetes eine höhere Inzidenz beim männlichen Geschlecht, mit einer Ratio von ungefähr 1,5:1,0. (14)

- Geografische Unterschiede

Große globale Unterschiede kennzeichnen Inzidenz als auch Prävalenz von Typ 1 Diabetes. Die Erkrankung zeigt dabei kein klares geografisches Verteilungsmuster. Am häufigsten kommt T1D in Finnland (>60 Fälle/100.000/ Jahr), sowie Sardinien (40 Fälle/100.000/Jahr) vor. Im Kontrast dazu kommt die Erkrankung jedoch äußerst selten in China, Indien und Venezuela vor (0,1 Fälle/100.000/ Jahr). Zu bemerken ist allerdings das auch zwischen benachbarten Ländern teils große Differenzen bezüglich der Inzidenzzahlen liegen. Als Beispiel kann hier Finnland und Estland genannt werden. Estland weist dabei ein Drittel der Fallzahlen von Finnland auf, obwohl die beiden Länder nur 120 Kilometer voneinander entfernt sind. (15)

- Saisonale Unterschiede
Mehrere Studien beschreiben einen saisonalen Unterschied bezüglich der Inzidenz einer T1DM Erkrankung mit der häufigsten Manifestation in Herbst und Wintermonaten. (16–18) Am häufigsten wird die Diagnose dabei im Monat Jänner gestellt und am wenigsten im Juni. (16)
- Genetisches Risiko
Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung einer T1DM Erkrankung ist signifikant erhöht, wenn die Erkrankung bereits familiär vorkommt. (19–22)

familiäres Vorkommen:	Lebenszeitrisiko (%)
Kein familiäres Vorkommen	0,4
Mutter mit T1DM	1-4
Vater mit T1DM	3-8
Beide Elternteile mit T1DM	Bis zu 30
Bruder/Schwester mit T1DM	3-6
Zweieiige Geschwister mit T1DM	8
Eineiige Zwillinge	30% innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung des ersten Zwillinges und 65% bis zum Alter von 60 Jahren

Tabelle 2: familiäres Risiko für das Auftreten einer T1D Erkrankung

1.2.2 Pathophysiologie Typ 1 Diabetes mellitus

Die autoimmune bedingte Zerstörung der pankreatischen Beta-Zellen führt zu einer Störung der Insulinsekretion, welche Auswirkungen auf den gesamten Metabolismus betroffener Personen hat. Dieser Prozess tritt bei genetisch anfälligen Personen auf und wird wahrscheinlich durch Umweltfaktoren und weitere Risikofaktoren getriggert. Die autoimmunbedingte Zerstörung schreitet normalerweise über viele Monate bis Jahre voran, während Patientinnen und Patienten noch asymptomatisch sind. Die lange Latenzzeit spiegelt die große Anzahl an funktionierenden Beta-Zellen wider, die verloren gehen muss, bevor es zur metabolischen Entgleisung kommt. (23,24)

Neben der Zerstörung von Beta Zellen bedingt die Autoimmunerkrankung auch eine Veränderung in der Funktion der Glukagon sezernierenden Alpha Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas. Glukagon fungiert physiologisch als ein kataboler Gegenspieler zu Insulin und bewirkt den Abbau von körpereigenen Energiespeichern und führt so zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels. Dies passiert hauptsächlich über die Leber, indem die Glukoneogenese gefördert wird, sowie Glykogenspeicher abgebaut werden. Das Hormon wird dabei vor allem während Stresssituation, wie zum Beispiel Unterzuckerungen, Sport, längeren Fastenperioden sowie systemischen Entzündungen freigesetzt. Die Glukagon Sekretion unterliegt dabei einem komplexen Regelkreislauf welcher unter anderem über Nährstoffe, das autonome Nervensystem, die gastrointestinalen Hormone Inkretine, sowie direkte und indirekte parakrine Signale von Beta und Delta- Zellen des Pankreas beeinflusst werden.

Bei Typ 1 Diabetes mellitus Patientinnen und Patienten ist dieser komplexe Mechanismus zur Blutzuckerregulation verändert. So zeigt der Metabolismus von Betroffenen eine fehlende Gegenregulation durch Glukagon auf Hypoglykämien. (4,25)

1.2.3 Symptomatik bei Erstmanifestation

Kinder und Jugendliche zeigen bei Erstmanifestation häufig folgende Symptome: eine generelle Abgeschlagenheit sowie Müdigkeit der Patientinnen und Patienten. Hinzu kommen ein Gewichtsverlust sowie ein beständiges Durstgefühl (Polydipsie) und Polyurie. (26-28) Die Polyurie tritt auf, wenn die Serumglukosekonzentration über 180 mg/dL (10 mmol/L) ansteigt und den renalen Schwellenwert für Glukose überschreitet. Dies führt in weiter Folge zu einer erhöhten Ausscheidung von Glukose im Urin. Die Glykosurie verursacht eine osmotische Diurese und Hypovolämie. Eine Polyurie kann sich als Nykturie, Bettnässen oder Harninkontinenz zeigen. Die Polydipsie entsteht als Folge einer erhöhten Serumosmolalität aufgrund der vorliegenden Hyperglykämie und Hypovolämie. Der Gewichtsverlust ist durch die Hypovolämie sowie einem gesteigerten Katabolismus bedingt. Ein Insulinmangel beeinträchtigt die Glukoseverwertung und erhöht den Abbau von Fett und Muskelgewebe. Zunächst ist der Appetit gesteigert, aber im Laufe der Zeit haben Kinder mehr Durst als Hunger und die Ketose führt zu Übelkeit und Erbrechen, was zum Gewichtsverlust beiträgt. (4)

Ungefähr die Hälfte der Betroffenen präsentieren sich mit einer diabetischen Ketoazidose. (26-28) Die klinische Präsentation bei Erwachsenen kann dabei variabler ausfallen und

muss nicht die klassischen Symptome umfassen. Klinische Zeichen können dabei ein jüngeres Erwachsenenalter (<35 Jahren) mit einem niedrigen BMI (<25 kg/m²), ungewollter Gewichtsverlust, Ketoazidose und ein Blutzucker >360 mg/dL (20 mmol/L) sein. (29)

1.2.4 Komplikationen bei T1DM

Bei der Erkrankung des T1DM kann es sowohl zu akuten als auch Langzeitkomplikationen kommen. Diese können einerseits durch die Erkrankung selbst und deren chronischen Verlauf, als auch durch die notwendige Therapie bedingt sein. Allgemein zeigten sich die Mortalitätsraten von Diabetikerinnen und Diabetikern in den letzten Jahrzehnten rückläufig, trotzdem liegt diese noch immer über jene der Allgemeinbevölkerung (30,31)

1.2.4.1 Akute Komplikationen

1.2.4.1.1.1 Diabetische Ketoazidose (DKA)

Bei der diabetischen Ketoazidose handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche akute Komplikation des Diabetes mellitus. (32–34) Die DKA ist zu Beginn der Erkrankung charakterisiert durch eine Hyperglykämie sowie einer Ketoazidose, als Folge des Insulinmangels mit erhöhten Werten von gegenregulierenden Hormonen wie Glukagon, Katecholaminen, Kortisol und Wachstumshormonen.(35) Die Ketonkörper sind eine Folge aus der durch den Insulinmangel enthemmten Lipolyse und der resultierenden hepatischen Umwandlung der frei gewordenen Fettsäuren. (4) Eine Behandlung der diabetischen Ketoazidose ist möglich, diese kann jedoch auch zum Tod der betroffenen Person führen. Oftmals tritt die DKA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf. Betroffen sind dabei vor allem Kinder, da auftretende Symptome öfters unbemerkt bleiben. (36–38)

Folgende biochemische Kriterien wurden definiert: Hyperglykämie mit Blutglukosewerten > 200mg/dL, venöser pH-Wert <7,3 und/oder Bikarbonatwerte < 15 mmol/L und/oder Blutketonwerte > 3 mmol/L oder eine mäßige bis starke Ketonurie. (39,40)

Weiters ist eine Einteilung der DKA je nach Schweregrad möglich:

- Milde DKA (venöser pH-Wert unter 7,3; Bikarbonatwert unter 15 mmol/L)
- Mäßige DKA (venöser pH-Wert unter 7,2; Bikarbonatwert unter 10 mmol/L)
- Schwere DKA (venöser pH-Wert unter 7,1; Bikarbonatwert unter 5 mmol/L) (41)

Symptomatik

Resultierend von der Hyperglykämie sind eine Polydipsie als auch Polyurie erste Anzeichen einer beginnenden DKA, in weiterer Folge kommen Konzentrationsschwächen und Vigilanzstörungen bis zur Bewusstlosigkeit hinzu. Weiteres treten Zeichen der Dehydratation auf, diese beinhalten Exsikkose, trockene Haut und Schleimhäute sowie eine belegte und trockene Zunge. Hinzukommen kann ein Azetongeruch in der Atemluft sowie eine vertiefte und beschleunigte Atmung, die sogenannte Kussmaul Atmung, als kompensatorische Hyperventilation als Reaktion auf die metabolische Azidose. Häufig werden auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen beschrieben.

Ätiologie:

Die DKA kann bei Erstmanifestation einer DM1-Erkrankung auftreten, oder nach unzureichender oder unterlassener therapeutischer Insulin-Applikation. Häufig sind auch Zustände, welche eine Adaption der Insulindosis bedürfen ursächlich zum Beispiel im Rahmen einer Infektionskrankheit, wobei vor allem septische Zustandsbilder ein erhöhtes Risiko mit sich bringen. Grundsätzlich können jedoch alle Zustände als Auslöser fungieren, welche zu einer Erhöhung der dem Insulin antagonistischen Hormone führen. Weiters können auch endokrinologische Veränderungen (Schwangerschaften), oder gewisse Medikamente als Auslöser dienen.

Therapie

Bei der DKA handelt es sich um einen diabetologischen/internistischen Notfall und es sollte bei der Therapie die Möglichkeit einer intensiven ärztlichen, pflegerischen und biochemischen Überwachung gegeben sein. Therapieziele sind dabei wie folgt:

1. Korrektur der Azidose und der Ketose
2. Korrektur der Dehydratation
3. Normalisierung des Blutzuckerwertes
4. Überwachung bezüglich DKA-Komplikationen
5. Identifikation und Behandlung von auftretenden Komplikationen in der Behandlung

Die Therapie erfolgt dabei in Form von intravenöser (i.v) Insulin-Gabe, Elektrolyt- und Flüssigkeitstherapie.

Komplikationen

Folgende Komplikationen können im Rahmen der DKA und deren Therapie auftreten: inadäquate Rehydratation, Hypoglykämie, Hypokaliämie, hyperchlorämische Azidose und ein Hirnödem. Das Hirnödem bildet die gefürchtetste Komplikation der DKA und tritt typischerweise 4-12h nach Therapiebeginn auf. Die Inzidenz des Hirnödems liegt bei 0,5-0,9% und ist mit einer Mortalitätsrate von 21-24% vergesellschaftet (39)

1.2.4.1.1.2 Hypoglykämien

Hypoglykämien resultieren aus einem Missverhältnis zwischen Insulindosis und aufgenommener Kohlenhydratmenge sowie Bewegung und bilden die häufigste akute Nebenwirkung der Insulintherapie. (42) Bezugnehmend auf die aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (ADA), wird eine Hypoglykämie als ein Blutzuckerspiegel unter 70mg/dL definiert und kann in drei Stufen eingeteilt werden.

- Hypoglykämie Stufe 1 (Milde Hypoglykämie): Blutglukose < 70 mg/dL (3,9 mmol/L) aber \geq 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- Hypoglykämie Stufe 2 (Moderate Hypoglykämie): Blutglukose < 54 mg/dL (3,0 mmol/L)
- Hypoglykämie Stufe 3 (Schwere Hypoglykämie): Bei Erwachsenen definiert als ein schwerwiegendes Ereignis charakterisiert durch Bewusstseinsveränderungen und/oder somatischer Funktionseinschränkungen, welche die Hilfestellung von weiteren Personen bedarf. (42,43) Kinder benötigen häufig schon aufgrund ihres Alters Hilfe bei der richtigen Intervention, aufgrund dessen ist hier die Definition einer schweren Neuroglykopenie (Koma und/oder Krampfanfall) plus Fremdhilfe. (42)

Häufigkeit

Während milde oder moderate Hypoglykämien fast täglich auftreten können, kommen schwere Hypoglykämien mit einer Inzidenz von 5-20 pro 100 Patientenjahren selten vor. (42,44) Weiters zeigt sich die Anzahl schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen aufgrund besserer Kontrollmöglichkeiten (isCGM/CGM Sensoren) rückläufig.(45)

Symptome und Hypoglykämiewahrnehmung

Unterschieden wird bei den auftretenden Symptomen zwischen autonomen Symptomen und neuroglykopenischen Symptomen. Autonome Symptome können unter anderem

Hunger, Blässe, Schwitzen, Tremor, eine erhöhte Herzfrequenz sowie Unruhe umfassen. Neuroglykopenische Symptome sind zum Beispiel Verwirrtheit, Mattigkeit/Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstlosigkeit und Krämpfe. Patientinnen und Patienten mit T1DM kennen in den meisten Fällen für sie typische Symptome einer Unterzuckerung, dennoch gibt es auch betroffene Personen, welche ein aufgehobenes Empfinden gegenüber auftretender Warnsymptome haben. (46) Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (impaired-hypo-awareness) resultieren aus einer abgeschwächten sympathomimetischen Reaktion, mit einer unzureichenden hormonellen Gegenregulation auf die hypoglykämische Stoffwechsellage. Dies kann unter anderem auf neuronale Veränderungen zurückzuführen sein, welche durch wiederholte Hypoglykämien auftreten können. (12,41)

Therapie

Das Ziel der Therapie ist es den Blutzuckerwert wieder in den Normalbereich anzuheben (>70mg/dL)

- Leichte/moderate Hypoglykämien:

Hier erfolgt die Therapie mit der oralen Gabe schnell verwertbarer Kohlenhydrate (Traubenzucker oder Saft). Empfohlen wird hier eine Menge von 15-20g an Kohlenhydraten. Sollte diese Maßnahme nach 10 bis 15min keinen Erfolg zeigen erfolgte die erneute Gabe von glukosehaltigen Lebensmitteln.(41,47)

- Schwere Hypoglykämien:

Wenn die betroffene Person bei Bewusstsein ist, sollten 30g Kohlenhydrate in Form von Glucose per oral verabreicht werden. Ist die Patientin/ der Patient nicht bei Bewusstsein sollen mindestens 50ml 40%ige Glukose im Bolus i.v oder alternativ 1mg Glukagon intramuskulär oder sub cutan verabreicht werden. (47) Seit 2020 steht in Österreich auch eine intranasale Applikation von Glukagon zur Verfügung. (41,48)

1.2.4.2 Hyperglykämie assoziierte Langzeitfolgen

Zustände chronischer Hyperglykämien und -lipidämien können bei Betroffenen zu einer Vielzahl an pathologischen Folgeerscheinungen führen. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte „Advanced-Glycation-End-Products (AGEs)“ welche durch die Bindung von Glukose an unterschiedliche Proteine entstehen, unter anderem zählt auch das glykosilierte

Hämoglobin (HbA1c) dazu. AGEs führen über unterschiedliche Wege zur überschüssigen Bindegewebsbildung in Gefäßen, wodurch es gemeinsam mit gesteigertem oxidativem Stress, zu Gefäßschäden kommt. Diese Gefäßschäden führen in weiterer Folge zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen. (4,49)

Weiters hat die Erkrankung auch Auswirkungen auf die mentale Gesundheit Betroffener. So ist die Prävalenz einer Depression bei Patientinnen und Patienten mit T1DM um das Zwei- bis Dreifache erhöht im Vergleich zur Normalpopulation.(50) Weiters werden Angststörungen bei 40% der Betroffenen beobachtet. (51)

1.2.5 Diagnostik Typ 1 Diabetes Mellitus

Die hier da gelegten diagnostischen Maßnahmen und Kriterien sind übereinstimmende Empfehlungen der „International diabetes association (International Diabetes Federation (IDF))“, „American Diabetes Association (ADA)“, European Association for the Study of Diabetes (EASD)“ und der Welt Gesundheitsorgansiation (WHO). Neben dem Erkennen typischer anamnestischer als auch klinischer Beschwerden fungieren insbesondere drei Untersuchungen zur Diagnosestellung. Jene wären das Erfassen der Nüchternplasmaglukose (NPG), der zwei Stunden Wert im Rahmen eines oralen Glukose Toleranztests mit 75g Glukose, als auch der labordiagnostische Parameter Hämoglobin A1c (HbA1c). Die drei genannten Tests sind dabei gleichwertig für das diagnostisches Screening geeignet, als derzeitiger Goldstandart wird jedoch die Ermittlung der Nüchternplasmaglukose verwendet.

Auffällige Resultate müssen weiters durch Wiederholung der durchgeführten Untersuchung oder einen anderen Test bestätigt werden. Auf die Verifizierung des Tests darf nur bei Vorliegen klassischer klinischer Symptome verzichtet werden. Weiters ist ein gemessener Spontanblutzuckerwert >200 mg/dl an zwei unterschiedlichen Tagen oder in Kombination mit Symptomen diagnosestellend.

