

**Diplomarbeit**

**Die mittlere absolute relative Differenz (MARD)  
zwischen interstitiell gemessenen kontinuierlichen  
Glukosemessungen (CGM) und Blutzucker während  
körperlicher Aktivität bei Menschen mit Diabetes  
mellitus Typ 1: eine systematische Übersichtsarbeit**

eingereicht von

**Lukas Maximilian Hönger**

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

Graz, 25.08.2023

## **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 25.08.2023

Lukas Maximilian Hönger eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Diplomarbeit unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Ein besonderer Dank ergeht an meinen Betreuer Prof. Dr. Othmar Moser der mich durch den Prozess des Erstellens dieser Arbeit geleitet hat, mit großer Geduld auf meine Fragen eingegangen ist und mir die Mitarbeit an interessanten Forschungsprojekten ermöglichte. Ebenso möchte ich mich herzlich bei Dr. Max Lennart Eckstein bedanken, der mich im Rahmen der Literaturrecherche unterstützt hat. Ein Dankeschön ergeht auch an Faisal Aziz, PhD, der mir in der statistischen Auswertung der Daten geholfen hat.

Das größte Dankeschön gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die mir diese Ausbildung nicht nur ermöglichten, sondern mich auch zu jedem Zeitpunkt voll unterstützt haben. Insbesondere meiner Freundin danke ich für die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit und dafür, dass sie mir im Studium und im gemeinsamen Leben immer zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Studienkolleg\*innen und Freund\*innen bedanken, die Teil meines Weges an der Medizinischen Universität Graz waren und ihnen alles Gute auf ihrem weiteren Weg wünschen.

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Ziele

Körperliche Aktivität ist oft mit einer Vielzahl von Reaktionen des Glukosestoffwechsels und damit auch mit schnellen Veränderungen des Blutglukosespiegels verbunden. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes (T1D) stellt dies eine große Herausforderung dar, deren Blutglukosespiegel in einem adäquaten Bereich zu halten. Moderne Technologien wie kontinuierliche interstitielle Glukosemessgeräte (Continuous Glucose Monitor, CGM) bieten eine einfache und schmerzlose Möglichkeit, die Blutglukose während physischer Aktivität schnell und unkompliziert zu ermitteln. Jedoch weisen Sensorglukosewerte vor allem unter raschen Blutglukoseveränderungen eine Ungenauigkeit gegenüber den Blutglukosewerten auf. Die Abweichung der Sensorglukose zu den Blutglukosewerten wird in der Literatur anhand der mittleren relativen absoluten Differenz (MARD) quantifiziert. In dieser systematischen Übersichtsarbeit werden Studien zusammengetragen, um eine gesammelte Aussage über die MARD während physischer Aktivität bei Personen mit T1D zu treffen.

## Material und Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in vier Datenbanken (Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Zwei unabhängige Wissenschaftler wählten relevante Studien aus, extrahierten die notwendigen Daten und bewerteten sie in Hinblick auf methodische Qualität und Evidenzniveau. Es wurden Studien inkludiert, in welchen Angaben zur MARD zwischen Sensorglukose und Referenzblutglukose in Personen mit T1D während physischer Aktivität gemacht wurden. Die Daten wurden anhand von Forest-Plots dargestellt, welche im Rahmen einer Meta-Analyse erstellt wurden.

## Ergebnisse

21 Studien mit Angaben zu MARD während physischer Aktivität in Menschen mit T1D aus allen Altersgruppen wurden inkludiert. Aufgrund von Crossover-Testdesigns wurden Studien mit mehreren Interventions- oder Vergleichsgruppen mehrfach inkludiert (a-f). Durch Anwendung dieser Methode erhöhte sich die Anzahl der zu vergleichenden Studien auf 40. Insgesamt betrug die MARD gemessen zwischen Sensorglukose und Blutglukose während physischer Aktivität in Personen mit T1D 13,30% ((95% KI 11,53%-15,07%);  $\tau^2 = 7.94$ ,  $I^2 = 95.90\%$ ,  $H^2 = 24.3$ ,  $p = 0,00$ ).

## **Diskussion**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass CGM-Geräte während physischer Aktivität eine höhere Ungenauigkeit aufweisen als unter Ruhebedingungen. Jedoch ist diese Ungenauigkeit von der Art und Intensität der körperlichen Betätigung sowie dem verwendeten Sensor abhängig. Insgesamt zeigt sich CGM zeigt als eine mehr oder weniger sichere Methode zur Glukosekontrolle, doch aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse, sind weitere Studien in diesem Bereich unbedingt notwendig, um ein fundiertes Ergebnis zu erhalten

# Abstract

## Background and aims

Physical activity is often associated with a variety of glucose responses and accompanied by rapid changes in blood glucose levels. For people with type 1 diabetes (T1D), this presents a major challenge in maintaining their blood glucose levels within a physiological range. Modern technologies such as continuous interstitial glucose monitors (CGMs) provide a simple and painless way to quickly and easily monitor blood glucose during physical activity. However, Sensor glucose shows inaccuracy compared to blood glucose readings, especially under rapid changes in blood glucose. This deviation of Sensor glucose from blood glucose values is quantified in the literature using the mean relative absolute difference (MARD). In this systematic review, studies are brought together to provide a pooled statement of MARD during physical activity in individuals with T1D.

## Material and methods

A systematic literature search was conducted in four databases (Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials). Two independent researchers selected relevant studies, extracted the necessary data and assessed them with regard to methodological quality and level of evidence. Studies were included that reported MARD between Sensor glucose and reference blood glucose in people with T1D during physical activity. The data were presented using forest plots generated as part of a meta-analysis.