Die Untersuchungen ermöglichen dann eine Differenzierung zwischen einem physiologischen Glukosestoffwechsel, Prädiabetes und manifesten Diabetes mellitus. (52,53)

Nüchternplasmaglukose (NPG)

Dieser Wert wird nach einer achtstündigen Fastenperiode aus venösem Blut erhoben. Als euglykämische/ physiologische Werte gilt dabei eine NPG <100 mg/dL (5,6 mmol/L). Werte zwischen 100 und 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) sind bezeichnend für einen

Prädiabetes. Ein manifester Diabetes mellitus liegt bei Werten ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) vor. (52,53)

Oraler Glukose Toleranztest (OGTT)

Indikationen zur Durchführung eines OGTT sind der Verdacht auf das Vorliegen eines DM bei Personen aus Risikogruppen (BMI >25 kg/m²; positive Familienanamnese; Ethnizität mit erhöhtem Risiko etc.), älteren Menschen (aber nicht routinemäßig), mit gestörter Nüchternglukose sowie im Rahmen einer Mutter-Kind Pass Untersuchung während der Schwangerschaft in der 24.-28. Schwangerschaftswoche. Vor der Durchführung des Tests sollten über zumindest drei Tage eine kohlenhydratreiche (≥ 150 g/Tag) Ernährung zugeführt werden. 10-16 Stunden vor dem Test sollte eine Nahrungs- und Alkoholkarenz erfolgen. Beim Test wird die Blutglukose zwei Stunden nach Konsum einer standardisierten Glukoselösung gemessen. Dabei werden 75g Glukose in 300ml Wasser gelöst und getrunken. Als physiologisch gelten dabei Werte <140 mg/ dL (7,8 mmol/L). Werte zwischen 140-200 mg/dL (7,8-11,1 mmol/L) werden als prä-diabetisch eingestuft und Werte ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) sprechen für einen manifesten Diabetes Mellitus. Durch die Durchführung eines OGTT kann eine gestörte Glukose-Toleranz trotz unauffälligen Nüchtern-Blutzucker aufgezeigt werden. (52,53)

Hämoglobin A1c (HbA1c)

Hämoglobin ist ein Transportprotein der Erythrozyten. Das physiologische Hämoglobinmolekül für Erwachsene (HbA) besteht aus zwei Alpha- und zwei Beta-Globinketten. Hämoglobin A1c ist ein Bestandteil des Hämoglobins und entsteht durch posttranslationale Modifikation von HbA durch eine nicht enzymatische Bindung von Glukose an Hämoglobin. Zur Diagnostik eines Diabetes mellitus kann die Messung des Anteils von HbA1c im Blut verwendet werden. Je höher der durchschnittliche Glukosespiegel, desto mehr Hämoglobinmoleküle werden glykiert. Dieser Prozess findet kontinuierlich über die Lebensdauer der Erythrozyten, welche im Durchschnitt 120 Tage beträgt, statt. Folglich zeigen Patienten mit hohen durchschnittlichen Blutzuckerwerten einen höheren HbA1c Wert. Der Hämoglobin A1c-Wert ist dementsprechend eine Messung des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels der letzten drei Monate. Normale Werte liegen unter 5,7%, Werte zwischen 5,7% und 6,4% deuten auf Prädiabetes hin, während Werte $>6,5\%$ einen diabetischen Bereich zuzuordnen sind. (54,55)

Die Vorteile der Messung des HbA1c gegenüber der Blutglukosemessung sind einerseits die Stabilität des Parameters gegenüber tagesspezifischen Schwankungen sowie Variationen des Blutzuckerspiegels in Phasen von Stress oder Erkrankung und weiters müssen Personen bei der Testung nicht nüchtern sein. (52) Es gibt jedoch auch Bedenken hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit des Hämoglobin A1c. So können Patientinnen und Patienten mit einem unauffälligen HbA1c-Wert trotzdem eine DM-Erkrankung aufweisen, weshalb ein normaler Wert allein nicht zum Ausschluss der Diagnose ausreicht. Weiters, wie bereits erwähnt, ist der HbA1c eine Messung des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels der letzten drei Monate, aber die Bereiche der durchschnittlichen Blutglukose überlappen für die verschiedenen A1c-Werte. Zum Beispiel kann ein Patient/ eine Patientin mit einem durchschnittlichen Blutzucker von 170 mg/dL einen HbA1c von 7% haben, während Personen mit einem Durchschnitt von 150 mg/dL einen höheren Wert von 8% haben können. (52,56)

Hämoglobin A1c (%)	Angenommene Glukose im Durschnitt (mg/dL)
5	100
6	125
7	150 (120-185)
8	180 (150-220)
9	210

Tabelle 3: Korrespondierende HbA1c Werte in % mit der angenommenen Glukose im Durchschnitt (mg/dL)

Ein weiteres Problem tritt auf, wenn die durchschnittliche Lebensdauer von Erythrozyten verändert ist. Folglich können ein großer Blutverlust, Anämie oder Hämoglobinopathien den HbA1c Wert verfälschen. (57) Darüber hinaus werden epidemiologische Unterschiede festgestellt. Afroamerikanerinnen und Afroamerikaner haben bei gleichem durchschnittlichem Blutzuckerspiegel tendenziell höhere Werte im Vergleich mit anderen Ethnien.(58) Aufgrund dieser Diskrepanzen wird der HbA1c Wert nicht als Goldstandart für die Diagnose eines Diabetes mellitus empfohlen . Trotz dessen hat sich der HbA1c Wert besonders in der Verlaufskontrolle eines DM bewährt. Durch den Parameter kann sowohl der Therapieerfolg als auch das Risiko für das Auftreten von Folgeerkrankungen bewertet werden. Der Zielwert ist dabei individuell und zum Beispiel vom Alter der betroffenen Personen festzulegen. Empfohlen wird in den meisten Fällen ein HbA1c unter 7,0% (53mmol/mol). (43) Eine Bewertung sollte dabei jedoch immer in Kombination mit den jeweiligen Blutzucker Tagesprofilen erfolgen, da eine Stoffwechsellage mit einer

Vielzahl an Hypoglykämien über einen niedrigen HbA1c- Wert das Bild einer guten Blutzuckerkontrolle vortäuschen kann. (59)

Zusammenfassung der diagnostischen Kriterien:

	Normal	Prädiabetes	Diabetes mellitus
Nüchtern-Glukose (venöses Plasma)	< 100mg/dL (< 5,6mmol/L)	100-125mg/dL (5,6-6,9mmol/L)	≥126mg/dL (≥7,0mmol/L) an 2 Tagen ^a
2-h-Glukose nach 75g oralen Glukose Toleranztest (OGGT) / venöses Plasma)	<140mg/dL (<7,8mmol/L)	140-199mg/dL (7,8-11mmol/L)	≥200mg/dL (≥11,1mmol/L) an 2 Tagen ^a
HbA1c	<5,7% (<39mmol/mol)	5,7-6,4% (39- < 48mmol/mol) ^b	≥6,5% (≥48mmol/mol) an 2 Tagen ^a
Nicht-Nüchtern, Gelegenheitsglukose (venös oder kapillär)	<200mg/dL (<11.1mmol/L)		≥200mg/dL (≥11.1mmol/L) an 2 Tagen ^a ODER + klassische Symptome
^a Sind zwei unterschiedliche Tests positiv, ist die Diagnose DM gegeben, auf eine Testwiederholung kann verzichtet werden. ^b Weiterführende Diagnostik mittels Nüchtern-Glukose oder OGTT erforderlich			

Tabelle 4: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus und des erhöhten Risikos (52)

C-Peptid

C-Peptid wird von dem Vorläuferhormon des Insulins abgespalten und wird dementsprechend zu gleichen Mengen wie das Hormon aus den Beta-Zellen des Pankreas sezerniert. Das Peptid ist außerdem ein wichtiger und weit verbreiteter diagnostischer Parameter, um die endogene Insulinsekretion und weiters die Beta-Zell Funktion des Pankreas zu erfassen. Eine laborchemische Quantifizierung der Insulinproduktion mithilfe des C-Peptids bietet dabei eine nützliche Hilfestellung zur Differenzierung unterschiedlicher Diabetestypen und zur Einleitung der passenden Therapie. C-Peptid

eignet sich zur Evaluierung der oben genannten Parameter besser als die direkte Messung von Insulin da die Halbwertszeit des Peptids mit 20-30 Minuten wesentlich höher ist als jene des Hormons (3-5min) wodurch sich auch um bis zu fünf Fach höhere Konzentrationen im Blutkreislauf ergeben. Bei Patientinnen und Patienten, welche bereits eine Insulintherapie erhalten muss, das C-Peptid grundsätzlich zur Erfassung der Beta-Zell Funktion verwendet werden da exogen zugeführtes Insulin von Insulin Assays erfasst und damit zu einer Verfälschung führen würde. Bei der Interpretation des C-Peptid Spiegels muss weiters auf die Nierenfunktion geachtet werden. Eine erniedrigte Nierenfunktion kann zu einer falschen Erhöhung des Werts führen. Zur Bestimmung der Insulin Sekretion mittels C-Peptid stehen verschiedene Tests zur Auswahl, unter anderem „spontan“ bestimmt aus dem Blut, nüchtern bestimmtes C-Peptid oder C-peptid:Creatinin Ratio nach einer Mahlzeit aus dem Urin. Falls der Wert mit einer maximalen Genauigkeit bestimmt werden soll, empfiehlt sich die Testung mittels eines „mixed-meal-tolerance-test (MMTT). (60,61)

Autoantikörper

Das Vorkommen von Autoantikörpern bildet ebenfalls einen diagnostischen Parameter zur weiteren Differenzierung des Diabetes Typs. Das Vorkommen von einem oder mehreren Antikörpern hat dabei eine starke Assoziation für eine immunpathologischen Ursache der Beta-Zell Zerstörung und damit mit dem Vorliegen eines Typ 1 Diabetes mellitus. Mittlerweile gilt es als erwiesen, dass das Vorkommen von zwei oder mehr Antikörpern mit dem klinischen Auftreten eines DM vergesellschaftet ist. (62) Antikörper positiv sind dabei ungefähr 85% der neu diagnostizierter Diabetes Patientinnen und Patienten.(63,64) Weiters sind positive Antikörper mit einer schneller voranschreitenden sowie stärker ausgeprägten Inselzell Zerstörung assoziiert und Betroffene sind bereits im zweiten Jahr nach Diagnosestellung auf höher dosiertes exogen zugeführten Insulin angewiesen. (65) Folgende Antikörper sind zur Bestimmung im Rahmen der Diagnostik geeignet:

- Inselzell-AK (ICA-AK)
- AK gegen Glutamat-Decarboxylase der Beta-Zellen (GAD65-AK)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- AK gegen den Zink-Transporter der Beta-Zellen (ZnT8-AK)
- AK gegen Tyrosinphosphatase (IA-2-AK) (54)

1.2.6 Therapie des T1DM

Trotz großer Fortschritte und Entdeckungen in der Therapie des Typ 1 Diabetes bleibt die Autoimmunerkrankung auch heute noch unheilbar als auch deren Auftreten unvermeidbar.

(66) Die Therapie besteht aus unterschiedlichen Komponenten und umfasst die Insulintherapie, Ernährung, Schulungen zur Erkrankung und der Glukoseselbstkontrolle sowie psychosoziale Betreuung. Ziel des derzeitig verfügbaren Therapiekonzept ist es die Lebensqualität von Betroffenen zu erhalten und Komplikationen, welche mit der Erkrankung assoziiert sind, zu vermeiden beziehungsweise deren Risiko zu minimieren. (47)

1.2.6.1 Therapieziele

Folgende Therapieziele werden von der American Diabetes Association empfohlen: (43)

HbA1c:

- Bei Erwachsenen mit Typ-1 Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7\%$ (53mmol/mol) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten.
- Bei Personen mit T1DM sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert $< 8,5\%$ (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäufte schwere Hypoglykämien auftreten oder durch das Vorliegen von Komorbiditäten oder erhöhtem Alter die Lebenserwartung herabgesetzt ist.

Blutglukose:

- Im Allgemeinen liegt der Zielblutzuckerbereich für gesunde Diabetikerinnen und Diabetiker zwischen 70 und 180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L). Dabei sollten Zeiten im hypoglykämischen (< 70 mg/dL [$3,9$ mmol/L]) und hyperglykämischen (> 180 mg/dL [10 mmol/L]) Bereich möglichst minimiert werden. Der hypoglykämische (< 54 mg/dL [3 mmol/L]) und hyperglykämische (> 250 mg/dL [$13,9$ mmol/L]) Bereich sollte möglichst vermieden werden. (67)
Um den empfohlenen HbA1c Wert $< 7\%$ zu erreichen sind dementsprechend mittlerer Blutglukosewert von 144 mg/dL in fasten Perioden, 140 mg/dL vor Mahlzeiten und 154 mg/dL vor der Nachtruhe empfohlen. (68)

Interstitiell gemessene Glukose

- CGM-Geräte messen die interstitielle Glukose, abhängig vom Gerät, im Schnitt alle fünf Minuten. Die erhobenen Messwerte korrelieren dabei mit der Blutglukose, wodurch die Ergebnisse dieser immer mehr an Bedeutung zur Therapieevaluierung

gewinnen. Für Personen welche CGM-Systeme zur Blutzuckermessung verwenden wurden diesbezüglich folgende Zielwerte definiert. Dabei wird sich an der sogenannten Zeit im Zielbereich (Time in Range; TIR) orientiert. CGM-Geräte erstellen dabei eine Zusammenfassung aller erhobenen Messwerte und ordnen diese den unterschiedlichen glykämischen Bereichen zu. (43,69,70)

Folgende Zielwerte sind vorgegeben: (71)

- Zeit unter dem Zielbereich 2 (TBR 2) (<54 mg/dL; 3,0 mmol/L): < 1%
- Zeit unter dem Zielbereich 1 (TBR 1) (54-69mg/dL; 3,0-3,8mmol/L): < 4%
- Zeit im Zielbereich (TIR) (70-180 mg/dL; 3,9-10,0 mmol/L): >70%
- Zeit über dem Zielbereich 1 (TAR 1) (181-250 mg/dL; 10,1-13,9 mmol/L): <25%
- Zeit über dem Zielbereich 2 (TAR 2) (>250 mg/dL; 13,9 mmol/L): < 5%

1.2.6.2 Insulintherapie

Menschen mit T1DM sind ein Leben lang auf eine subkutan administrierte Insulintherapie angewiesen. Die Therapie verfolgt dabei das Ziel die physiologische Wirkung von Insulin auf den Blutzucker möglichst gut nachzuahmen. Diesbezüglich stehen Insuline mit einer unterschiedlichen Pharmakokinetik und Dynamik zur Verfügung. (47)

1.2.6.2.1.1 Historie der Insulintherapie

Als eine Folge des fortschreitenden Funktionsverlust der Beta Zellen und der damit Verbundenen metabolischen Fehlregulation galt Typ 1 Diabetes vor der Entdeckung und dem Einsatz von exogen zugeführtem Insulin als eine auf Dauer nicht mit dem Leben vereinbare Erkrankung. Die „Therapie“ jener Patientinnen und Patienten bestand hauptsächlich aus Diät mit einem großen Kaloriendefizit. Diese negative Energiebilanz, kombiniert mit dem progressiven Verlust der endogenen Insulinproduktion und Sekretion resultierte in fortschreitenden Gewichtsverlust, Abmagerung und in weiterer Folge in der diabetischen Ketoazidose, Koma und letztlich mit dem Tod.

Der erste Meilenstein in der Therapie wurde durch Frederick Banting und Charles Best vor nun 100 Jahren gelegt, als diese ihre Forschungsarbeit im Labor von John James Rickard Macleod aufnahmen. Experimente wurden dabei vor allem mit Hunden durchgeführt. Die Wissenschaftler versuchten zunächst Insulin durch eine Ligation des Pankreasganges, welcher das Organ mit dem Dünndarm in Verbindung brachte, zu isolieren. Die Ligation führte zu einer Atrophie der sekretorischen Drüsen und setzten die darin produzierten

Verdauungsenzyme in der Bauchspeicheldrüse frei. Von diesem atrophischen Geschehen ausgenommen waren die Langerhansinseln und dementsprechend auch die insulinproduzierenden Beta Zellen. Eine interessante Entdeckung, die die Forscher bei ihren Versuchen machten war, dass Hunde mit einem ligierten Pankreasgang kein Diabetes mellitus ausbildeten, jene Tiere, denen das Pankreas vollständig entnommen wurde schon. Dies unterstützte Bantings Hypothese, dass die Langerhanszellen bei der Isolierung von Insulin unbeschadet sein müssen. Im Juli 1921 gelang es Banting und Best erfolgreich atrophisiertes Pankreasgewebe, gelöst in Kochsalzlösung, zu isolieren. Dieses „Pankreasextrakt“ wurde dann einem Hund, dessen Bauchspeicheldrüse zunächst entfernt wurde, verabreicht. Tatsächlich schafften sie es den Hund durch die Injektion am Leben zu halten. Trotz dieses Erfolges lag das Hauptproblem darin das Extrakt haltbar zu machen und den Reinheitsgrad so weit zu erhöhen, dass es sicher angewendet werden konnte. Beim Lösen dieses Problems spielte der Biochemiker James Collip eine große Rolle. Mit ihm schaffte es das Team, unter Anwendung von leicht sauren Alkoholen und niedrigen Temperaturen, pankreatische Enzyme zu inaktivieren und so Insulin zu isolieren, bevor es durch diese zerstört und giftige Abfallstoffe freigesetzt wurden. Diese Reinigung und Stabilisierung ermöglichten dann eine erste Anwendung am Menschen.

Leonard Thompson, ein 14-jähriger Junge mit Typ 1 Diabetes erhielt so am 11. Jänner 1922, ein insulin Extrakt namens „Macleod Serum“. Trotz einer Reduktion der Glukosurie waren die weiteren Auswirkungen eher enttäuschend. Das Team um Banting, Best und Collip überarbeiteten dann ihr Extrakt und Leonard Thompson erhielt am 23 Jänner 1922 eine weitere Serie an Injektionen. Dieser Tag bezeichnet die erste erfolgreiche Anwendung von exogen zugeführtem Insulin, da sie nicht nur die Glukosurie massiv verbesserte, sondern den Patienten auch aus der Ketose holte.

Bereits ein Jahr später wurde Insulin, gewonnen aus tierischem Bauchspeicheldrüsengewebe, von verschiedenen Firmen in unterschiedlichen Ländern hergestellt. Anfänglich mussten Diabterinnen und Diabetiker drei bis viermal täglich, aufgrund der geringen Aktivitätszeit, Insulin injizieren. In den 1930ern versuchte man dann Insulin weiter zu stabilisieren und so die Aktivitätszeit zu verlängern. Dies gelang zunächst Hans Christian Hagedorn in Dänemark, welcher herausfand, dass die Zugabe von Proteinen zum Insulinmolekül (zum Beispiel Protamine) dieses haltbarer machte. In weiterer Folge wurde die Halbwertszeit durch die Zugabe von weiteren Substraten wie Zink weiters verlängert sodass in den 1940/1950ern die ersten Langzeitinsuline auf den Markt kamen.

Der nächste große Meilenstein gelang dem britischen Biochemiker Frederick Sanger, welcher synthetisches Insulin (humanes Insulin) aus rekombinierter DNA sequenzieren konnte. Dies ermöglichte einen Paradigmenwechsel von tierisch hergestelltem Insulin, hin zu synthetisch hergestellten „humanen“ Insulin. Dieser Prozess ermöglichte es weiters Insulin in großen Mengen herzustellen und beseitigte weiters Probleme sowie Nebenwirkungen die mit tierisch hergestelltem Insulin, wie zum Beispiel die Ausbildung von Anti-Insulin-Antikörpern.