## Results

21 studies reporting MARD during exercise in people with T1D from all age groups were included. Due to crossover test designs, studies with multiple intervention or comparison groups were included multiple times (a-f). Using this method, the number of studies to be compared increased to 40. Overall, the MARD measured between Sensor glucose and blood glucose during exercise in people with T1D was 13,30% ((95% KI 11,53%-15,07%);  $\tau^2 = 7.94$ ,  $I^2 = 95.90\%$ ,  $H^2 = 24.3$ ,  $p = 0,00$ ).

## Conclusion

In this work it could be shown that CGM devices show a higher inaccuracy during physical activity than under resting conditions. However, this inaccuracy is dependent on the type and intensity of physical activity as well as the sensor used. Overall CGM is shown to be a more or less safe method for glucose control, but due to the heterogeneity of the results, further studies in this area are absolutely necessary to obtain a sound result.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Tabellenverzeichnis .....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Diabetes mellitus .....	4
1.2 Diagnose und Klassifikation des T1D .....	5
1.2.1 Immunologisch vermittelter T1D .....	6
1.2.2 Idiopathischer T1D .....	7
1.2.3 Unterscheidung T1D und T2D .....	7
1.3 Pathogenese des T1D .....	8
1.3.1 Genetik .....	9
1.3.2 Umweltfaktoren .....	9
1.3.3 Autoantikörper und Insulitis .....	9
1.3.4 Betazelluntergang und Insulinmangel .....	10
1.4 Therapie und Management des T1DM .....	11
1.4.1 Insulintherapie .....	11
1.4.2 Reduktion des kardiovaskulären Risikos .....	14
1.4.3 Glukoseselbstmessung .....	14
1.5 Kontinuierliche Glukose Messung (CGM) .....	14
1.6 Sport und Typ 1 Diabetes Mellitus .....	17
1.6.1 Muskulärer Glukosemetabolismus .....	17
1.6.2 Glukosemetabolismus während sportlicher Belastung bei Personen mit T1D .....	18
1.6.3 Glukosemanagement während sportlicher Belastung bei T1D .....	19
1.6.4 CGM während sportlicher Belastung bei T1D .....	20
2 Material und Methoden .....	22
2.1 Suchstrategie .....	22
2.2 Einschlusskriterien und Screening .....	22
2.3 Qualitätsüberprüfung .....	23
2.4 Datenerhebung und Analyse .....	24
2.5 Meta-Analyse .....	24
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Suchergebnisse .....	25
3.2 Risk-of-Bias Analyse .....	30
3.3 Meta-Analyse .....	30
3.4 Subgruppenanalyse .....	32
4 Diskussion .....	40
4.1 Hauptergebnisse .....	40
4.2 Einflussfaktoren auf MARD von CGM .....	41
4.3 Limitationen der Arbeit .....	42
4.4 Ausblick und klinische Anwendung .....	43
5 Literaturverzeichnis .....	44
6 Anhang .....	54

## Abkürzungen und deren Erklärung

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Controlled Register of Trials</i>
CGM	<i>Continuous Glucose Monitor</i>
CLS	<i>Closed-Loop-Systeme</i>
CONT	<i>Kontinuierlich</i>
cRCT	<i>Crossover Randomised controlled Trials</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
DKA	<i>Diabetische Ketoazidose</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EASD	<i>European Association for the Studies of Diabetes</i>
GAD65A	<i>Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Beta-Zellen</i>
GLUT	<i>Glukose Transporter Proteine</i>
HIIE	<i>High Intensity Interval Exercise</i>
HLA	<i>Humane Leukozyten-Antigene</i>
IA-2	<i>Autoantikörper gegen die Tyrosinphosphatasen Inselantigen 2</i>
IAA	<i>Insulin Autoantikörper</i>
ICA	<i>Inselzellantikörper</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IHE	<i>Intermittend High intensity Exercise</i>
INT	<i>Interval</i>
isCGM	<i>intermittend scanned Continuous Glucose Monitor</i>
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
MARD	<i>mittlere absolute relative Differenz</i>
MDI	<i>Multiple Daily Injections</i>
MEAN	<i>Mittelwert</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NPH	<i>Neutral-Protamin-Hagedorn</i>
nRCT	<i>non Randomized controlled Trials</i>
OGTT	<i>Oraler Glukose Toleranz Test</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trials</i>
ROB	<i>Risk-of-Bias</i>
rtCGM	<i>real-time Continuous Glucose Monitor</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SMBG	<i>Selbstmessung der Blutglukose</i>
T1D	<i>Typ-1 Diabetes mellitus</i>
T2D	<i>Typ-2 Diabetes mellitus</i>
ZnT8	<i>Zinktransporter 8 der Beta-Zellen</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm .....	25
Abbildung 2: Risk-of-Bias Analyse nach dem "intention-to-treat" Protokoll.....	30
Abbildung 3 Meta-Analyse; MARD-Gesamt; Übersicht Forest-Plot .....	31
Abbildung 4: MARD nach Belastungsintensität .....	33
Abbildung 5: MARD nach Sensor .....	35
Abbildung 6: MARD nach CGM-Hersteller .....	37
Abbildung 7: MARD nach Sensor-Typ.....	39
Abbildung 8: Anhang 5 .....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosekriterien des DM gemäß der ADA Quelle: Eigene Darstellung übersetzt nach (5).....	6
Tabelle 2: Studiencharakteristika der im Rahmen der systematischen Recherche gefundenen Studien .....	27
Tabelle 3: MARD unterschiedlicher Sensoren während verschiedener Aktivitäten in Personen mit T1D.....	28
Tabelle 4: MARD unterschiedlicher Sensoren während verschiedener Aktivitäten in Personen mit T1D.....	29
Tabelle 5: Anhang 1 .....	54
Tabelle 6: Anhang 2 .....	55
Tabelle 7: Anhang 3 .....	56
Tabelle 8: Anhang 4 .....	57