In den 1980ern waren bereits unterschiedliche Insuline erhältlich, jedoch fungierten diese noch nicht ausreichend als physiologischer Insulin Ersatz. Benötigt wurden einerseits schnell wirkende Insuline für die Anwendung bei Mahlzeiten oder zur Korrektur des Blutzuckerspiegels sowie langwirksame Insuline zur Deckung des basalen Insulinbedarfs.

In den 1990ern kam es dann zur ersten Zulassung eines schnell wirksamen Insulins, das sogenannte Insulin lispro und dann in den 2000ern auch das erste wirklich langzeitwirksame Insulin glargine.

Trotz der massiven Fortschritte in der Insulintherapie seit der Entdeckung vor 100 Jahren scheint das Ziel des vollständig physiologischen Insulinersatzes immer noch unrealistisch. Grund hierfür ist das Problem mit der Verabreichung von Insulin. Um eine physiologische Sekretion zu erreichen, müsste das Insulin direkt in das portale System der Leber verabreicht werden. (72)

1.2.6.2.1.2 Therapieschemata

Die bevorzugte Insulintherapie folgt dabei dem Schema einer sogenannten intensivierten Insulintherapie (auch Basis-Bolus Therapie). Als Basalinsulin fungiert dabei ein langwirksames oder mittellangwirksames Präparat, welches ein bis zweimal täglich injiziert werden muss. Das Bolusinsulin bestehend aus einem kurz beziehungsweise sehr kurz wirksamen Insulin welches vor Mahlzeiten verabreicht wird. Die Dosis ist dabei abhängig von dem Blutzucker vor Konsum der Mahlzeit, der Größe und Kohlenhydratmenge, geplanter körperlicher Aktivität und dem Glukosetrend (falls Verfügbar). Die Kohlenhydratmenge wird von Diabetikerinnen und Diabetikern über die Broteinheit (BE) berechnet. Eine BE entspricht dabei der Aufnahme von 12 Gramm an Kohlenhydraten und hebt den Blutzuckerspiegel um etwa 30-60 mg/dl. Weiters kann das Bolusinsulin für Korrekturen des Blutzuckers bei zu hohen Werten verwendet werden. Dabei senkt eine internationale Einheit des kurzwirksamen Insulins die Blutglukose um etwa 30-50 mg/dL. Weiters ist vor Injektion des kurzwirksamen Insulins auf den sogenannten „Spritz-Ess-Abstand“ zu achten. Dieser beträgt bei der Verabreichung von

Normalinsulin etwa 10 bis 15 Minuten, vorausgesetzt der aktuelle Blutzuckerwert liegt im Zielbereich. Bei Werten außerhalb des Zielbereichs verlängert sich der Spritz-Ess-Abstand. Darüber hinaus muss eine geplante körperliche Betätigung in die Therapigestaltung miteinbezogen werden, denn durch diese steigt der Energie und sinkt der Insulinbedarf. Auch die Art der Bewegung spielt beim Insulinmanagement eine Rolle. So können kurze Aktivitäten durch den Konsum von zusätzlichen Broteinheiten ausgeglichen werden, während für sportliche Aktivitäten über einen längeren Zeitraum die Reduktion der Basal-Insulindosis empfohlen wird.

Eine weitere Form der Insulintherapie bildet die sogenannte konventionelle Insulintherapie. Diese findet aufgrund eines schlechteren Therapieerfolgs allerdings nur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Compliance oder anderweitigen Einschränkungen, zum Beispiel kognitiven Beeinträchtigungen, hohem Alter oder einer ausgeprägten Pflegebedürftigkeit. Bei diesem Therapieschemata wird in den meisten Fällen zweimal täglich Mischinsulin, welches ein Gemisch aus Normal- und NPH-Insulin darstellt, verabreicht. Die Dosierung passiert auf einen festen Ernährungsplan, mit vorgegebener Größe und Zusammensetzung der Mahlzeit. (47,73)

1.2.6.2.1.3 Insulinarten

Insulin	Wirkungsbeginn (min)	Wirkmaximum (h)	Wirkdauer (h)
Normalinsulin	30-60	3-4	5-8
Kurzwirksame Insulinanaloga [Aspart, Lispro, Glulisin]	12-20	0,5-3	3-5
NPH-Insulin	30-120	2-8	14-24
Langwirksame Insulinanaloga [Glargin U100, Detemir]	60	Konstante Wirkkurve	19-27
Ultralangwirksame Insulinanaloga [Glargin U300, Degludec]	60-120	Konstante Wirkkurve	30-42

Tabelle 5: derzeit verfügbare Insuline und deren Wirkprofile (47)

Gegenwärtig wird in der Insulinersatztherapie zwischen zwei Gruppen von Insulinen differenziert.

- *Humaninsuline*: Zu jenen werden die sogenannten Normalinsuline und Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip (Insulin-Isophan, „Neutral-Protamin-Hagedorn“=NPH-Insulin) gezählt. Diese Insuline sind mit der chemischen Zusammensetzung des humanen Insulins ident und werden mittels gentechnisch veränderter Mikroorganismen produziert.
- *Insulinanaloga*: Zu jenen zählen die kurzwirksamen Insulinanaloga Lispro, Aspart/Niacinamid-Aspart, und Glulisin sowie die langwirksamen Insulinanaloga Glargin und Detemir sowie Degludec. Diese Insuline sind in der Zusammensetzung dem menschlichen Hormon nachempfunden, jedoch nicht ident, da einige Aminosäuresequenzen so modifiziert wurden, um Wirkungseintritt und -verlauf zu verändern. (47)

1.2.6.2.1.4 Verabreichungsformen

Eine intensivierete Insulintherapie ist derzeit mittels zwei unterschiedlicher Verabreichungsformen möglich. Eine Form bildet jene der multiplen subkutanen Insulininjektionen (Multiple daily injection (MDI)), die andere jene der Insulinpumpentherapie (Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)).

Bei der MDI-Therapie wird kurzzeit bzw. ultrakurzzeit Insulin vor den Mahlzeiten sowie langzeitwirksames Insulin ein bis zweimal täglich als Bolus subkutan verabreicht. (74)

Am häufigsten wird das Insulin mittels Insulinpens appliziert. Weiters ist Insulin in sogenannten Insulin-Pen-Patronen und Durchstechflaschen erhältlich. Als Injektionszonen sind der Bauch, das obere Drittel des anterior-lateralen Bereichs beider Oberschenkel, der posterior-laterale Bereich beider Gesäßhälften und Flanken sowie das mittlere Drittel des posterioren Bereichs beider Oberarme zulässig. Wichtig ist es die Applikationsstelle regelmäßig zu ändern, da es ansonsten zu lokalen Nebenwirkungen wie einer Lipoatrophie kommen kann. (47)

Die CSII-Therapie fungiert über eine Insulinpumpe, welche aus einem am Körper tragbaren Gerät besteht, welches ein Reservoir mit kurzwirksamen/ultrakurzwirksamen Insulin enthält. Aus dem Reservoir gelangt das Insulin über einen Katheter durch eine subkutan gelegene Injektionsnadel in das Gewebe. Das schnellwirksame Insulin wird dabei

einerseits kontinuierlich, als sogenannte Basalrate, anstelle eines langwirksamen Insulins(analogons) und als Bolus zu Mahlzeiten oder als Korrektur abgegeben. (47)

Im direkten Vergleich bezogen auf die Reduktion des HbA1c sowie dem Auftreten von Hypoglykämien zeigte die Therapie mittels Insulinpumpe bessere Ergebnisse als eine klassische Therapie mittels MDI. (74–76)

1.2.7 Glukose-Messmethoden

1.2.7.1 Blutzuckerselbstkontrolle (Self-monitoring of blood glucose)

Die Blutzuckerselbstkontrolle muss jeder Patientin/ jedem Patienten mit Diabetes mellitus, zur Reduktion des Risikos von Akut und Spätkomplikationen, zur Erhöhung der Therapiesicherheit sowie zur verbesserten Krankheitsbewältigung zur Verfügung stehen. Die Basis zur Blutzuckerselbstkontrolle bildet eine entsprechende Schulung betroffener. (47,77)

Das sogenannte „self monitoring of blood glucose“ (SMBG) bildet dabei eine essenzielle Komponente sowohl zur Beurteilung der derzeit vorliegenden Blutglukose als auch zur Ableitung von Therapieentscheidungen.

Frequenz der Messungen

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, die ihre Blutzuckerkontrolle einzig und allein mittels kapillärer Messung durchführen, sind mehrmalige Kontrollen täglich empfohlen. Diese sollten zumindest vor den drei Hauptmahlzeiten sowie vor der Nachtruhe erfolgen. Mehrere Studien bestätigten jedoch, dass eine erhöhte Messfrequenz mit einem größeren Therapieerfolg assoziiert sind. (78,79)

1.2.7.2 Kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring (CGM))

SMBG-Messungen bilden immer nur eine Momentaufnahme des derzeitigen Blutzuckerwertes ab, im Gegensatz dazu gibt es die Möglichkeit der kontinuierlichen Glukosemessung mittels Sensors. CGM-Systeme sind Sensoren, die den Blutzuckerspiegel automatisch tagsüber sowie nachts überwachen, indem sie die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF) messen und dann mittels unterschiedlicher Algorithmen den derzeitigen Blutzuckerspiegel berechnen. Kommerziell verwendete aktuelle CGM-Systeme verwenden in der Regel kleine Flex-Sensoren, die unter die Haut eingeführt werden und alle paar Minuten die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit messen. Die Sensoranzeige sendet die Daten drahtlos an einen Monitor oder das Smartphone und zeigt

den aktuellen Glukosewert als auch eine Trendangabe. Mithilfe dieser können sowohl Glukosedynamik,-Variabilität als auch die Entwicklung des Blutzuckers in bestimmte Richtung angegeben werden. Weiters besteht die Möglichkeit der Detektion von Hyper- und Hypoglykämien und der dementsprechenden Abgabe eines Warnsignals. (80) Diabetes mellitus wird am besten durch eine strenge glykämische Kontrolle behandelt, da die Erreichung nahezu normaler Glukosewerte entscheidend ist, um das Risiko von Langzeitkomplikationen zu reduzieren.(43) Kontinuierliche Glukosemesssysteme dienen dabei als ideale Überwachungssysteme um dieses Ziel zu erreichen. Mit der zunehmenden Messgenauigkeit der Glukosewerte sind einige CGM-Modelle nun für Therapieentscheidungen zugelassen, was bedeutet, dass Patientinnen und Patienten allein aufgrund von CGM-Ergebnissen Therapieentscheidungen treffen können. (81) CGM-Systeme zeigten dabei in Studien ein vermindertes Auftreten von Hypoglykämien (82) wie auch eine verminderte Zeit im hypoglykämischen Bereich (83) als auch eine Verbesserung des HbA1c-Wertes (84) bei Anwenderinnen und Anwender im Vergleich zu einem konventionellen Diabetesmanagement mittels SMBG.

1.2.7.2.1.1 Entwicklung der kontinuierlichen Glukosemessung

Das erste CGM-Gerät fand seinen Einsatz im Jahr 1999 und lieferte anhand einem auf Glukose-Oxidase passierenden Messprinzip, ausschließlich medizinischem Personal, retrospektive Daten bezüglich des Blutzuckerverlaufs. Hauptsächlich wurden die Messwerte zu Studienzwecken genutzt und zeigten in der Messgenauigkeit noch deutliche Defizite. Im Jahr 2004 gelang Medtronic (Medtronic Minimed, Northridge, CA, USA) mit dem Medtronic Real-Time Guardian, die Entwicklung und erfolgreiche Vermarktung des ersten Echtzeit CGM-Geräts für den persönlichen Gebrauch. Dieses Gerät erfasste den Blutzuckerwert alle fünf Minuten und beinhaltete bereits eine Alarmfunktion bei zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerwerten. Die Haltbarkeit des Sensors war für drei Tage anberaumt. Allerdings lag die Messgenauigkeit mit einem MARD von 15%, unter regelmäßiger Kalibrierung mit SMBG-Werten, noch deutlich unter der von erhältlichen SMBG-Geräten. Diese konnten bereits eine MARD von fünf bis zehn Prozent aufweisen. (85)Dexcom Inc. (San Diego, CA, USA) vermarktete kurz darauf den Dexcom SEVEN Plus, welcher bereits über eine längere Tragedauer von sieben Tagen verfügte, doch ebenfalls eine Messgenauigkeit mit einer MARD von 16,7% zeigte. (86) Noch im selben Jahr gelang es der Firma Abbott (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) mit dem Abbott Freestyle Navigator die Einführung jenes CGM-Geräts mit einer MARD von

12,8% mit der besten Messgenauigkeit am Markt. Der Sensor konnte für fünf Tage getragen werden. (87) Trotz dessen war die Messgenauigkeit dieser CGM-Systeme der ersten Generation im Vergleich zu bereits etablierten SMBG-Geräten zu ungenau, sodass diese weder bei Diabetikerinnen und Diabetikern noch bei dem betreuenden medizinischen Personal eine breite Anwendung fand. (85) Im folgenden Jahrzehnt fanden Entwicklungen sowohl in der Messgenauigkeit als auch in der Tragedauer statt. Auch die Größe der Systeme und deren Datenspeicher verbesserte sich. Als Meilensteine sind hier die Entwicklungen von Dexcom sowie Abbott zu nennen. Im Jahr 2015 entwickelte Dexcom den sogenannten G5 Mobile Sensor, welcher mit einer MARD von 9% und einer Tragedauer von sieben Tagen eine deutliche Verbesserung gegenüber Geräten der ersten Generation zeigte. Zusätzlich war es möglich die gemessenen Sensorwerte über das Handy abzurufen. (88) Im Jahr 2016 vermarktete Abbott mit dem Freestyle Libre das erste System welches keine Kalibrierung mittels Blutzuckermesser benötigte. Zusätzlich konnte das Gerät für 14 Tage getragen werden. (85,89)

1.2.7.2.1.2 Einteilung der CGM-Systeme nach Art der Analyse

Echtzeitüberwachung (Real-Time-Monitoring):

Gewisse Blutzuckersensoren ermöglichen es Diabetikerinnen und Diabetikern ihren Glukose-Spiegel in Echtzeit (rt-CGM) auf einem zugehörigen Empfänger oder direkt über eine Smartphone-App zu überprüfen. Jedoch liefern diese Geräte nicht nur Information bezüglich des derzeitigen Blutzuckerwertes, sondern zeigen auch, mittels Trendangabe, in welche Richtung sich der Glukosespiegel bewegt. Weiters ist in den meisten Fällen eine Alarmfunktion verfügbar, welche bei individuell gesetzten Grenzbereichen sowie bei drohenden Hypo- oder Hyperglykämien ein Alarmsignal auslöst.

Einen weiteren Vorteil bringen diese Geräte mit der Möglichkeit der Übertragung an Dritte mit sich. So können etwa Eltern oder Betreuungspersonen von Kindern mit Diabetes auf die Daten zugreifen und wenn notwendig Therapieentscheidungen treffen. (85,90)

Folgende evidenzpassierte Vorteile bringt die Anwendung von rtCGM mit sich:

- Senkung des HbA1c (84,91)
- Reduktion von Hypoglykämien sowie schweren Hypoglykämien (92)
- Verbesserung der Lebensqualität sowie der Behandlungszufriedenheit (93,94)

Eine weitere Möglichkeit der Anwendung bildet die sensorunterstützte Insulinpumpentherapie, die im Vergleich zur konventionellen Insulinpumpentherapie bei

der Vorbeugung von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien überlegen ist. (95)

Flash Glukose Monitoring:

Diese Messmethode, welche auch als „intermittently-scanned-CGM (isCGM)“ bezeichnet wird, ist eine Sonderform der rtCGM. Dabei erfolgt die interstitielle Glukosemessung kontinuierlich, jedoch werden der aktuelle Wert als auch Trend nur bei einem aktiv durchgeführten Scan wiedergegeben. Ein Vorteil der isCGM Systeme ist, dass keine Kalibrierung durch die Anwenderin/ dem Anwender durchgeführt werden muss. Ein Beispiel für ein solches System ist der Freestyle Libre Flash 1 von Abbott® welcher 2014 in der 1. Generation in Europa eingeführt wurde. Sowohl rtCGM als auch isCGM ermöglichen es Benutzerinnen und Benutzer die interstitiell gemessene Glukose zu überwachen, jedoch verfügen nur rtCGM Systeme über eine Alarmfunktion bei zu hohen beziehungsweise zu niedrigen Glukosewerten. 2019 wurde die zweite Generation mit Alarmfunktion, der Freestyle Libre 2, auf den Markt gebracht welcher nun auch als rtCGM fungiert. (89,96)

Retrospektive Analyse:

Die retrospektive Analyse findet vor allem Anwendung im professionellen Gebrauch. Sogenannte verblindete Geräte führen kontinuierliche Glukosemessungen durch, welche jedoch erst retrospektiv durch medizinisches Personal eingesehen werden kann. Der Nutzen liegt dabei in der Aufzeichnung und Auswertung von Blutzuckertagesprofilen, ohne eine Veränderung der Verhaltensweise durch den Sensor bei der Person hervorzurufen. Durch diese Daten können die Glukose-Variabilität und bestimmte Tagesmuster erfasst werden und in der Diabetestherapie als auch Beratung angepasst werden. Eine weitere wichtige Anwendung findet die retrospektive Analyse bei Anwendungen für Studienzwecke. (85,90)

1.2.7.2.1.3 Einteilung der CGM-Systeme nach Invasivität

Invasive CGM

Invasive Sensoren werden entweder vollständig subkutan oder intravenös implantiert. Die

Signalübertragung findet dann über Radiowellen oder einem optischen Signal an ein externes Aufnahmegerät statt. (97)

Implantierbare CGM:

Senseonics Inc. (Germantown, Maryland, USA) bietet derzeit als einzige Firma mit dem „Eversense implantable sensor“ einen implantierbaren CGM-Sensor, welcher für eine Langzeitanwendung, was in Europa mit sechs Monaten definiert ist, an. Die Im- und Explantierung findet in geschulten Zentren statt und macht einen minimal-invasiven Eingriff in Lokalanästhesie notwendig. Vorteil ist jedoch, dass durch die lange Tragedauer häufige transkutane Sensorsetzungen vermieden werden können. In den meisten Fällen wird der Sensor subkutan im Bereich des Oberarms platziert. Gemessen wird die interstitielle Glukosekonzentration basierend auf Fluoreszenz-Technologie in fünfminütigen Abständen. Ein zugehöriger Transmitter wird an der darüberliegenden Haut angebracht und sendet in weiterer Folge die erhobenen Daten direkt mittels Bluetooth an eine Smartphone-App. Neben den konventionell bekannten akustischen Alarmsignalen verfügt das System über eine Alarmfunktion mittels Vibration direkt am Oberarm. Das System weist eine MARD von 8,8% auf, muss jedoch zweimal täglich mittels kapillär gemessenen Blutzuckerwerten kalibriert werden. (84,98,99)

Intravaskuläre CGM

Direkt über einen Zugang zum Gefäßsystem erfolgt die Messung der Glukose bei intravaskulären CGM-Systemen. Diese finden ihre Anwendung vor allem Intensivstationen beziehungsweise im stationären Bereich, wurden jedoch auch für den ambulanten Bereich entwickelt.