# 1 Einleitung

Diabetes mellitus zählt weltweit zu einer der weitverbreitetsten Stoffwechselerkrankungen. Schätzungen zu Folge werden Inzidenz, Prävalenz und Mortalität weltweit steigen, sodass bis 2045 geschätzte 783 Millionen Menschen weltweit an dieser Erkrankung leiden werden (1). Eine frühzeitige Diagnosestellung und ein adäquates Management des Diabetes mellitus können dazu beitragen, dass die Mortalität nicht in gleichem Maße steigt (2). Dabei erleben auch neue Technologien immer mehr Einbindung in ein modernes Therapiekonzept (3). Diese bringen viele Vorteile mit sich, unterliegen allerdings auch einigen Einschränkungen. In dieser Arbeit wird die Technologie der interstitiellen Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring, CGM) genauer beleuchtet. Diese ermöglicht insbesondere Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus, über Ermittlung der interstitiellen Glukose, ein einfaches Messen der Sensorglukose und damit einhergehend eine rasche Therapieadaptation. Die Einschränkung der CGM liegt allerdings in deren Genauigkeit der Messwerte. Vor allem während physischer Aktivität zeigt die Sensorglukose eine Abweichung zur tatsächlichen Blutglukose. Diese Abweichung wird in der Literatur als Mean Absolute Relative Difference (MARD) angeführt und beschreibt dabei in Prozent die gemittelte Abweichung von Sensorglukose zu Blutglukose.

Ziel dieser Arbeit ist es aktuelle Studien im Rahmen eines Systematic Reviews und einer Metaanalyse zusammenzufassen, welche im Rahmen ihrer Durchführung eine MARD von Sensorglukose während physischer Aktivität in Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus angeführt haben.

## 1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) bezeichnet eine Gruppe heterogener Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) ist (4). Die Gruppe der DM-Erkrankungen lässt sich in vier Typen unterteilen, welche sich aufgrund ihrer Entstehungen, Auswirkungen und Behandlungen voneinander unterscheiden (5,6):

1. Typ-1-Diabetes (basierend auf einer autoimmunen Zellzerstörung, die in der Regel zu absolutem Insulinmangel führt)
2. Typ-2-Diabetes (basierend auf einem fortschreitenden Verlust der adäquaten Insulinsekretion der Zellen, häufig als Folge einer Insulinresistenz)
3. Bestimmte Arten von Diabetes aufgrund unterschiedlicher Ursachen, z. B. monogene Diabetes-Syndrome (wie Neugeborenen-Diabetes und

Altersdiabetes), Erkrankungen der exokrinen Bauchspeicheldrüse (wie zystische Fibrose oder Pankreatitis) und medikamentös oder chemisch induzierter Diabetes (wie bei Glukokortikoid-Einsatz, bei der Behandlung von HIV/AIDS oder nach Organtransplantationen)

4. Gestationsdiabetes mellitus (neudiagnostizierter Diabetes, im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft, der vor der Schwangerschaft nicht eindeutig als Diabetes zu erkennen war)

Weltweit sind schätzungsweise 537 Millionen Erwachsene im Alter von 20 bis 79 Jahren von Diabetes mellitus betroffen. Das entspricht 10,5% aller Erwachsenen in dieser Altersgruppe. Nach Angaben der International Diabetes Federation (IDF) wird diese Zahl in Zukunft noch weiter steigen. Prognosen zeigen, dass im Jahr 2030 bereits 643 Millionen Personen und im Jahr 2045 bis zu 783 Millionen Erwachsene von der Erkrankung betroffen sein werden (1). Weltweit weist DM eine hohe Prävalenz auf, wenn auch in regional unterschiedlichem Ausmaß. Vor allem im urbanen Raum zeigt sich gegenüber dem ländlichen Bereich eine hohe Prävalenz an DM. Die weltweit höchste Prävalenz zeigt sich im mittleren Osten und in Nordafrika mit 18,6%, während sie am restlichen afrikanischen Kontinent mit 5,3% am niedrigsten ist, was teilweise auch auf die geringe Urbanisierung und die geringe Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zurückzuführen ist (1). Auch die Mortalität weist regionale Schwankungen auf. Im Jahr 2021 sind weltweit beispielsweise rund 6,7 Millionen Erwachsene im Alter von 20 bis 79 Jahren an Diabetes oder seinen Komplikationen, gestorben. Dies entspricht 12,2% der weltweiten Todesfälle in dieser Altersgruppe (7). Die höchste Mortalität zeigt sich in der westpazifischen Region mit geschätzten 2,3 Millionen Todesfällen, gefolgt von Europa mit 1,1 Millionen Todesfällen (8,9).

Typ 2 Diabetes mellitus ist weltweit die häufigste Form des DM und verzeichnet etwa 90% aller DM-Erkrankungen (7). Typ 1 Diabetes mellitus (T1D) ist die häufigste Form bei Kindern und Jugendlichen und im Jahr 2021 leiden weltweit 1,2 Millionen Kinder und Jugendliche an dieser Form des DM (7).

## **1.2 Diagnose und Klassifikation des T1D**

Die Diagnose Diabetes mellitus wird durch die Messung des Plasmaglukosespiegels im Blut der Patient\*innen gestellt. Je nach Symptomatik, auffälligen Vorbefunden oder auch bei klinischem Verdacht werden unterschiedliche Tests eingesetzt. Dabei wird der

Plasmaglukosespiegel anhand von Plasmaglukosekriterien oder A1C-Kriterien untersucht. *Tabelle 1* fasst die derzeit gültigen Diagnosekriterien der American Diabetes Association (ADA) zusammen.