Systemabhängig können diese entweder arteriell, venös oder auch zentral mittels zentralen Venenkatheter gelegen sein. Das Vollblut wird hierbei automatisch alle fünf bis fünfzehn Minuten in einen externen Durchfluss-Glukosesensor geleitet und in weiterer Folge mit Spülflüssigkeit in den Blutstrom zurückgeleitet. Gerade bei kritischen Patientinnen und Patienten haben hyperglykämische und hypoglykämische Blutzuckerbereiche einen hohen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität. Aufgrund der Sensorlokalisierung und der tatsächlich gemessenen Blutglukose weisen diese ein großes Potential in Bezug auf Genauigkeit, Verlässlichkeit mit möglichst kurzer Zeitverzögerung auf und sind aktuellen

Standartmessmethoden auf Intensivstationen überlegen. Der große Nachteil diese Systeme ist jedoch deren Einfluss auf die Strömungskräfte des Blutes und einer damit einhergehenden erhöhten Thrombogenität. Hinzukommen mögliche Medikamentenreaktionen sowie Immunreaktionen. Derzeit stellen GlucoScout®, GlucoClear® und OptiScanner 5000® in Europa zugelassene Systeme dar. (100,101)

Minimal-invasive Sensoren

Subkutane Nadeltyp-CGM

Der Großteil der kommerziell verfügbaren CGM-Geräte ist dem Typ des subkutanen Nadeltyps zuzuordnen. Der Sensor wird dabei mittels herstellerepezifischer Setzhilfe in das Unterhautgewebe eingebracht. Der Sensor misst dann in regelmäßigen Abständen die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit an der Sensorelektrode. Die Messung erfolgt dabei vor allem elektrochemisch. Die Reaktion beruht hierbei auf das Enzym Glukose Oxidase im Kombination mit Wasserstoffperoxid. Die erhobenen Werte werden dann mittels Transmitter drahtlos an einen Empfänger oder direkt an das Smartphone weitergeleitet. Die erhobenen interstitiellen Werte werden dabei automatisch mittels Algorithmus in Glukose-Werte umgerechnet. (80)

1.2.7.2.1.4 Kriterien zur Beurteilung der CGM-Messgenauigkeit

Die Messgenauigkeit eines isCGM/CGM- Gerätes wird durch die Fähigkeit den tatsächlichen Blutglukosewert ohne systematischen Fehler zu messen, definiert. Diese Messgenauigkeit, wie auch die Präzision im Sinne der Reproduzierbarkeit der Messwerte, nehmen seit Einführung von isCGM/CGM Geräten stetig zu. Dennoch gibt es einerseits Unterschiede der Messgenauigkeiten zwischen der am Markt verfügbaren Geräten, andererseits beeinflussen auch weitere Faktoren wie zum Beispiel körperliche Aktivität, Krankheit die Verlässlichkeit der erhobenen Werte massiv.

Ungenauere Messwerte können dabei zum Teil schwere Folgen haben. So kann es aufgrund des (fehlerhaften) Messwerts zu falschen Therapieentscheidungen kommen. Als Beispiel die Applikation einer zu hohen/ zu niedrigen Insulindosis welche zu einer vermehrten Zeit außerhalb des Therapiebereichs führt mit resultierenden akuten aber auch späten Komplikationen.

Aus diesem Grund ist sowohl der Anspruch als auch die Anforderung an isCGM/CGM

Geräte den tatsächlichen Blutzuckerspiegel so genau wie nur möglich abzuspiegeln, was wiederum Methoden zur Messung der Genauigkeit solcher Sensoren verlangt. (102–104)
Im anschließenden Teil werden mögliche Bewertungsmethoden diskutiert:

ISO-Kriterien

Kriterien der International Organisation for Standardization (ISO) legen einen international gültigen Maßstab für die Anforderungen an ein In-Vitro Blutzuckermessgerät fest.

Dabei muss jedes am Markt erhältliche Produkt diese Kriterien erfüllen. (104)

Nach ISO 15197:2013 müssen Blutzuckermessgeräte folgende Ansprüche erfüllen:

- Zulässig ist eine Abweichung von maximal 15mg/dl vom Referenzwert bei Blutzuckerwerten von <100mg/dl. Dies muss auf mindestens 95% der Messwerte zutreffen.
- Bei Blutzuckerwerten >100mg/dl ist eine Abweichung von maximal 15% vom Referenzwert zulässig. Dies muss ebenfalls auf mindestens 95% der Messwerte zutreffen.

Arithmetische Deviation

Unter der arithmetischen Deviation versteht man die Differenz aus den gemessenen Sensor- und Referenzwert. Dabei sind sowohl positive als auch negative Werte möglich. Der Durchschnitt sollte sich dabei null annähern. (104,105)

Absolute Deviation

Die absolute Deviation stellt den Wert der arithmetischen Deviation als positive Zahl dar. (104)

Absolute relative Differenz (ARD):

Die Abweichung vom Referenzwert ist in unterschiedlichen Blutzuckerbereichen, aufgrund von sich daraus ergebenden Risiken unterschiedlich zu gewichten. So hätte eine Abweichung von 20mg/dL der Sensorglukose, bei einem tatsächlichen Blutzuckerwert von 40mg/dL eine höhere Gewichtung als bei einem tatsächlichen Blutzuckerwert von 140mg/dL. Aus diesem Grund wird meist die absolute Differenz in Relation zum Referenzwert gesetzt. (104,105)

MARD (Mittlere Absolute Relative Differenz)

Eine weitere Methode zur Bewertung der Messgenauigkeit von isCGM/CGM Geräten ist die mittlere absolute relative Differenz (MARD). Die MARD gibt dabei an, wie genau ein Sensor Blutglukosewerte im Vergleich zu einem Referenztest (z.B kapillär gemessene Blutglukose) misst.

Die mittlere absolute relative Differenz wird berechnet, indem man die absolute relative Differenz zwischen den von einem Glukosesensor gemessenen Werten und den Referenzwerten berechnet und diesen dann durch die Summe der Referenzwerte dividiert. Die MARD als ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Leistung von Glukosesensoren soll also die Genauigkeit der Messungen des Sensors widerspiegeln. Je niedriger die MARD ist, desto geringer sind die Abweichungen vom Referenzwert. Problematisch ist jedoch, da sie als relative Deviation berechnet wird, dass die Variabilität der Blutzuckerwerte der Patientinnen und Patienten diese beeinflusst. Eine diesbezüglich durchgeführte Studie konnte zeigen dass die MARD des gleichen Sensors bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus höher ausfällt als bei jenen mit Typ 2 Diabetes mit im allgemeinen geringeren Blutzuckerschwankungen. Aufgrund dessen sollte, um die Aussagekraft zu erhöhen, der Parameter für definierte Blutzuckerbereiche errechnet werden. Weiters kann die Aussagekraft durch eine hohe Anzahl an „Sensor-Referenz-Datenpaaren“ erhöht werden, da hier dementsprechend der Stichprobenfehler geringer ausfällt. (104,106)

MedARD (Mediane Absolute Relative Differenz)

Die Mediane Absolute Relative Differenz ist ein alternatives Maß zur Bewertung der Messgenauigkeit von Glukosesensoren. Die MedARD gibt ebenfalls an, wie stark die gemessenen Werte eines isCGM/CGM Gerätes von den Referenzwerten abweichen, indem sie den Median aller absoluten relativen Unterschiede berechnet. Im Gegensatz zur MARD berücksichtigt die MedARD den Einfluss von Ausreißern in den Daten nicht so stark, da der Median zur Berechnung verwendet wird. Dieser ist weniger empfindlich gegenüber extremen Abweichungen als der Durchschnitt, der in der MARD verwendet wird. Grundsätzlich ist die MedARD kleiner als der MARD. (104,105)

PARD (Precision Absolute Relative Difference)

Die Präzision bezieht sich auf die Reproduzierbarkeit von Messungen und ist unabhängig von der Übereinstimmung mit dem gemessenen Referenzwert. Eine Möglichkeit für die Bestimmung der PARD ist die Messung mit zwei oder mehreren CGM-Sensoren an

derselben Person. Dadurch ergibt sich eine große Anzahl an Messwerten, welche unbeeinflusst von relativer Zeitverzögerung verglichen werden kann. Der Vorteil hierbei ist, eine verminderte Anfälligkeit gegenüber „Ausreißern“. PARD kann dabei mittels folgender Gleichung erhoben werden: (104,107)

$$PARD = 100 \frac{|y_{CGM_1} - y_{CGM_2}|}{\text{mean}(y_{CGM_1}, y_{CGM_2})} (0,1)$$

Consensus Error Grid (CEG) Analysen

Consensus Error Grid Analysen dienen der Evaluierung der klinischen Messgenauigkeit von CGM-Geräten, indem mittels graphischer Darstellungen die Messgenauigkeit erfasst und deren Auswirkung auf konsequente Therapieentscheidungen dargelegt wird. Dabei werden gemessene Sensor-Referenz-Paare in verschiedene Risikozonen aufgetragen, je nachdem ob der erhobene Wert einer therapeutischen Konsequenz bedarf und wie dies das klinische Outcome beeinflusst. Der erste Verwendete CEG war der sogenannte Clarke-Error-Grid, entwickelt im Jahr 1970. Dieser beinhaltet fünf Risikozonen (Zone A,B,C,D,E). Messpaare in Zone A und B bezeichneten dabei akkurate beziehungsweise klinisch akzeptable Werte. Werte in Zone C haben eine Überkorrektur zur Folge und Werte in Zone D bezeichnet nicht erfasste Fehler. Zone E stellt derart verfälschte Messwerte dar, dass die resultierende therapeutische Entscheidung gefährliche Folgezustände verursachen könnte. Der große Nachteil des Clarke-Error-Grid ist dass dieser nur Punktmessungen mit dem jeweiligen Referenzwert vergleicht und die Änderungsrate als auch die Richtung vernachlässigt, außerdem wurde er nie für die spezifische Evaluierung von CGM-Geräten konzipiert. Aus diesem Grund findet heute viel mehr der modifizierte Parkes-Error-Grid Verwendung. Diese im Jahr 2000 eingeführte Error-Grid-Analyse berücksichtigt sowohl die Punktgenauigkeit als auch die Änderungsgenauigkeit. Die erhobenen Datenpaare werden einerseits im zeitlichen Verlauf gegenübergestellt, andererseits wird auch die Verzögerungszeit, die durch die Messung im Interstitium entsteht, berücksichtigt. Derzeit sind zwei unterschiedliche Parkes-Error-Grid Analysen für Personen mit T1DM und T2DM verfügbar. Jener für Patientinnen und Patienten mit T1DM fällt dabei insbesondere im hypoglykämischen Bereich strenger aus. Interpretiert wird die Leistungsfähigkeit eines CGM-Geräts anhand von Prozentwerten in den unterschiedlichen Risikozonen. Allgemein gilt dabei, dass sich zumindest 95% in den klinisch akzeptablen Zonen A und B befinden müssen. (108,109)

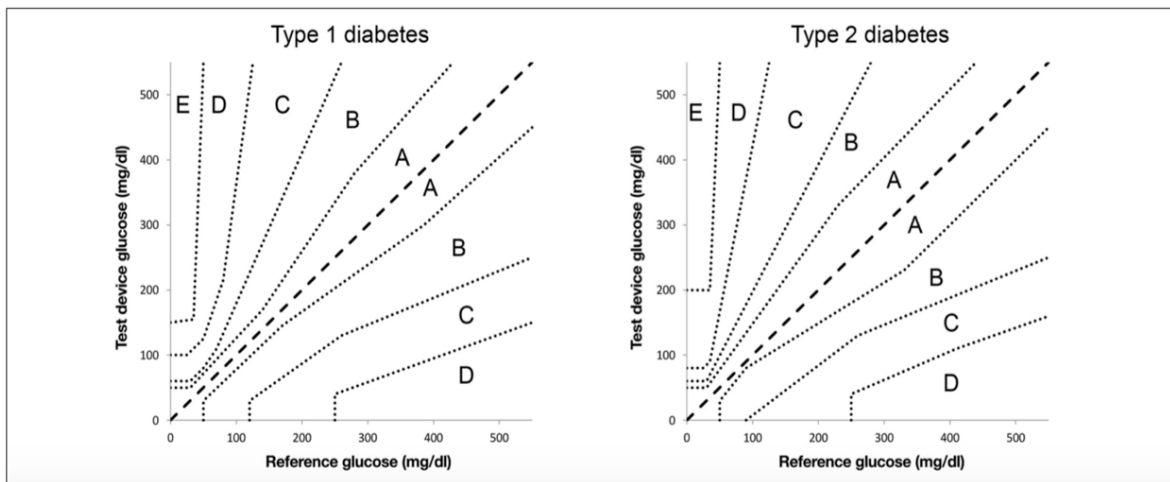


Abbildung 1: Parkes-Error-Grid Analyse für T1DM und T2DM (109)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (32-372 ex 19/20) und weiters beim deutschen Register klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS00024682). Die wissenschaftliche Arbeit wurde entsprechend der Grundsätze des „Good Clinical Practice (GCP)“ und der Deklarationen von Helsinki durchgeführt.

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische-retrospektive gepoolte Kohortenstudie. Das primäre Ziel war es, die Messgenauigkeit des „Freestyle Libre 1 isCGM“ Gerätes in Abhängigkeit zur Änderungsrate der Glukose, bestimmt durch die mittlere absolute relative Differenz (MARD), zu analysieren. Als sekundäre Ziele wurden folgende definiert:

- Analyse der Messgenauigkeit des „Freestyle Libre 1 isCGM“ Gerätes in Abhängigkeit zur Änderungsrate der Glukose, bestimmt durch die mittlere absolute Abweichung (MAD).
- Analyse der Messgenauigkeit des „Freestyle Libre 1 isCGM“ Gerätes in Abhängigkeit zur Änderungsrate der Glukose, dargestellt durch einen „Bland-Altman Plot“.
- Analyse des Einflusses unterschiedlicher glykämischer Bereiche auf die Messgenauigkeit des isCGM Sensors, bestimmt durch die mittlere absolute relative Differenz (MARD).

- Analyse des Einflusses unterschiedlicher glykämischer Bereiche (Hypoglykämie Level 2: (<54 mg/dL (<3,0 mmol/L))/ Hypoglykämie Level 1: (54-69 mg/dL (3,0-3,9 mmol/L))/ Euglykämie (70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L))/ Hyperglykämie Level 1 (181-250 mg/dL (10,0-13,9 mmol/L)/Hyperglykämie Level 2 (>250 mg/dL (>13,9 mmol/L) (67) auf die Messgenauigkeit des isCGM Sensors, bestimmt durch die mittlere absolute Abweichung (MAD)
- Analyse des Einflusses der Änderungsrate der Glukose (Sensorglukose) auf die Messgenauigkeit stratifiziert nach den unterschiedlichen glykämischen Bereichen (siehe oben) bestimmt durch die mittlere absolute relative Differenz (MARD).

2.2 Studienauswahl

Bereits durchgeführte Studien untersuchten die Messgenauigkeit von isCGM Geräten im Vergleich zur tatsächlichen Blutglukose in unterschiedlichen Szenarien (Alltag, Sport, Schwangerschaft, Kinder). Zusätzlich stehen für diese Untersuchungen Aufzeichnungen bezüglich der Messzeitpunkte zur Berechnung der Änderungsrate der Glukose zur Verfügung. Zur Berechnung der Änderungsrate der Glukose wurde eine maximale Zeitdauer von zwei Stunden (120min) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gewählt.

Insgesamt wurden für die Analyse 23 Studien, nach einer nicht systematischen Literatursuche in „PubMed“ ausgewählt. Jene Publikationen untersuchten die Messgenauigkeit des Freestyle Libre isCGM 1 Sensor bei Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes. Untersucht wurde Literatur veröffentlicht bis März 2020.

PubMed wurde anhand folgender Begriffe durchsucht: „type 1 diabetes AND intermittently scanned glucose monitoring OR Fresstyle Libre OR flash glucose monitoring AND performance OR accuracy. Die Autorinnen und Autoren der jeweiligen Studien wurden bezüglich der Bereitstellung ihrer Daten zur weiteren Analyse kontaktiert. Von den zunächst ausgewählten 23 Studien wurden elf aus der Untersuchung ausgeschlossen. Die Daten einer dieser Studien entsprachen nicht dem Anforderungsprofil und jene der weiteren zehn wurden von den Autorinnen und Autoren aufgrund unterschiedlicher Ursachen nicht zur Verfügung gestellt. Gründe waren unter anderem ein Verbot des Datentransfers, ethische Gründe oder keine zeitlichen Kapazitäten der Verantwortlichen. Aufgrund dessen wurden 12 Studien, welche die Kriterien erfüllten, eingeschlossen.

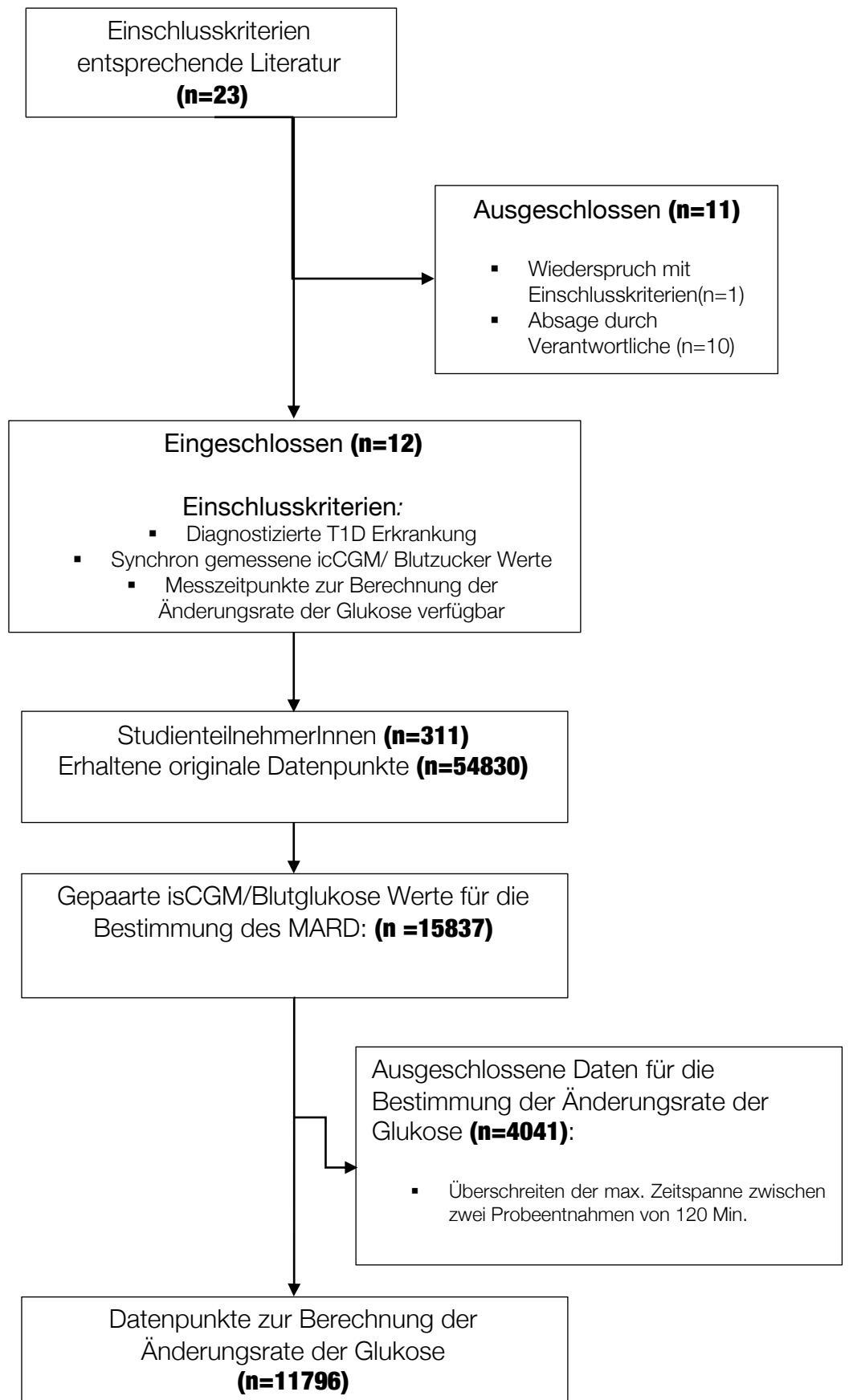


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienauswahl und der erhobenen Daten

2.3 Einschlusskriterien

- Patientinnen und Patienten diagnostiziert mit Typ 1 Diabetes Mellitus.
- Verwendung des Libre Freestyle 1 (Abbott) Gerätes als isCGM Sensor bei Studienteilnahme
- Verfügbarkeit von Aufzeichnungen bezüglich der genauen Messzeitpunkte der Blutglukose als auch isCGM-Sensorwerte zur Berechnung der Änderungsrate der Glukose

2.4 Studienpopulation

- Männliche und weibliche Personen mit diagnostizierter Typ 1 DM Erkrankung jeglichen Alters.

2.5 Erhobene Parameter

- Sensor Glukose: Interstitiell gemessene Glukosewerte mittels Sensors
- Verwendeter Sensor: Freestyle Libre 1 isCGM Sensor (Abbott, USA)
- Blutglukose: Kapillär und/oder venös gemessene Blutglukosewerte als Referenzparameter

Referenzgeräte:

- Contour Plus One glucometer (Ascensia Diabetes Care, Leverkusen, Germany)
- YSI 2300 STAT (Yellow Springs Instrument Inc; Yellow Springs, Ohio)
- Super GL Glucose Analyser (Dr. Müller Gerätebau GmbH, Freital, Germany)
- Freestyle Freedom Lite (Abbott Diabetes Care, Chicago, USA)
- Contour Next USB (Ascensia Diabetes Care, Leverkusen, Germany)
- EKF Biosen C-Line (EKF Diagnostic GmbH, Barleben, Germany)
- COBAS 8000 (Hoffmann-La. Roche Ltd, Basel, Switzerland)

2.6 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst auf eine Normalverteilung mittels Shapiro Wilk Test überprüft. Aufgrund der Verteilung wurde die Messgenauigkeit des Sensors nach dem MedARD bestimmt. Der Interquartilsabstand wurde dabei zwischen der gemessenen Sensorglukose als auch der Referenzblutglukose gewählt.

Die absolute Differenz zwischen des erhobenen Sensorglukosewertes und Referenzblutglukose wurde mittels Bland-Altman Methode bestimmt.

Mittels Consensus Error Grid (CEG) in der Version von Parkes wurde die klinische Sicherheit des Geräts überprüft. Dabei wurden die gepaarten isCGM/Referenzblutglukosewerte auf einem x-/y-Gitter aufgetragen, welches wiederum in fünf Risikozonen unterteilt ist (Zone A,B,C,D,E)

- Zone A: klinisch akkurate Messungen welche korrekte Therapieentscheidungen ermöglichen
- Zone B: Messwerte deren Abweichung vom tatsächlichen Wert die Therapieentscheidung beeinflussen, jedoch eine adäquate therapeutische Versorgung ermöglichen.
- Zone C: Abweichungen vom tatsächlichen Messwert welche zu einer falsche Therapieentscheidungen führen
- Zone D: Abweichungen vom tatsächlichen Messwert, welche zu riskanten Therapieentscheidungen/ Therapiefehlern führen können.
- Zone E: Abweichungen vom tatsächlichen Messwert, welche die Therapieentscheidungen insofern beeinflussen, dass dies zu gefährlichen Folgezuständen führen kann.

(109)

Weiters wurden folgende Charakteristika von Probandinnen und Probanden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (kg/m^2)
- Dauer der Diabetes Erkrankung
- HbA1c (% oder mmol/L)
- Art der Insulintherapie (MDI(CSII))
- Insulinbedarf Gesamt pro Tag (IU)
- Bedarf an Bolus Insulin pro Tag (IU)
- Bedarf an Basal Insulin pro Tag (IU)

Darüber hinaus erfolgte eine getrennte Analyse der erhobenen Daten in folgenden Gruppen:

- Messungen in der Nacht (00:00 Uhr-06:00 Uhr)/ Messungen bei Tag (06:01-23:59 Uhr)
- Referenzwerte gemessen im Labor (YSI Inc., United States/ EKF Diagnostics, Germany) / Referenzwerte gemessen mit Glukometern
- Unterteilung nach Alter der Studienpopulation (<18 Jahre/ >18 Jahre)
- Erhobene Daten in Ruhe sowie während körperlicher Aktivität/ Training

Eine weitere Subgruppenanalyse der Messgenauigkeit erfolgte weiters nach den glykämischen Bereichen bei Messung:

- Zeit unter dem Zielbereich 2 (TBR2) (<54 mg/dL (<3,0 mmol/L))
- Zeit unter dem Zielbereich 1 (TBR1) (54-69 mg/dL (3,0-3,9 mmol/L))
- Zeit im Zielbereich (TIR) (70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L))
- Zeit über dem Zielbereich 1 (TAR1) (181-250 mg/dL (10,0-13,9 mmol/L))
- Zeit über dem Zielbereich 2 (TAR2) (>250 mg/dL (>13,9 mmol/L))

(67,71)

Die erhobenen Glukosedaten wurden weiters je nach verbundener Änderungsrate der Glukose in vier Quartilen analysiert (0 bis 25 Perzentile; 26 bis 50 Perzentile; 51 bis 75 Perzentile und über der 75 Perzentile) Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Messwerte in Abhängigkeit der Änderungsrate der Glukose nach Vorgaben des Herstellers in Form der angezeigten Trendpfeile bei Messung.

- Starker Anstieg/Abfall: Veränderungen > 2mg/dL/min
- Anstieg/Abfall: Veränderungen 1-2mg/dL/min
- Konstant: Veränderungen <1 mg/dL/min

Vergleiche der Gruppen erfolgten in Form einer „one-way analysis of variance“ mittels Tukey's post hoc test ($P < 0,05$).

3 Ergebnisse

Die Populationen der untersuchten zwölf Studien unterscheiden sich wie folgt: zehn Studien wurden mit einer erwachsenen Population sowie zwei mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Eine der erwachsenen Studien befasste sich mit der isCGM-Messgenauigkeit bei Schwangeren mit Typ-1-Diabetes. Fünf Studien wurden in einer klinischen Forschungseinheit, vier Studien unter realen Alltagsbedingungen und drei kombiniert aus Forschungseinheit und realen Lebensbedingungen durchgeführt. Vier der Studien befassten sich mit der Senor-Messgenauigkeit bei sportlicher Aktivität und zwei während eines Glukosebelastungstests. Jene zwei Studien, die sich mit Kindern und Jugendlichen befasste, erhoben die Daten in einem Ferienlager speziell für Typ-1 DiabetikerInnen. Die Charakteristika der eingeschlossenen 311 Patientinnen und Patienten ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

Patient:Innen Charakteristika (n=311)	
Geschlecht: Weiblich/Männlich (%)	53/47
Alter (Jahren)	27 ± 15
BMI (kg/m²)	23,4 ± 4,3
Art der Diabetestherapie: CSII/MDI (%)	64/63
HbA1c (%; mmol/mol)	7,3 ± 1,0 (56,3 ± 9,3)
Dauer d. Diabeteserkrankung (Jahren)	13 ± 10

Tabelle 6: Erhobene Patient:innen Charakteristika

Notiz: Wenn nicht anders angeführt wird der Median ± der Standardabweichung angegeben.

Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; CSII, Continuous subcutaneous insulin infusion; HbA1c, Hämoglobin A1c; MDI, multiple daily injections

3.1 Mittlere Absolute relative Differenz

In dieser multizentrische-retrospektive gepoolten Kohortenstudie beträgt der gesamt MedARD 12,7% (IQR von 5,9-23,5). Wenn die Messgenauigkeit des isCGM anhand von Referenzwerten des verwendeten Glukometers bestimmt wurde, beträgt der MedARD 10,8% (IQR 5,1-19,8), bei Evaluierung gegen Labor bestimmte Referenzparameter war jener 15,6% (IQR 7,2-28,5). Aufgrund dessen wird ersichtlich, dass der MedARD, erhoben mit Referenzwerten des Glukometers, signifikant niedriger war im Vergleich zu Labor bestimmten Referenzwerten ($p < 0,001$). Die weiteren erhobenen MEDards abhängig von

glykämischen Schwellenwerten, Tageszeit, sportlicher Aktivität und Alter sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

	Glykämie	isCGM Messgenauigkeit (%) ; Median (IQR)
MedARD (IQR)	Gesamt	12,7 (5,9-23,5) n=15837
	Hypoglykämie Level 2 (<54 mg/dL; <3,0mmol/L)	17,8 (8,0-29,6) n=350
	Hypoglykämie Level 1 (54-69 mg/dL; 3,0-3,9 mmol/L)	20,5 (9,4-37) n=1153
	Euglykämie (70-180mg/dL; 3,9-10,0 mmol/L)	13,7 (6,5-24,7) n=10253
	Hyperglykämie Level 1 (181-250 mg/dL; 10,0-13,9 mmol/L)	9,6 (4,2-17,9) n=2809
	Hyperglykämie Level 2 (>250 mg/dL; 13,9 mmol/L)	8,9 (4,6-15,4) n=1272
	Tageszeit (06:00 – 24:00 Uhr)	13,1 (6,0-24,0) n=14782
	Nachtzeit (24:01 – 05:59)	9,3 (4.1-16.1) n=1055
	Bei körperlicher Aktivität (Erwachsene)	23,6 (14,9-33,4) N=1481
	Erwachsene in Ruhe	12,9 (5,9-24,0)
	Kinder/ Jugendliche gesamt	9,1 (4,2-15,9) N= 3157

Tabelle 7: Mediane Absolute Relative Differenz in Abhängigkeit von unterschiedlichen glykämischen Bereichen, Tageszeit, körperlicher Aktivität und Alter

3.2 MedARD in Abhängigkeit von der Änderungsrate der Glukose

Basierend auf die Herstellerangaben sind die erhobenen MedARD's in Bezug auf die Änderungsrate der Glukose in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Änderungsrate der Glukose

basierend auf die Herstellerangaben beeinflusste signifikant den MedARD ($P < 0,001$) und zeigte eine U-förmige Beziehung. Bei Erfassung der Messgenauigkeit anhand der berechneten Quartilen der Änderungsrate der Glukose, ist ein Anstieg des MedARD in der höchsten Quartile sowohl bei fallenden als auch steigenden Glukosewerten ersichtlich. ($p > 0,001$) (Siehe Tabelle 9). Grafisch dargestellt wurde der Einfluss der Änderungsrate der Glukose (Herstellerangaben und errechnete Quartilen) in Abbildung 4 dargestellt. Bei Erhebung der Änderungsrate der Glukose in den unterschiedlichen glykämischen Bereichen war ersichtlich, dass jeder Bereich signifikanten Einfluss auf den MedARD über sämtliche Änderungsraten der Glukose hat.

Änderungsrate der Glukose* (mg/dL/min)	<54 mg/dL (<3,0 mmol/L)	54-69 mg/dL (3,0-3,9 mmol/L)	70-180 (3,9-10 mmol/L)	181-250 mg/dL (10,0-13,9 mmol/L)	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	P-Wert
	MedARD (IQR), %	MedARD (IQR), %	MedARD (IQR), %	MedARD (IQR), %	MedARD (IQR), %	
↓ (>2)	37 (28-52) n=17	30 (19-46) n=69	24 (13-36) n=817	14 (6-22) n=208	9 (5-15) n=55	<0,0001
↘ (1-2)	21 (10-30) n=47	24 (12-37) n=171	14 (7-25) n=1124	8 (3-16) n=288	9 (4-16) n=108	<0,0001
→ (<1)	16 (8-28) n=161	19 (9-35) n=569	13 (6-23) n=4495	9 (4-16) n=1092	9 (4-16) n=437	<0,0001
↗ (1-2)	30 (24-50) n=7	26 (13-45) n=41	15 (8-28) n=578	10 (4-19) n=286	10 (6-17) n=170	<0,0001
↑ (>2)	4 (34-46) n=2	20 (7-35) n=8	24 (11-47) n=562	18 (10-31) n=293	8 (4-12) N=191	<0,0001

Tabelle 8: Mediane Absolute Relative Differenz in Abhängigkeit von der Änderungsrate der Glukose

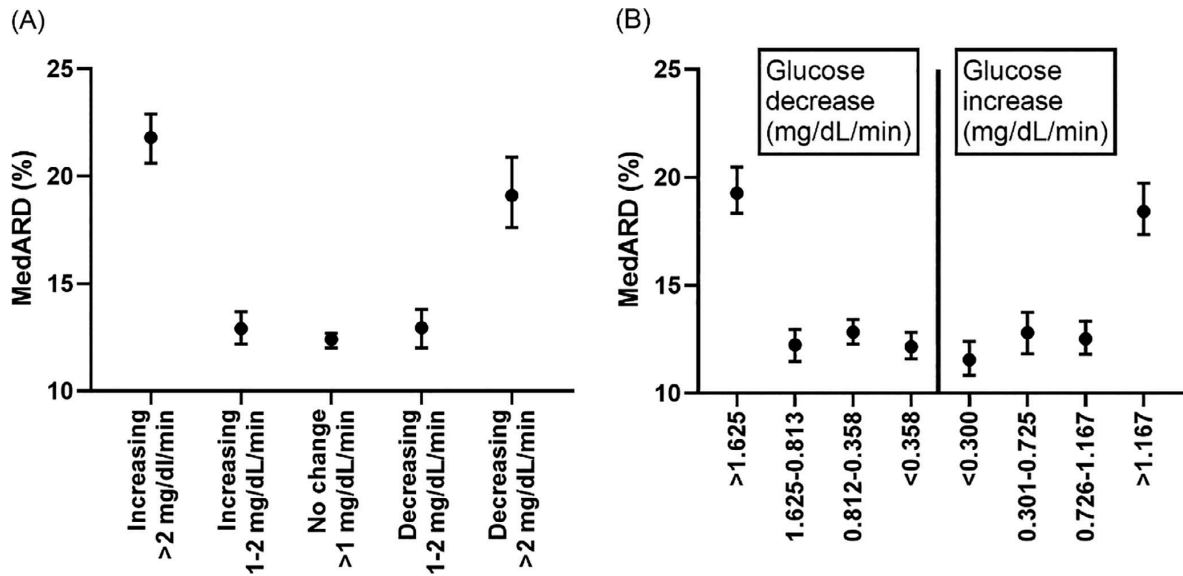


Abbildung 3: MARD (%) in Bezug auf die Änderungsrate der Glukose (A: Herstellerangaben; B: Errechnete Quartilen)

3.3 Klinische Beurteilung der isCGM-Messgenauigkeit

Die Beurteilung der klinischen Performance des isCGM-Geräts erfolgte anhand des Parkes Error Grids und stellt sich folgendermaßen dar:

75.1% in Zone A, 22.1% in Zone B, 2.6% in Zone C, 0.3% in Zone D, and keine Messwerte in Zone E.