*Tabelle 1 Diagnosekriterien des DM gemäß der ADA  
Quelle: Eigene Darstellung übersetzt nach (5)*

<b>Diagnosekriterien des Diabetes mellitus anhand der Plasmaglukose</b>
Nüchtern-Plasmaglukose 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Fasten ist definiert als keine Kalorienzufuhr für mindestens 8 Stunden
Oder
2-h-Plasmaglukose 200 mg/dL (11,1 mmol/L) während des OGTT. Der Test sollte wie von der WHO beschrieben durchgeführt werden, wobei eine Glukoseladung verwendet wird, die das Äquivalent von 75 g wasserfreier, in Wasser gelöster Glukose enthält
Oder
A1C 6,5% (48 mmol/mol). Der Test sollte in einem Labor durchgeführt werden, das eine von der NGSP zertifizierte und auf den DCCT-Test standardisierte Methode anwendet.
Oder
Bei einer Person mit klassischen Symptomen einer Hyperglykämie oder einer hyperglykämischen Krise wird ein Zufallsplasmaglukosewert von 200 mg/dL (11,1 mmol/L) gemessen.

Bei klinischem Verdacht und auch bei widersprüchlichen Vorbefunden wird die Diagnose mit dem oralen 75 g Glukosetoleranztest (OGTT) gestellt. Dabei wird der Nüchtern-Plasmaglukosespiegel oder der 2-Stunden-Plasmaglukosespiegel bestimmt. Wenn eine Person die klassischen Symptome einer Hyperglykämie, wie Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Übelkeit bis Erbrechen aufweist, werden die Plasmaglukosewerte anhand der Plasmaglukosekriterien stichprobenartig getestet (4,5).

Bei einer Person mit klassischen Symptomen reicht die Messung des Plasmaglukosespiegels aus, um Diabetes zu diagnostizieren. Wenn die klinische Diagnose nicht eindeutig ist, sind zwei weitere auffällige Screening-Testergebnisse erforderlich, um die Diagnose zu stellen (5).

### **1.2.1 Immunologisch vermittelter T1D**

5 bis 10% der an DM erkrankten Menschen leiden an einer immunologisch vermittelten Form des T1D, die früher auch als „insulinabhängiger Diabetes“ oder „juvener Diabetes“ bezeichnet wurde (10). Der immunologisch vermittelte T1D unterscheidet sich von anderen Diabetestypen, insbesondere dem T2D, durch das Vorhandensein von Autoantikörpern

gegen Beta-Zell-Autoantigene (11). Bei mehr als 90% der neu diagnostizierte T1D-Patient\*innen lassen sich zu Beginn der Erkrankung einer oder mehrere dieser Autoantikörper nachweisen (12). Zu diesen Autoantikörpern gehören (6):

- Inselzell-Antikörper (ICA)
- Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Beta-Zellen (GAD65A)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Autoantikörper gegen die Tyrosinphosphatasen Inselantigen 2 (IA-2) und IA-2b
- Autoantikörper gegen den Zinktransporter 8 der Beta-Zellen (ZnT8)

Je nach klinischer Präsentation und Anzahl der nachgewiesenen Autoantikörper, wird diese Form des T1D in verschiedene Stadien eingeteilt (13). Stadium 1 des T1D ist durch das Vorhandensein von zwei oder mehr dieser Autoantikörper definiert. Darüber hinaus zeigt die Erkrankung starke HLA-Assoziationen mit den Haplotypen DQB1 und DRB1, die mit anderen Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Zöliakie, Addison-Krankheit, Vitiligo, Autoimmunhepatitis, Myasthenia gravis und perniziöser Anämie assoziiert sind (5,13,14).

### **1.2.2 Idiopathischer T1D**

Eine weitere Form des T1D ist der idiopathische T1D. Bei dieser Form des T1D ist die Ursache unbekannt. Diese Personen leiden unter einem permanenten Insulinmangel und neigen zu rezidivierenden diabetischen Ketoazidosen (DKA). Sie zeigen jedoch keine Anzeichen einer Autoimmunität gegen die Beta-Zellen des Pankreas. Diese Form weist neben einer hohen erblichen Penetranz jedoch keine Assoziation mit HLA-Risikoallelen auf. Allerdings fällt nur eine Minderheit der Typ-1 Diabetiker\*innen in diese Kategorie (6,15).

### **1.2.3 Unterscheidung T1D und T2D**

Die Unterscheidung zwischen den beiden Typen T1D und T2D hängt weitgehend von den klinischen Symptomen ab, mit denen sich eine Person im Rahmen einer hyperglykämischen Entgleisung vorstellt. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass eine phänotypisch schlanke Person mit ebenso typischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust mit hoher Wahrscheinlichkeit an T1D leidet (2). Insbesondere Kinder mit

T1D zeigen diese klassischen Symptome (16). Darüber hinaus kommt es bei etwa einem Drittel der Kinder im Rahmen einer hyperglykämischen Entgleisung zu einer diabetischen Ketoazidose (17). Bei Erwachsenen kann die Manifestation des T1D variabler sein, da sie möglicherweise nicht die klassischen Symptome aufweisen, die bei Kindern beobachtet werden. Bei Erwachsenen beginnt der T1D eher schleichend, wobei das klinische Bild zunächst dem des T2D entsprechen kann (18).

In der klinischen Präsentation gibt es keine eindeutigen Unterscheidungsmerkmale zwischen Typ-1 und Typ-2 Diabetes. Daher kann es schwierig sein, genau zu unterscheiden, ob eine Person mit neu diagnostiziertem Diabetes an Typ 1 leidet, wenn Merkmale sowohl für Typ-1 als auch für Typ-2 Diabetes sprechen (2). Häufig wird die Diagnose T1D fälschlicherweise gestellt und insbesondere Personen, die nach dem 30. Lebensjahr an T1D erkranken, werden zunächst irrtümlich wie Personen mit T2D behandelt (19,20). Klinische Indikatoren, die vor allem bei Erkrankten unter 35 Jahren auf T1D hinweisen, sind ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) unter  $25 \text{ kg/m}^2$ , ungewollter Gewichtsverlust, erhöhte Blutzuckerwerte über  $350 \text{ mg/dl}$ , oder eine diabetische Ketoazidose (DKA) (2,20,21).