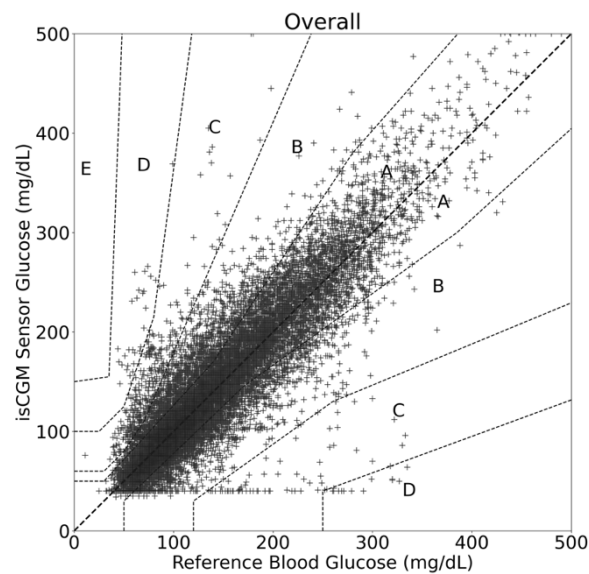


Abbildung 4: PEG Gesamtpopulation

Wenn eine Differenzierung der Daten nach Altersgruppen sowie eine Erhebung der Daten unter Ruhe- und Bewegungsbedingungen erfolgte, wurden folgende Messgenauigkeiten erhoben:

- Erwachsene in Ruhe: 75,4% in Zone A, 21,9% in Zone B, 2,3% in Zone C, 0,4% in Zone D und keine erhobenen Messwerte in Zone E.

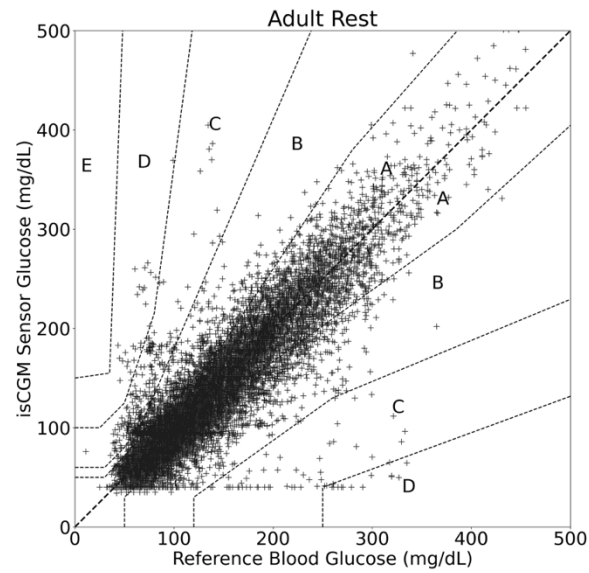


Abbildung 5: PEG Erwachsene in Ruhe

- Erwachsene unter Bewegungsbedingungen: 43,2% in Zone A, 46,7% in Zone B, 9,9% in Zone C, 0,3% in Zone D und keine erhobenen Messwerte in Zone E.

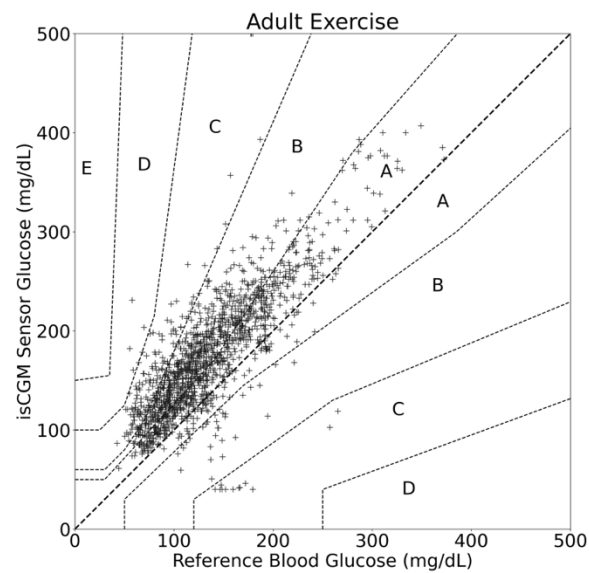


Abbildung 6: PEG Erwachsene unter körperlicher Aktivität

- Kinder und Jugendliche: 88,9% in Zone A, 10,7% in Zone B, 0,4% in Zone C und keine Messwerte in Zone D und E.

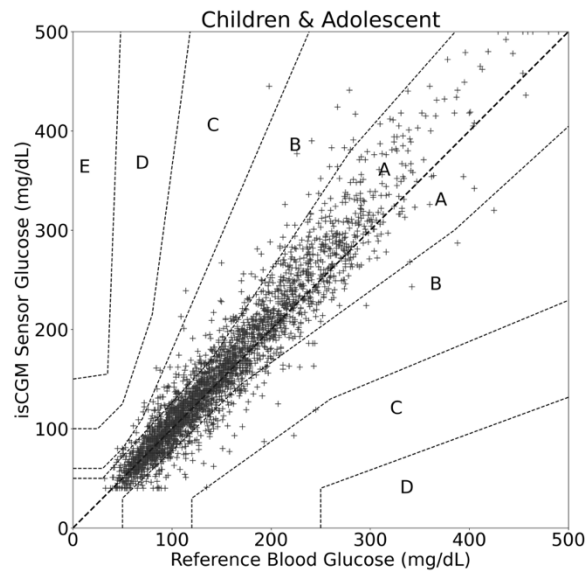


Abbildung 7: PEG Kinder und Jugendliche

Die Parkes-Error-Grid Analyse nach der Änderungsrate der Glukose (Vorgegebene Richtungspfeile des Geräts) zeigten folgende klinische Messgenauigkeit:

- Glukosewert ändert sich langsam (\rightarrow): 77,47% in Zone A, 20,17% in Zone B, 2,15% in Zone C, 0,22% in Zone D und keine Werte in Zone E.

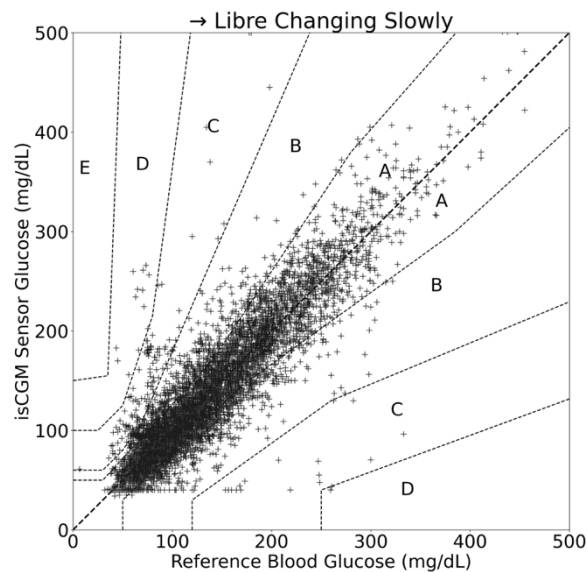


Abbildung 8: PEG nach Änderungsrate der Glukose: (\rightarrow)

- Glukosewert fällt (\searrow): 73,48% in Zone A, 22,09% in Zone B, 4,03% in Zone C, 0,40% in Zone D, keine Werte in Zone E.

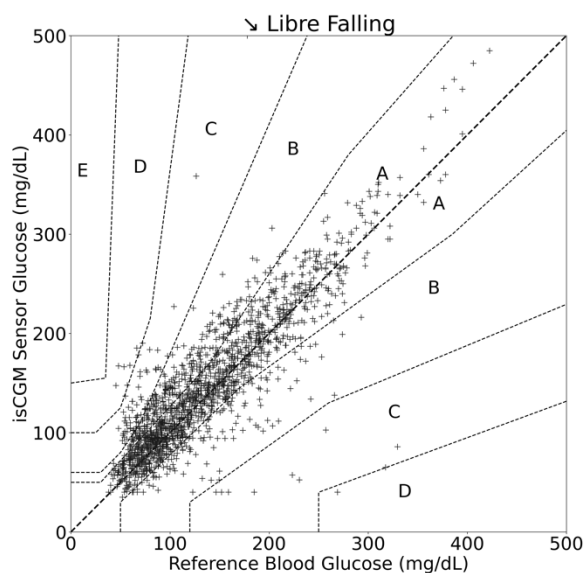


Abbildung 9: PEG nach Änderungsrate der Glukose (\searrow)

- Glukosewert steigt (\nearrow): 74,66% in Zone A, 23,75% in Zone B, 1,76% in Zone C, 0,83% in Zone D, keine Werte in Zone E

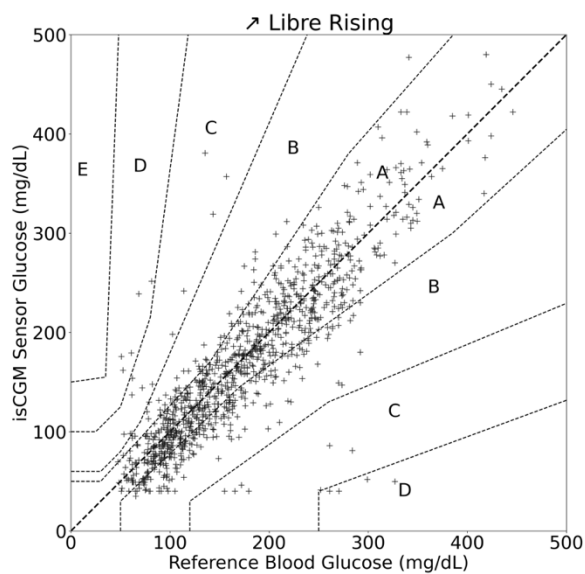


Abbildung 10: PEG nach Änderungsrate der Glukose (\nearrow)

- Glukosewert fällt rasch (↓): 50,17% in Zone A, 40,22% in Zone B, 9,09% in Zone C, 0,43% in Zone D, 0,09% in Zone E

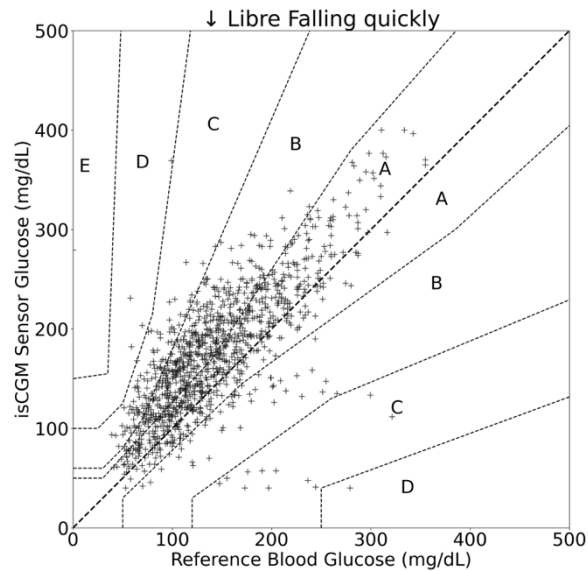


Abbildung 11: PEG nach Änderungsrate der Glukose: (↓)

- Glukosewert steigt rasch (↑): 56,63% in Zone A, 40,81% in Zone B, 2,18% in Zone C, 0,38% in Zone D, keine Werte in Zone E

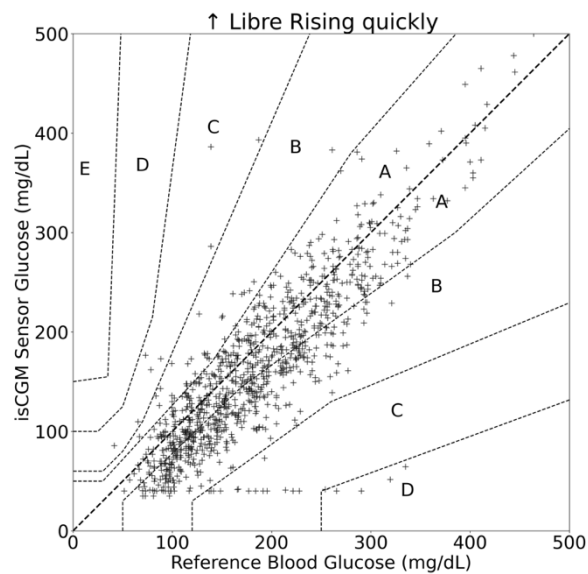


Abbildung 12: PEG nach Änderungsrate der Glukose: (↑)

Die Parkes-Error-Grid Analyse nach der Änderungsrate der Glukose (errechnete Bereiche nach Quartilen der steigenden und fallenden Werte) zeigten folgende klinische Messgenauigkeit:

- Quartile 1: Sehr schneller Abfall der Glukosewerte:
Zone A: 56,29%; Zone B: 35,34%; Zone C: 7,95%; Zone D: 0,36%; Zone E: 0,06%

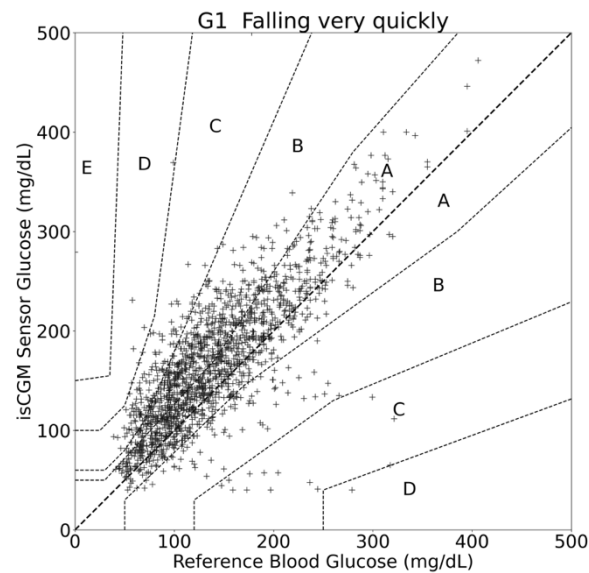


Abbildung 13: PEG sehr schneller Abfall der Glukose

- Quartile 2: Schneller Abfall der Glukosewerte:
Zone A: 75,48%; Zone B: 20,28%; Zone C: 3,81%; Zone D: 0,42%; Zone E: keine Werte

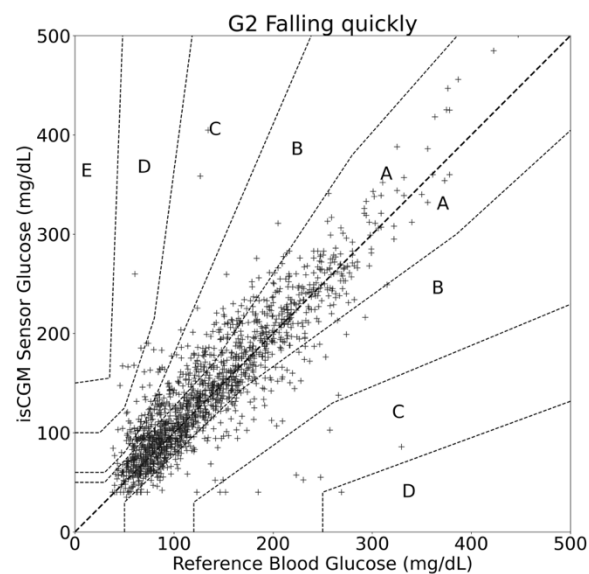


Abbildung 14: PEG: Schneller Abfall der Glukose

- Quartile 3: Abfall der Glukosewerte:
Zone A: 78,03%; Zone B: 18,95%; Zone C: 2,85%; Zone D: 0,18%; Zone E: keine Werte

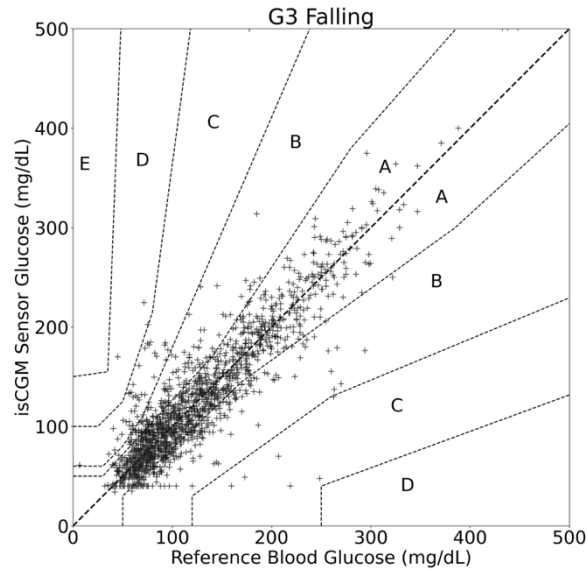


Abbildung 15: Abfall der Glukosewerte

- Quartile 4: Langsamer Abfall der Glukosewerte:
Zone A: 80,15%; Zone B: 17,86%; Zone C: 1,69%; Zone D: 0,30%; Zone E: Keine Werte

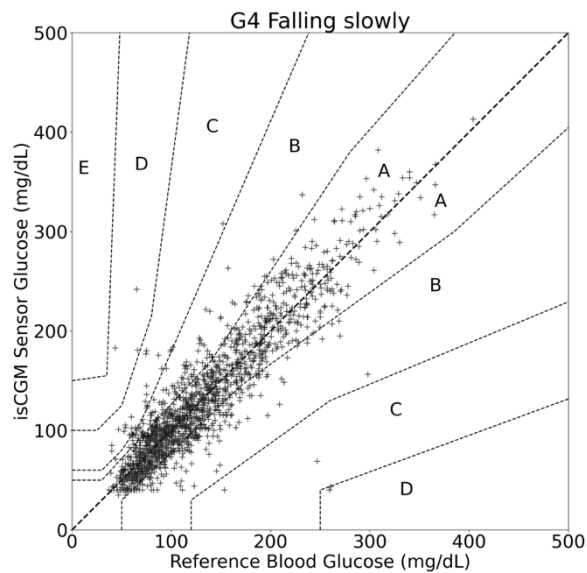


Abbildung 16: PEG Langsamer Abfall der Glukosewerte

- Quartile 1: Sehr schneller Anstieg der Glukosewerte:
Zone A: 58,33%; Zone B: 38,88%; Zone C: 2,32%, Zone D: 0,46%; Zone E: keine Werte

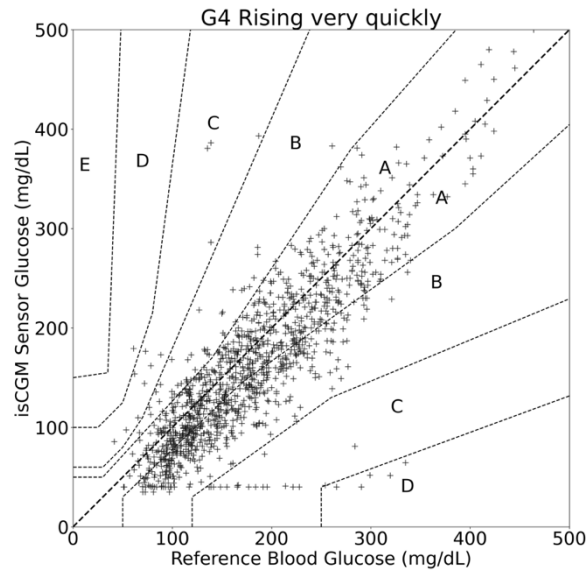


Abbildung 17: PEG: Sehr schneller Anstieg der Glukosewerte

- Quartile 2: Schneller Anstieg der Glukosewerte:
Zone A: 74,50%; Zone B: 23,65%; Zone C: 1,31%, Zone D: 0,54%, Zone E: keine Werte

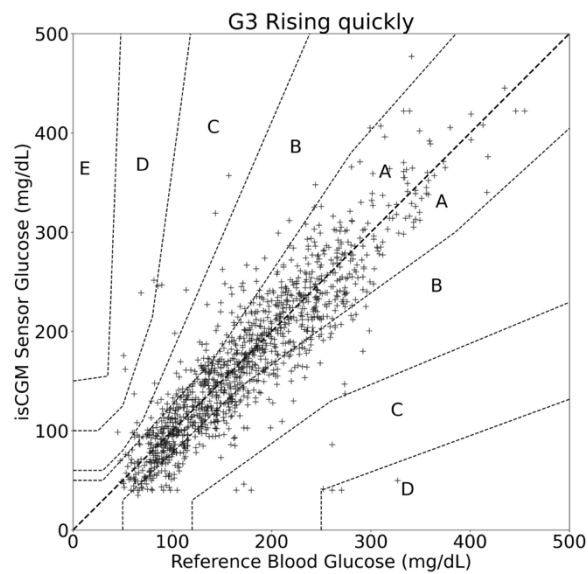


Abbildung 18: PEG: Schneller Anstieg der Glukosewerte

- Quartile 3: Anstieg der Glukosewerte:
Zone A: 73,56%; Zone B: 23,91%; Zone C: 2,27%; Zone D: 0,24%; Zone E: keine Werte

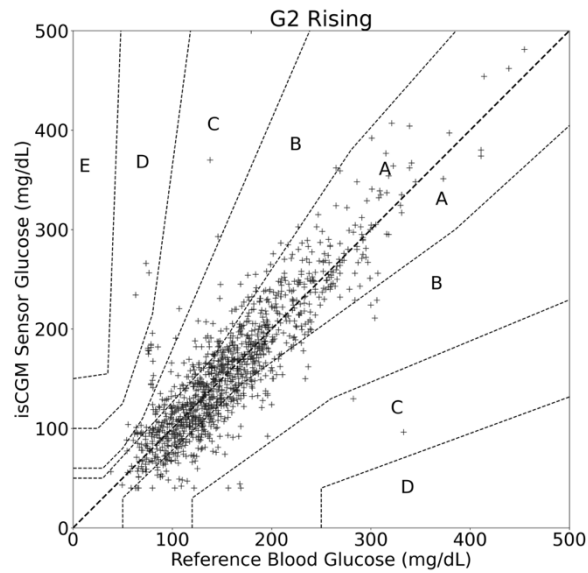


Abbildung 19: Anstieg der Glukosewerte

- Quartile 4: Langsamer Anstieg der Glukosewerte:
Zone A: 78,61%; Zone B: 19,84%; Zone C: 1,33%; Zone D: 0,22%; Zone E: keine Werte

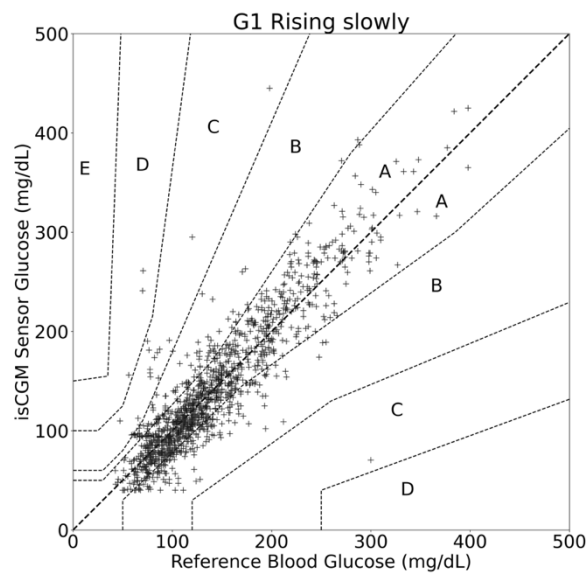


Abbildung 20: PEG Langsamer Anstieg der Glukosewerte

3.4 Bland-Altman Analyse:

Die Bland-Altman Analyse für den Vergleich zwischen isCGM gemessener Glukosewerte und Referenz Blutglukosewerten.

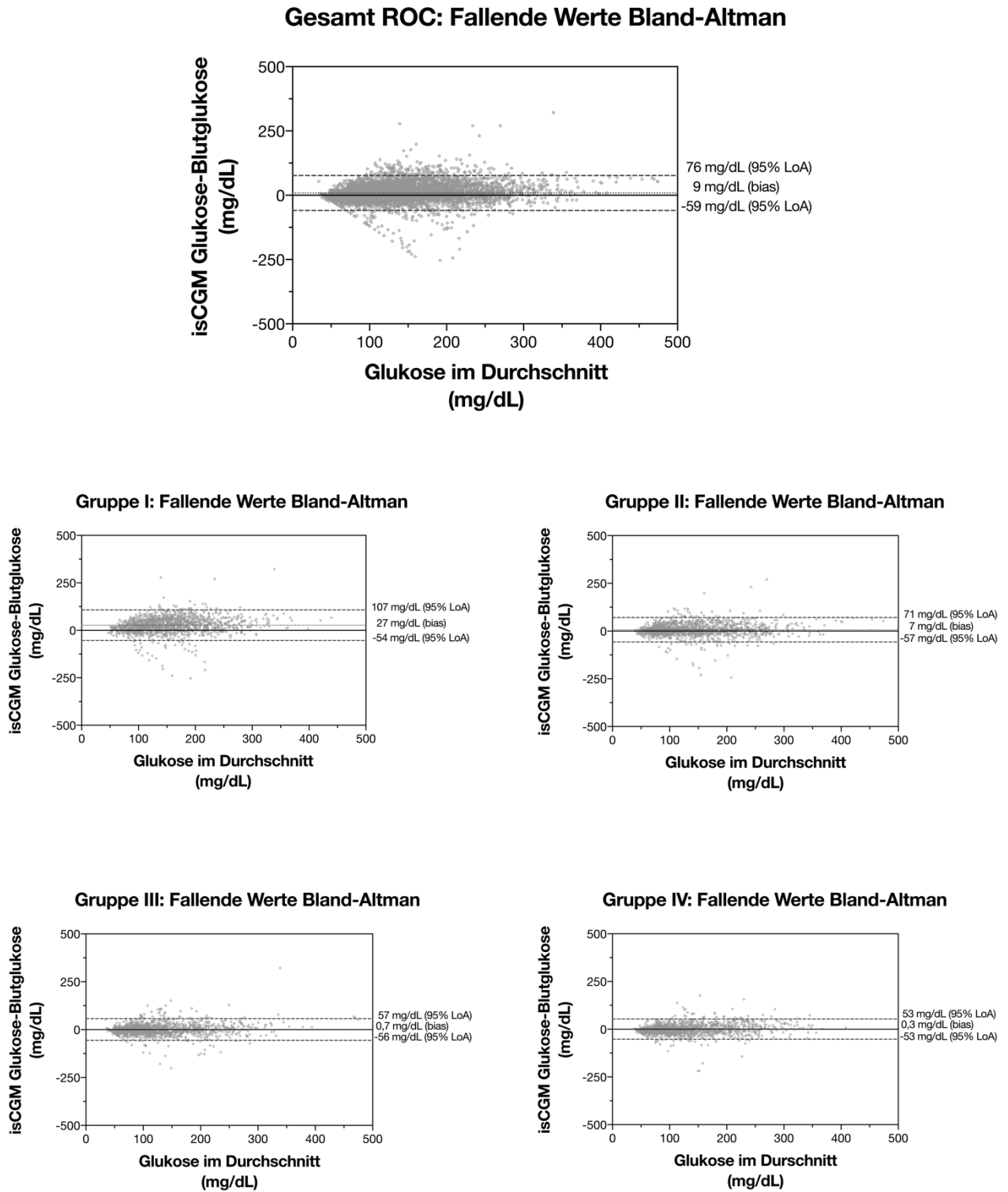


Abbildung 21: Bland Altman Analyse fallenden Werte

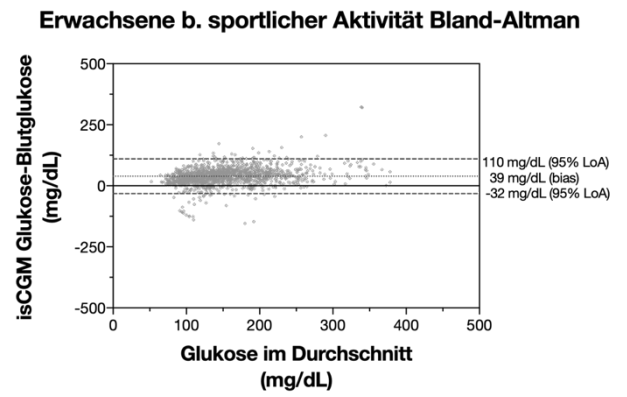
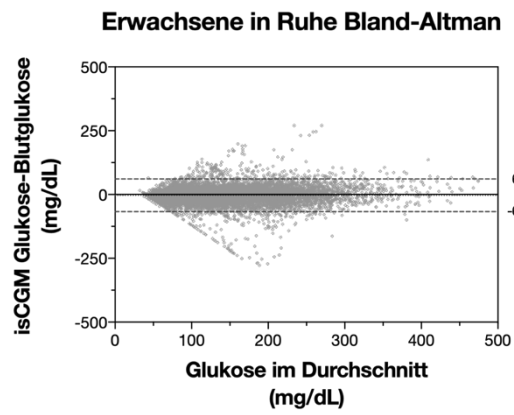
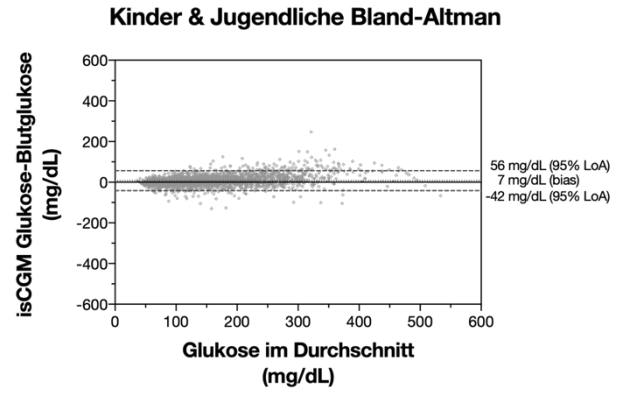
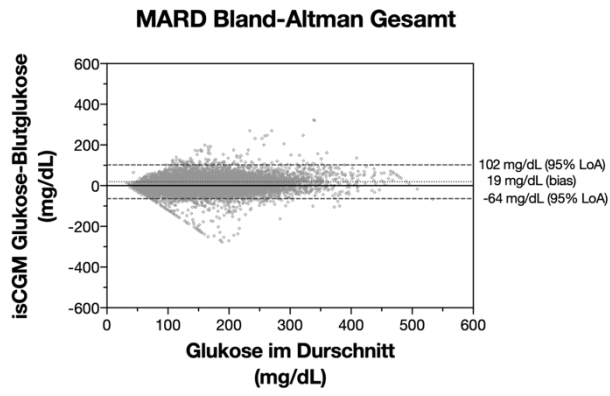


Abbildung 22: Bland Altman Analyse nach Gruppen

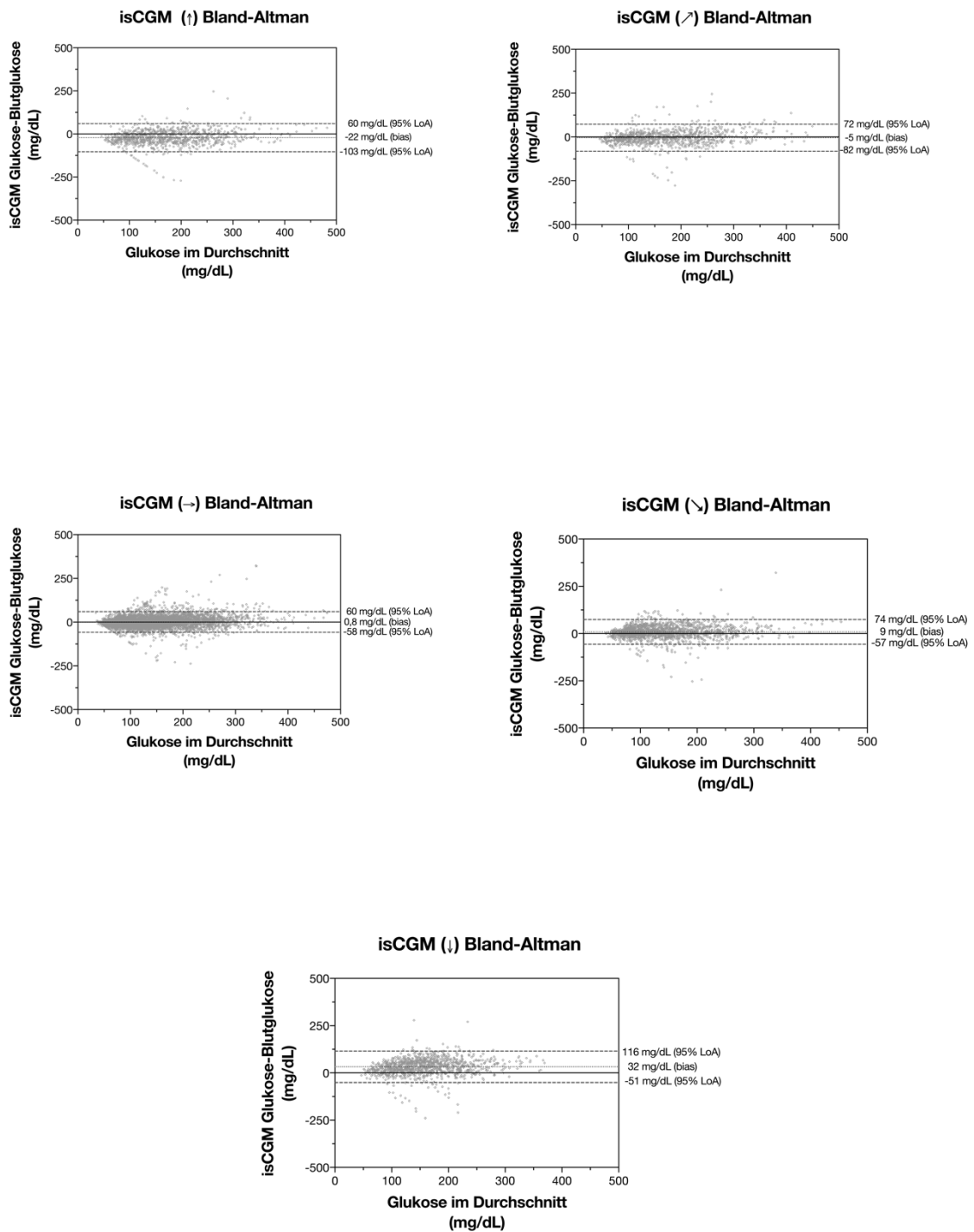


Abbildung 23: Bland Altman Analyse nach der Änderungsrate der Glukose

A: Sehr schneller Anstieg des Glukosewertes ($>2\text{mg/dL/min}$), B: Anstieg des Glukosewertes ($1\text{-}2\text{mg/dL/min}$), C: Gleichbleibender Glukosewert (kein Abfall/Anstieg $> 1\text{ mg/dL/min}$), D: Abfallender Glukosewert ($1\text{-}2\text{ mg/dL/min}$), E: Sehr schneller Abfall des Glukosewertes ($>2\text{ mg/dL/min}$)

4 Diskussion

4.1 Messgenauigkeit des isCGM -Geräts in Bezug auf unterschiedliche glykämische Bereiche

Im Allgemeinen nimmt die Messgenauigkeit von Glukosesensoren seit deren Zulassung stetig zu. Wohl aber muss berücksichtigt werden, dass weiterhin eine Messungenauigkeit, vor allem im hypoglykämischen Bereich besteht.(110) So auch bei isCGM Geräten. Diese Messungenauigkeiten sind dabei vergleichbar mit konventionellen CGM-Geräten am Markt. Dabei werden MedARD's ähnlich dem in unserer Studie erhobenen Wert beschrieben: 21,7% (Senseonics Eversense)(98); 26,9% (Medtronic Guardian Sensor 3/ Dexcom G6).(111,112) Die Hypoglykämie ist durch ein Missverhältnis von Insulin zu Blutglukose induziert und resultiert daher in einem Absinken des Blutzuckerspiegels. In Anbetracht dessen, zeigen die erhobenen Daten signifikant, nach Unterteilung nach der Änderungsrate der Glukose, einen höheren MedARD im hypoglykämischen Bereich im Vergleich zu anderen glykämischen Bereichen (Tabelle X). Trotz dessen liegt ein MedARD von 17,8% im Hypoglykämie Stadium 2 und 20,5% im Hypoglykämie Stadium 1 in einem akzeptablen Bereich, besonders bei Patientinnen und Patienten mit einer normalen hypoglykämie Wahrnehmung.(113) Der Median der absoluten relativen Differenz war niedriger unter euglykämischen Bedingungen als unter hypoglykämischen, jedoch höher als in hyperglykämischen Bereichen. Im Einklang mit früheren Untersuchungen zur Vergleichbarkeit von verschiedenen kontinuierlichen Glukosemesssystemen war die Messgenauigkeit des isCGM-Sensors während der Nacht höher als während des Tages.(111) Diese Unterschiede im MedARD können auf die langsamere Änderungsrate der Glukose während Ruhephasen zurückzuführen sein, in denen keine oder weniger Kohlenhydrate konsumiert und keine Bolus-Injektionen verabreicht werden.