Neben der nicht eindeutigen klinischen Differenzierung gibt es jedoch Unterscheidungsmerkmale, die eine zuverlässigere Unterscheidung zwischen T1D und T2D erlauben. Dazu gehören die Bestimmung von Autoantikörpern im Serum von Personen mit T1D, die Bestimmung von C-Peptiden, sowie molekulargenetische Tests für T1D (2). Der Nachweis von Autoantikörpern, insbesondere GAD65A und ICA bei Personen mit entsprechenden Symptomen ermöglicht die Erkennung des T1D (2,22). Niedrige oder fehlende C-Peptide bestätigen dabei die Diagnose von T1D (2). Inselautoantikörper und C-Peptide sollten daher bei Personen mit erhöhtem Risiko getestet werden. Die aktuellen Richtlinien der ADA (2) empfehlen bei negativem Antikörpernachweis und einem C-Peptid unter  $200 \text{ pmol/L}$  im Nüchternzustand die Anwendung molekulargenetischer Tests (2).

### **1.3 Pathogenese des T1D**

Bei T1D handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, die durch eine selektive Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas gekennzeichnet ist, was zu einer unzureichenden Insulinproduktion führt (12). Die Pathogenese der Erkrankung ist noch nicht vollständig erforscht. Aktuelle Ergebnisse zeigen jedoch, dass T1D durch verschiedene Faktoren ausgelöst beziehungsweise in seiner Entstehung beeinflusst wird (14). Die Pathogenese beruht laut neuesten Kenntnissen auf einem komplexen Zusammenspiel aus

genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren sowie einer Dysregulation des Immunsystems (14,23).

### **1.3.1 Genetik**

Die genetische Prädisposition nimmt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von T1D ein (12). Dabei entscheidend sind vor allem jene Gene, welche für humane Leukozytenantigene (HLA) kodieren, insbesondere Gene der HLA Klasse II, wie die Allele HLA-DR und HLA-DQ (24). Diese Gene kodieren für Proteine, die an der Antigenpräsentation für T-Zellen beteiligt sind, welche daraufhin aktiviert werden und die Immunantwort auslösen. Bestimmte Varianten dieser HLA-Gene wie HLA-DR3 und HLA-DR4 erhöhen das Risiko, an T1D zu erkranken (25). Auch andere Genloci sind an der Pathogenese beteiligt, beispielsweise jene für Insulin, wie VNTR, PTPN22, CTLA4 und IL2RA. Diese Stellen ebenfalls eine Prädisposition dar und sind mit einem erhöhten Risiko für T1D assoziiert (10).

### **1.3.2 Umweltfaktoren**

Neben der genetischen Prädisposition lösen auch umweltbedingte Faktoren eine Autoimmunreaktion aus (10). Zu diesen Faktoren zählen beispielsweise Virusinfektionen oder spezielle Aspekte in der frühkindlichen Ernährung, wie eine unzureichende Vitamin D Zufuhr oder eine kurze Stillperiode (26). Insbesondere Enteroviren, welche die Betazellen des Pankreas direkt infizieren, verursachen das Auftreten eines T1D. Grund dafür ist deren Zerstörung und Aktivierung der Immunantwort (23).

### **1.3.3 Autoantikörper und Insulinitis**

Bestehende Inselzellautoantikörper (ICA) dienen als klinische Marker für die Entwicklung von T1D (5). Neben ICA können auch Autoantikörper gegen Insulin (IAA), Glutamatdecarboxylase der Beta-Zellen (GAD65A), die Tyrosinphosphatasen Inselantigen 2 (IA-2) und IA-2b und Autoantikörper gegen den Zinktransporter 8 (ZnT8) der Beta-Zellen im Blut von Personen mit erhöhtem Risiko oder im Frühstadium von T1D nachgewiesen werden (27). Autoantikörper können bei Kindern bereits im Alter von sechs Monaten und damit Monate bis Jahre vor dem Auftreten von Symptomen auftreten (28). Studien zeigen, dass die IAA-Konzentration mit der Entwicklung von T1D bei Kindern korreliert (10,28).

Als Insulitis wird der Prozess, bei dem Immunzellen in die Pankreasinseln eindringen, bezeichnet (29). Diese Entzündungsreaktion gilt als Zeichen für die Zerstörung der Betazellen durch das Immunsystem. Bei der Diagnose von T1D können einzelne Inseln einen fast vollständigen Verlust von Beta-Zellen aufweisen, auch wenn weitere Pankreasinseln noch insulinpositive Beta-Zellen enthalten. Unter den infiltrierenden Immunzellen treten am häufigsten CD8<sup>+</sup> T-Zellen auf. Ebenso befinden sich CD4<sup>+</sup> T-Zellen, Makrophagen und B-Zellen, im Infiltrat, wie dies vor allem in histologischen Proben von Pankreata von Kleinkindern nachgewiesen werden konnte (30). Zusätzlich zur zellulären Infiltration ist die Insulitis durch eine Hyperexpression von HLA-Molekülen in allen übrigen Inselzellen gekennzeichnet (29). Diese Hyperexpression geht mit einer lokalen Interferonproduktion einher und steht im Einklang mit einer Autoantigenpräsentation für zytotoxische CD8<sup>+</sup> T-Zellen im Infiltrat (29,30).

#### **1.3.4 Betazelluntergang und Insulinmangel**

Der durch die Zerstörung der Betazellen verursachte Insulinmangel führt zu einer Dysregulation des Glukosestoffwechsels. Die physiologische Aufgabe des Insulins ist es, die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in die Zellen, insbesondere in das Muskel-, Fett- und Lebergewebe, zu fördern. Ist nicht genügend Insulin vorhanden, kann die Glukose nicht effektiv in die Zellen gelangen, was zu einer Hyperglykämie führt. In weiterer Folge löst eine Hyperglykämie gegenregulatorische Maßnahmen aus. Die Nieren scheiden beispielsweise durch verringerte Rückresorption vermehrt Glukose aus, welche osmotisch bedingt zu einer vermehrten Wasserexkretion führt und sich klinisch als Polyurie präsentiert. Durch die gesteigerte renale Ausscheidung kommt es in Folge zu einer Polydipsie. Zweitens führt das Fehlen von Insulin dazu, dass die Zellen Glukose nicht mehr als Energiequelle nutzen können und es im Rahmen der kompensatorischen Ketonkörpersynthese zu einer gesteigerten Lipolyse kommt, welche sich klinisch als Gewichtsverlust präsentiert. Darüber hinaus verursacht ein Insulinmangel eine enthemmte Glukoneogenese in der Leber und damit eine Verschlimmerung der Hyperglykämie (31).