4.2 Sensor Messgenauigkeit und körperliche Aktivität

Gemäß den Ergebnissen einer Vielzahl von Studien während körperlicher Aktivität und Training für verschiedene CGM-Systeme (114–117) nahm die Genauigkeit des isCGM-Sensors ab, was zu einer MedARD von 23,6% bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes führte. Bei körperlicher Aktivität mit Phasen unterschiedlicher Intensität und daraus

resultierende schnell verändernde Glukosewerte ist eine Übereinstimmung zwischen Sensorglukose und Blutzuckerblutglukose noch herausfordernder. CGM/isCGM-Systeme versuchen dies durch regelmäßige Aktualisierung der Algorithmen zu verbessern. Wie von Zaharieva et. al.(117) gezeigt wurde, betrug die Verzögerungszeit für das Dexcom G4-Gerät während aerobem Training im Vergleich zum Referenzblutzucker 12 ± 11 Minuten. Da isCGM-und CGM-Systeme jedoch Trendpfeile neben den tatsächlichen Sensorglukosewerten anzeigen, sollten Therapiemaßnahmen nicht alleine anhand des angezeigten Blutzuckerwertes sondern auch unter Berücksichtigung des Trendpfeiles unternommen werden. (118)

4.3 Die Sensormessgenauigkeit in Anbetracht der Änderungsrate der Glukose

Die Änderungsrate der Glukose könnte der stärkste Prädiktor für die isCGM-Sensorleistung sein und zeigt die höchste MedARD während schnell steigender und fallender Glukosewerte. isCGM neigt dazu, Referenz-Blutzuckerwerte während eines schnellen Abfalls der Glukosewerte zu überschätzen (Bias 32 mg/dL (1,8 mmol/L)) und Referenzwerte während eines schnellen Anstiegs zu unterschätzen (22 mg/dL (1,2mmol/L)), was die zu erwartende Verzögerungszeit zwischen Blutglukose und interstitiell gemessener Sensorglukose widerspiegelt.(117) Dies ist besonders bei körperlicher Aktivität zu beobachten und wurde durch eine weitere Studie bestätigt.(119) Das Risiko falscher therapeutischer Entscheidungen wird durch die Überschätzung des tatsächlichen Blutzuckerabfalls von 32mg/dL sowie dem hinzuziehen des Trendpfeils verringert werden.(120) Ersichtlich aus den gewonnen Studiendaten muss bei der Schulung von Diabetes Patientinnen und Patienten auf die physiologische Verzögerungszeit der Diffusion von Glukose aus dem Blutstrom in den interstitiellen Raum hingewiesen werden und auf die Möglichkeit der Bewertung dieser über die Trend-Pfeile des Systems. In der praktischen Anwendung bedeutet das etwa, das für abwärts gerichtete Trendpfeile (Glukosewert fällt rasch) der tatsächliche Sensor Glukose Wert um etwa 32 mg/dl subtrahiert werden kann.

4.4 Limitationen

Die durchgeführte Studie hat einige Einschränkungen. Zunächst konnten wir von den einbezogenen Studien, nicht die tatsächliche Softwareversion des isCGM-Systems

eruierten. Aktualisierte Algorithmen, die in das isCGM-System integriert werden, verbessern die Sensorleistung und verringern die physiologische Verzögerungszeit zwischen Blutstrom und Interstitium. Da es nicht möglich war, Daten aus allen identifizierten Studien abzurufen, ist unsere Studienanalyse nicht vollständig repräsentativ für alle für isCGM veröffentlichten Daten. Darüber hinaus wurden die Datenpunkte jeder inkludierten Person statistisch nicht gewichtet. Aufgrund der großen Anzahl an Vergleichspunkten ist jedoch nicht von einer Beeinträchtigung durch diese statistische Einschränkung auszugehen.

Weiters beurteilt die Studie aufgrund der Dichte der Daten, die isCGM-Messgenauigkeit durch MedARD-, PEG- und Bland-Altman Analysen anstelle von ISO 15197:2013. Da die Datenanalyse auf Normalverteilungstests basieren, werden die Daten nur als MedARD und nicht als MARD dargestellt. Nichtsdestotrotz war die Signifikanz der Studie gut und zeigte klar, und zeigte deutlich, dass die unterschiedlichen glykämischen Bereiche und insbesondere die Änderungsrate der Glukose die Sensormessgenauigkeit beeinflussen. Gesamt zeigt die Analyse, dass isCGM den interstitiellen Glukosespiegel im Vergleich zu Referenzblutzuckerwerten genau misst, mit einem MedARD von 12,7% bei insgesamt 15837 Vergleichspunkten. Die Änderungsrate der Glukose beeinflusst die isCGM-Leistung, mit geringerer Genauigkeit bei hohen Änderungsraten sowohl bei steigenden als auch bei abfallenden Glukosespiegeln.

Literaturverzeichnis

1. Behrends JC, Bischofbegrer J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie. 3. Aufl. Thieme; (Duale Reihe).
2. Keane K, Newsholme P. Metabolic Regulation of Insulin Secretion. In: Vitamins & Hormones [Internet]. Elsevier; 2014 [zitiert 7. Januar 2023]. S. 1–33. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001745000016>
3. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol.* 2. Juli 2018;217(7):2273–89.
4. Behrends JC, Bischofbegrer J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Duale Reihe Physiologie. 3. Aufl. 70469 Stuttgart: Thieme; (Duale Reihe).
5. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 1028 S.
6. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, u. a. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [zitiert 13. April 2023]. Verfügbar unter: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
7. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, u. a. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1. November 2019 [zitiert 13. Mai 2023];157. Verfügbar unter: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(19\)31230-6/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(19)31230-6/fulltext)
8. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* September 2010;39(3):481–97.
9. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, u. a. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001–2017. *JAMA.* 24. August 2021;326(8):717–27.
10. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, u. a. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med.* 13. April 2017;376(15):1419–29.
11. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group* TWG for the. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA.* 27. Juni 2007;297(24):2716–24.
12. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet.* Juni 2018;391(10138):2449–62.
13. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T, Fritsch M, Group for the ADIS. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989–2017). *Pediatr Diabetes.* 2020;21(5):720–6.
14. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 17. März 2015;15(1):255.
15. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 4. Januar 2014;383(9911):69–82.
16. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, Hermann J m., Forsander G, de Beaufort C, u. a. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes—Lessons from the SWEET database. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(S23):32–7.
17. Patterson C, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, u. a. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989–2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(8):573–80.
18. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at

- diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia*. Juli 1995;38(7):823–30.
19. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JYL, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. Dezember 2022;23(8):1160–74.
 20. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*. August 1995;38(8):975–82.
 21. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, u. a. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet Lond Engl*. 6. November 2004;364(9446):1699–700.
 22. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, u. a. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*. Oktober 1988;31(10):747–50.
 23. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 22. Mai 1986;314(21):1360–8.
 24. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. November 2012;2(11):a007641.
 25. Yosten GLC. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes. *Peptides*. Februar 2018;100:54–60.
 26. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Children, 2010–2017. *Diabetes Care*. 10. Oktober 2019;43(1):117–21.
 27. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, u. a. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 20. Juli 2021;44(7):1573–8.
 28. Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Colorado Youth, 1998–2012. *JAMA*. 21. April 2015;313(15):1570.
 29. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, u. a. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 1. Dezember 2021;64(12):2609–52.
 30. Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia*. 1. November 2013;56(11):2401–4.
 31. Ruiz PLD, Chen L, Morton JI, Salim A, Carstensen B, Gregg EW, u. a. Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia*. 1. Juni 2022;65(6):964–72.
 32. Health Care Utilization and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. Over the Past Decade: A Nationwide Analysis | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [zitiert 25. April 2023]. Verfügbar unter: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/8/1631/36392/Health-Care-Utilization-and-Burden-of-Diabetic>
 33. Mays JA, Jackson KL, Derby TA, Behrens JJ, Goel S, Molitch ME, u. a. An Evaluation of Recurrent Diabetic Ketoacidosis, Fragmentation of Care, and Mortality Across Chicago, Illinois. *Diabetes Care*. 15. Juli 2016;39(10):1671–6.
 34. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia*. 1. Oktober 2016;59(10):2082–7.
 35. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, u. a. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):154–

- 79.
36. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, u. a. Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients With Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 17. August 2015;38(10):1876–82.
37. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, u. a. Presence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Diabetes Mellitus in Youth: The Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 1. Mai 2008;121(5):e1258–66.
38. de Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet Med*. 2013;30(11):1360–6.
39. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):155–77.
40. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, u. a. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 1. Februar 2004;89(2):188–94.
41. Rami-Merhar B, Fritsch M, Prehla C, Hörtenhuber T, Fröhlich-Reiterer E. Akutkomplikationen. *Pädiatr Pädologie*. 1. Juni 2021;56(1):25–9.
42. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, u. a. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):178–92.
43. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, u. a. 6. Glycemic Targets: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1. Januar 2023;46(Supplement_1):S97–110.
44. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):180–92.
45. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bächle C, u. a. Improved Metabolic Control in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care*. 9. Dezember 2011;35(1):80–6.
46. McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*. 1. April 2018;61(4):743–50.
47. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018;
48. Spranger S. Intranasale Applikation von Glukagon zur Behandlung der insulininduzierten Hypoglykämie. *Diabetol*. Mai 2016;12(3):205–6.
49. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes*. 1. April 2008;26(2):77–82.
50. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. Oktober 2012;142 Suppl:S8-21.
51. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: A systematic review - ScienceDirect [Internet]. [zitiert 13. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399902004178?via%3Dihub>
52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, u. a. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1. Januar 2023;46(Supplement_1):S19–40.
53. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 1. Januar 2023;135(1):7–17.

54. Diederich S, Feldkamp J, Grußendorf M, Reincke M, Angstwurm M, Anlauf M, u. a. Referenz Endokrinologie und Diabetologie [Internet]. 2020. Aufl. Thieme Verlag; 2020 [zitiert 7. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-005-145226>
55. Malkani S, Mordes JP. Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes Mellitus. *Am J Med.* Mai 2011;124(5):395–401.
56. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. *J Gen Intern Med.* Februar 2014;29(2):388–94.
57. Saudek CD, Brick JC. The Clinical Use of Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol.* 1. Juli 2009;3(4):629–34.
58. Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KMV, Geiss L, Eberhardt M, u. a. Distribution of HbA1c Levels For Children and Young Adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 1. August 2002;25(8):1326–30.
59. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 11. Juli 2017;40(8):994–9.
60. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* Juli 2013;30(7):803.
61. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, u. a. Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 17. Dezember 2014;38(3):476–81.
62. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, u. a. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA.* 19. Juni 2013;309(23):2473–9.
63. Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 24. November 1994;331(21):1428–36.
64. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark Å. Autoantibodies in Diabetes. *Diabetes.* 1. Dezember 2005;54(suppl_2):S52–61.
65. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, u. a. Diabetes-Associated Autoantibodies in Relation to Clinical Characteristics and Natural Course in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. Mai 1999;84(5):1534–9.
66. Martens PJ, Gysemans C, Mathieu C. 100 YEARS OF INSULIN: Arresting or curing type 1 diabetes: an elusive goal, but closing the gap. *J Endocrinol.* Mai 2021;249(2):T1–11.
67. 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.* August 2019;42(8):1593–603.
68. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care.* April 2014;37(4):1048–51.
69. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, u. a. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* Juli 2019;13(4):614–26.
70. Toschi E, Slyne C, Sifre K, O'Donnell R, Greenberg J, Atakov-Castillo A, u. a. The Relationship Between CGM-Derived Metrics, A1C, and Risk of Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Oktober 2020;43(10):2349–54.
71. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, u. a. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Januar 2023;11(1):42–57.

72. Fralick M, Zinman B. The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 year journey of research and clinical achievement. *Diabetologia*. 1. Mai 2021;64(5):947–53.
73. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes - PubMed [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508275/>
74. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, u. a. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII. *Diabetes Care*. 1. März 2005;28(3):533–8.
75. Doyle (Boland) EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WV. A Randomized, Prospective Trial Comparing the Efficacy of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion With Multiple Daily Injections Using Insulin Glargine. *Diabetes Care*. 1. Juli 2004;27(7):1554–8.
76. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes | Adolescent Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [zitiert 15. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2656808>
77. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus | NEJM [Internet]. [zitiert 29. April 2023]. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199309303291401?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
78. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. *Clin Diabetes*. 1. Januar 2002;20(1):45–7.
79. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database | The BMJ [Internet]. [zitiert 16. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/319/7202/83.long>
80. Lee I, Probst D, Klonoff D, Sode K. Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research -. *Biosens Bioelectron*. 1. Juni 2021;181:113054.
81. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [zitiert 1. Mai 2023]. FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-continuous-glucose-monitoring-system-first-replace-fingerstick-testing>
82. L H, G F, D E, G FH, S G, D W, u. a. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 4. Juli 2018 [zitiert 16. Mai 2023];391(10128). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90ud00af.han.medunigraz.at/29459019/>
83. M L, W P, Ib H, T H, J B, S D, u. a. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 24. Januar 2017 [zitiert 16. Mai 2023];317(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1fzjl90ud00af.han.medunigraz.at/28118454/>
84. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, u. a. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24. Januar 2017;317(4):371–8.
85. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose

- Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J.* August 2019;43(4):383–97.
86. Zisser HC, Bailey TS, Schwartz S, Ratner RE, Wise J. Accuracy of the SEVEN® Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with Frequently Sampled Venous Glucose Measurements. *J Diabetes Sci Technol Online.* September 2009;3(5):1146–54.
 87. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care.* 1. Mai 2007;30(5):1125–30.
 88. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical Accuracy of a Continuous Glucose Monitoring System With an Advanced Algorithm. *J Diabetes Sci Technol.* 3. November 2014;9(2):209–14.
 89. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 1. November 2015;17(11):787–94.
 90. Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Mader J, Stadler M, u. a. Kontinuierliche Glukosemessung (CGM – Continuous Glucose Monitoring) bei Diabetes mellitus (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 1. Mai 2019;131(1):119–23.
 91. Joubert M, Reznik Y. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: Review of the literature and implementation for practical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 1. Juni 2012;96(3):294–305.
 92. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 21. März 2011;34(4):795–800.
 93. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW, for the DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 7. April 2017;40(6):736–41.
 94. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes: A Qualitative Framework Analysis of Patient Narratives. *Diabetes Care.* 31. Dezember 2014;38(4):544–50.
 95. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 25. September 2013;310(12):1240–7.
 96. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med.* 2018;35(4):472–82.
 97. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. Minimally-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev.* August 2008;4(3):159–68.
 98. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, u. a. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care.* 4. November 2016;40(1):63–8.
 99. Boscari F, Vettoretti M, Cavallin F, Amato AML, Uliana A, Vallone V, u. a. Implantable and transcutaneous continuous glucose monitoring system: a randomized cross over trial comparing accuracy, efficacy and acceptance. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):115–24.
 100. Smith JL, Rice MJ. Why Have So Many Intravascular Glucose Monitoring Devices Failed? *J Diabetes Sci Technol.* 1. Juli 2015;9(4):782–91.

101. Joseph JI, Torjman MC, Strasma PJ. Vascular Glucose Sensor Symposium. *J Diabetes Sci Technol.* 15. Juni 2015;9(4):725–38.
102. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol.* Mai 2019;13(3):575–83.
103. Wentholt IME, Hart AAM, Hoekstra JBL, DeVries JH. How to Assess and Compare the Accuracy of Continuous Glucose Monitors? *Diabetes Technol Ther.* April 2008;10(2):57–68.
104. Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, u. a. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY 2016 OUTPATIENT GLUCOSE MONITORING CONSENSUS STATEMENT. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* Februar 2016;22(2):231–61.
105. Nielsen JK, Freckmann G, Kapitza C, Ocvirk G, Koelker KH, Kamecke U, u. a. Glucose monitoring by microdialysis: performance in a multicentre study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Juli 2009;26(7):714–21.
106. Reiterer F, Polterauer P, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G, Heinemann L, u. a. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 25. September 2016;11(1):59–67.
107. Performance Evaluations of Continuous Glucose Monitoring Systems: Precision Absolute Relative Deviation is Part of the Assessment [Internet]. [zitiert 21. Mai 2023]. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/193229681300700404>
108. Clarke WL. The original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther.* Oktober 2005;7(5):776–9.
109. Pfützner A, Klonoff DC, Pardo S, Parkes JL. Technical Aspects of the Parkes Error Grid. *J Diabetes Sci Technol.* 1. September 2013;7(5):1275–81.
110. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, u. a. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol.* 19. Juni 2019;14(1):135–50.
111. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, u. a. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1051–5.
112. Welsh JB, Gao P, Derdzinski M, Pühr S, Johnson TK, Walker TC, u. a. Accuracy, Utilization, and Effectiveness Comparisons of Different Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther.* 1. März 2019;21(3):128–32.
113. Reddy M, Oliver N. Self-Monitoring of Blood Glucose Requirements with the Use of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 1. März 2020;22(3):235–8.
114. Adolfsson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr.* 2011;100(12):1603–9.
115. Moser O, Mader JK, Tschakert G, Mueller A, Groeschl W, Pieber TR, u. a. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) during Continuous and High-Intensity Interval Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* August 2016;8(8):489.
116. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, u. a. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther.* September 2016;18(9):561–7.
117. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, u. a. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology

During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 1. Juni 2019;21(6):313–21.

118. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, u. a. Glucose management for exercise using continuous glucose monitoring (CGM) and intermittently scanned CGM (isCGM) systems in type 1 diabetes: position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) endorsed by JDRF and supported by the American Diabetes Association (ADA). *Diabetologia.* 1. Dezember 2020;63(12):2501–20.

119. Pleus S, Schoemaker M, Morgenstern K, Schmelzeisen-Redeker G, Haug C, Link M, u. a. Rate-of-Change Dependence of the Performance of Two CGM Systems During Induced Glucose Swings. *J Diabetes Sci Technol.* 7. April 2015;9(4):801–7.

120. Ziegler R, von Sengbusch S, Kröger J, Schubert O, Werkmeister P, Deiss D, u. a. Therapy Adjustments Based on Trend Arrows Using Continuous Glucose Monitoring Systems. *J Diabetes Sci Technol.* 22. Januar 2019;13(4):763–73.