Unbehandelt führt ein schwerer Insulinmangel oftmals zu einem lebensbedrohlichen Zustand, der als diabetische Ketoazidose (DKA) bezeichnet wird. Die DKA tritt dann auf, wenn der Körper auf Fettsäuren als alternative Energiequelle umsteigt, was eine Bildung von Ketonen bedeutet. Die Anhäufung von Ketonen im Blut führt zu einer metabolischen

Azidose, die Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, fruchtigen oder Azeton-ähnlichen Atemgeruch und eine Bewusstseinsbeeinträchtigung mit sich bringt (31).

## **1.4 Therapie und Management des T1DM**

Aufgrund des endogenen Insulinmangels sind Menschen mit T1D ihr Leben lang auf die Zufuhr von exogenem Insulin angewiesen (32). Die Therapie mit exogenen Insulinen hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verbessert, sodass erkrankte Personen eine annähernd gleiche Lebenserwartung aufweisen wie gesunde Personen (2). Aber nicht nur die Insulin-Therapie ist für diese positive Entwicklung verantwortlich. Durch die Identifizierung weiterer Risikofaktoren, können Komplikationen, welche häufig durch T1D auftreten, schon vorab erkannt und behandelt werden (33). Die Kontrolle und Reduzierung dieser Risikofaktoren stellen ein wesentliches Ziel eines erfolgreichen Diabetes Management dar (2). Letztlich geht es auch darum, die psychosozialen und emotionalen Belastungen der T1D Patient\*innen zu minimieren und ihnen ein Leben ohne Stigmatisierung durch ihre Erkrankung zu ermöglichen (18).

Eine moderne Therapie sowie das Management von Personen mit T1D setzt sich neben der lebensnotwendigen Insulintherapie auch aus einer adäquaten Glukoseselbstkontrolle, Ernährungstherapie, Schulung der Patient\*innen und adäquater psychosozialer Betreuung zusammen (2,6). Die von der ADA definierten Therapieziele können dabei durch Anwendung eines multimodalen Therapiekonzepts erreicht werden. Dazu zählen eine wirksame Insulinverabreichung, die Prävention von diabetesassoziierten Komplikationen, ein effizientes Management kardiovaskulärer Risikofaktoren und eine Minimierung der psychosozialen Belastung durch das Leben mit T1D (2).

### **1.4.1 Insulintherapie**

Vor der Entdeckung des Insulins, war T1D mit einer Lebenserwartung von nur wenigen Monaten verbunden (32). Seit den ersten Anwendungen von Insulin im Jahr 1922 wurde die Therapie zunehmend verbessert und Insulin in seiner Wirkungsdauer und Pharmakokinetik modifiziert (32). Durch die stetige Weiterentwicklung besteht heutzutage ein exogener Insulinersatz, der annähernd der physiologischen Insulinsekretion entspricht (2,6,32).

Gegenwärtig werden in Österreich sowie in Deutschland vorwiegend Humaninsulin und Insulinanaloga zur Therapie des T1D eingesetzt (6,34). In Bezug auf deren Pharmakokinetik ist zu erwähnen, dass Humaninsulin sowie deren modifizierte Form, das Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH-Insulin), einen Wirkungseintritt nach etwa 30 bis 60 Minuten nach

Applikation mit einer Wirkdauer von etwa fünf bis acht Stunden aufzeigt (32). Insulinanaloga hingegen werden je nach Wirkungseintritt und Wirkungsverlauf in die Gruppe der kurzwirksamen oder langwirksamen Insulinanaloga unterteilt. Die Unterscheidung basiert auf der Veränderung einzelner Aminosäuresequenzen, wodurch deren Wirkungseintritt und Wirkungsverlauf im menschlichen Körper verändert werden (32,34). Kurzwirksame Insulinanaloga wie Lispro, Aspart oder Glulisin sind durch ihren raschen Wirkungseintritt von 12 bis 30 Minuten sowie deren kurzer Wirkdauer von 3 bis 5 Stunden gekennzeichnet (32). Durch den Zusatz weiterer Aminosäuren konnte deren Wirkungseintritt noch weiter verkürzt werden (32). Diese neu entstandene Gruppe der modifizierten kurzwirksamen Insulinanaloga bildet die Gruppe der ultrakurzwirksamen Insulinanaloga. Diese kurzwirksamen Insulinanaloga werden verwendet, um den postprandialen Insulinbedarf möglichst dem physiologischen nachzuahmen (6,32,34).

Langwirksame Insulinanaloga wie Insulin Glargin oder Insulin Detemir weisen einen Wirkungseintritt nach frühestens ein bis zwei Stunden auf und unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer wesentlich von den kurzwirksamen Insulinanaloga (32). Diese liegt dabei je nach Präparat bei 7,6 bis 42 Stunden (35). Der Vorteil dieser langwirksamen Insulinanaloga gegenüber den Humaninsulinen wie NPH-Insulin liegt darin, dass diese eine flachere Wirkungskurve zeigen und damit die Gefahr von Hypoglykämien minimieren (32,35,36).

Ein ideales Insulinersatzprogramm hält die Blutglukose so weit wie möglich im normalen physiologischen Bereich und ermöglicht gleichzeitig eine flexible Gestaltung und Anpassung der Therapie rund um Mahlzeiten und das Aktivitätsniveau (2). Typische Insulinersatzprogramme bestehen aus mehreren Komponenten: Langwirksame Insuline als Basalinsulin zur Begrenzung der Glukoneogenese und Ketogenese im präprandialen Zustand, sowie kurzwirksame Insuline zur Deckung der Aufnahme von Kohlenhydraten und anderen Makronährstoffen und Korrekturinsulin zur Behandlung einer Hyperglykämie (2). Um dem physiologischen Insulinbedarf möglichst gerecht zu werden, hat sich die „intensivierte Insulintherapie“ weitestgehend durchgesetzt. Die intensivierte Insulintherapie ist in Anlehnung an die Ergebnisse der „Diabetes Control and Complication Trial“ (DCCT) definiert als die Verabreichung von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag sowie die Substitution des basalen Insulinbedarfs durch langwirksames „Basalinsulin“ und Substitution des prandialen Insulinbedarfs durch kurzwirksames „Bolusinsulin“ (37).

Ebenso zeigte die DCCT die Vorteile einer strengen Blutglukosekontrolle zur Prävention von diabetesassoziierten Komplikationen auf. Aufgrund seiner hohen wissenschaftlichen

Relevanz wird das Konzept der DCCT von vielen Gesellschaften als Basis der leitliniengerechten Behandlung von T1D verwendet (2,6,34). Im Rahmen der Studie wurde beobachtet, dass durch die empfohlenen Therapiemaßnahmen das Risiko der Entwicklung einer Retinopathie um 75 % gesenkt und das Fortschreiten der Retinopathie um 54 % verlangsamt werden konnte. Weitere Ergebnisse zeigen, dass die Entwicklung einer Mikroalbuminurie im Rahmen einer diabetesassoziierten Nephropathie um 39 % und die Entwicklung einer klinischen Neuropathie, wie beispielsweise einer diabetischen Polyneuropathie, um 60 % reduziert werden konnten (2,37).

Für die Art der Insulinverabreichung haben sich zwei gängige Methoden etabliert. Einerseits gibt es die Möglichkeit von mehrmaligen täglichen subkutanen Injektionen nach dem Basis-Bolus-Prinzip (Multiple Daily Injections, MDI). Dabei wird das Insulin mit Insulinspritzen aus Ampullen aufgezogen oder mittels fertigen Insulinpens, an denen die Dosis mittels Drehrad eingestellt werden kann, verabreicht (2). Andererseits gibt es Insulinpumpen, welche kurzwirksames Insulin kontinuierlich über eine Kanüle in das subkutane Gewebe abgeben. Insulinpumpen verfügen dabei über programmierbare Basal- und Boluseinstellungen, welche je nach Tageszeit oder Aktivitätslevel individuell eingestellt werden können. Zudem überwachen sie den Verbrauch des Insulins und enthalten einen Bolusrechner, der bei der Berechnung der Insulinzufuhr zu den Mahlzeiten und der Blutglukoseeinstellung hilft (3). Der Vorteil einer Insulinpumpentherapie gegenüber einer Basis-Bolus-Therapie liegt darin, dass das Risiko einer Hypoglykämie reduziert wird (38). Ebenso zeigt die Beobachtungsstudie von Steineck et al. (39), dass die Insulinpumpentherapie bei Erwachsenen mit T1D im Vergleich zur Behandlung mit mehreren täglichen Injektionen mit einer geringeren Gesamtmortalität und einer geringeren kardiovaskulären Mortalität verbunden ist (39).

Der Einsatz einer medikamentösen Therapie bringt jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen mit sich. Die häufigste und gefürchtetste Nebenwirkung der Insulintherapie ist die Hypoglykämie (40). Im Rahmen einer Hypoglykämie kommt es zu auf Grund des Glukosemangels zu vegetativen Symptomen wie Kaltschweißigkeit, Tremor und Tachykardien, psychischen Symptomen wie Angst, Unruhe und verstärkte Reizbarkeit, sowie neurologischen Symptomen wie Müdigkeit, Seh- und Sprechstörungen bis hin zur Entwicklung eines Komas (41). Sicherheit und Wirksamkeit der Insulintherapie hängen eng mit der Blutglukosekontrolle und Insulindosisanpassung zusammen, die meist von Personen

mit T1D selbst vorgenommen wird. Daher ist die Schulung, wie die Insulinmenge zu dosieren ist, ein wesentlicher Bestandteil der Insulintherapie (2).

#### **1.4.2 Reduktion des kardiovaskulären Risikos**

Durch eine optimale Blutdruckeinstellung und Einnahme von Lipidsenkern, können Langzeitkomplikationen des T1D, insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, präventiv vorgebeugt werden (6). Insbesondere durch die Senkung der Blutfettwerte kann das Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu erkranken oder zu sterben bei Menschen mit T1D ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung um 22 bis 44% gesenkt werden (42). Ziel ist dabei ein Blutdruckwert unter 140/90 mmHg, um kardiovaskuläre Ereignisse und mikrovaskuläre Komplikationen zu reduzieren (2). Die ADA empfiehlt für diese Therapie die Gruppe der ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker (2).

#### **1.4.3 Glukoseselbstmessung**

Für die Anpassung der Insulintherapie und die Übertragung der therapeutischen Entscheidungskompetenz auf die Patient\*innen ist die Selbstkontrolle der Blutglukose eine grundlegende Voraussetzung. Dazu eignen sich die Messung der kapillären Blutglukose sowie die Messung der interstitiellen Glukose (2). Bei der kapillaren Blutglukosemessung (Selbstmessung der Blutglukose, SMBG) wird ein tragbares Messgerät verwendet, das die kapillare Plasmaglukose misst. Hierzu wird ein Tropfen Blut auf einem Messstreifen aufgetragen, der anschließend über das Lesegerät ausgewertet wird. Dabei liegen die gewünschten Blutglukosewerte präprandial zwischen 80-130mg/dl und 1-2 Stunden postprandial unter 180 mg/dl (2). Häufige Blutglukosemessungen sind integraler Bestandteil des Diabetesmanagements, um die Insulindosierung, die Nahrungsaufnahme und die Vermeidung von Hypoglykämien bei körperlicher Aktivität zu steuern.

Zur Messung der interstitiellen Glukose werden Continuous Glucose Monitor (CGM)-Geräte verwendet, welche im folgenden Kapitel genauer erläutert werden.

### **1.5 Kontinuierliche Glukose Messung (CGM)**

Die meisten Erwachsenen mit T1D messen und überwachen ihre Blutglukose über die interstitielle Glukose mit einem CGM (2). CGM-Geräte, die seit 2006 auf dem Markt erhältlich sind, messen die interstitielle Glukose, um einen Schätzwert für die Plasmaglukose zu erhalten. Die derzeit zugelassenen CGM-Messgeräte wenden dazu eine

Enzymtechnologie an, die mit den Glukosemolekülen in der interstitiellen Flüssigkeit reagiert. Dabei wird pro Glukosemolekül ein Elektron freigesetzt, welches an eine Elektrode übertragen wird und somit elektrischer Strom entsteht. Dieser wird anschließend an einem Sensor detektiert und über einen Sender an ein Lesegerät transferiert. Als Lesegerät können neben den sensorangepassten Geräten, dank Bluetooth-Technologie, auch Smartphones oder Smartwatches verwendet werden (3). Abschließend wird das Sensorsignal mit Hilfe von Kalibrierungsalgorithmen in Sensorglukose umgewandelt (43).

Am Markt sind derzeit zwei unterschiedliche Gruppen von CGM-Geräten erhältlich. Die erste Gruppe bilden die Echtzeit-CGM (realtime-CGM, rtCGM, CGM). Diese Geräte übermitteln kontinuierlich den aktuellen Glukosewert an einen Empfänger. Ein Kurvenverlauf bildet mit steigendem oder fallendem Pfeil den aktuellen Glukosetrend ab. Die zweite Gruppe der intermittierend gescannten CGM (intermittently scanned CGM, isCGM, flashCGM) unterscheidet sich von den rtCGM dahingehend, dass diese den Glukosewert ausschließlich beim manuellen Scannen mittels Lesegeräts über den Sender ermitteln und einen Trend zum vorher gescannten Wert mittels Pfeiles rückwirkend darstellen (44).

Zu den aktuellen rtCGM-Sensoren gehören der Dexcom G6 Pro und Dexcom G7 (Dexcom, San Diego, CA, USA), der Medtronic Guardian Sensor 3 sowie Guardian Sensor 4 (Medtronic, Northridge, CA, USA), das Senseonics Eversense-System (Senseonics, Germantown, MD, USA) und der TouchCare Nano CGM (Medtrum GmbH, Eschborn, GER). Eine Form des isCGM ist der Abbott FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA), bei dem die Glukosewerte 14 Tage lang gespeichert und rückwirkend angezeigt werden können. Sobald Patient\*innen einen Empfänger oder ein Smartphone über den Sensor des Gerätes halten, werden die Glukosedaten automatisch übertragen (44). Jedoch erlauben neuere isCGM Sensoren wie der Abbott FreeStyle Libre 2 und 3 (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) inzwischen eine Nutzung wie sie bei rtCGM der Fall ist. Diese neuen isCGM Geräte können ebenso Alarmer absetzen, ohne zuvor gescannt zu werden, wie dies bei rtCGM der Fall ist (44).

Für manche CGM-Geräte, wie das Senseonics Eversense System und den Medtronic Guardian 3 ist es notwendig, regelmäßig Kalibrierungen über SMBG durchzuführen, um die Sensorglukose mit der Blutglukose abzugleichen (18). Sensoren wie der Dexcom G6 und der Abbott FreeStyle Libre sind von Werk aus kalibriert und bedürfen keiner Kalibrierung über SMBG vor deren Anwendung (44). Ebenso müssen CGM-Anwender\*innen im Falle

einer akuten Therapieentscheidung eine SMBG durchführen, um adäquate therapeutische Maßnahmen einleiten zu können (18).

Patient\*innen profitieren maßgeblich von der Nutzung von CGM. Beispielsweise verfügen CGM-Geräte über Hypo- und Hyperglykämie-Alarme, die sowohl absolute Werte als auch Änderungsraten der Sensorglukose anzeigen (18). Diese Funktion kann vor allem für Menschen, die eine Hypoglykämie nicht bemerken oder bei denen es häufig zu Hypoglykämien kommt, nützlich sein (18). Verglichen mit der SMBG-Methode mit einem herkömmlichen Blutglukosemessgerät, misst ein CGM-Gerät die Sensorglukose automatisch im Abstand von fünf Minuten, was insgesamt 288 Messungen pro Tag entspricht (43). Im Vergleich zur SMBG, ermöglicht die Verwendung eines CGM-Geräts eine exaktere glykämische Kontrolle (45) mit geringerem Aufwand, geringerem Materialverbrauch sowie weniger Schmerzen, welche durch das Anstechen der Fingerkuppe verursacht werden (43). Zusätzlich können rtCGM Geräte mit einer Insulinpumpe gekoppelt werden. Diese Systeme werden als Closed-Loop-Systeme (CLS) bezeichnet (3). Sie ermöglichen Menschen mit T1D, eine automatische Verabreichung von Insulin mit Hilfe hoch entwickelter Technologien (44).

Auch wenn die Vorteile der CGM überwiegen, bringt die Nutzung auch Nachteile mit sich. Eine wesentliche Einschränkung in der Verwendung von CGM-Geräten ist eine Ungenauigkeit, welche durch eine Stoffwechselabhängige Verzögerung von 5 bis 15 Minuten bedingt ist. Diese Verzögerung entsteht durch den Übertritt der Glukose aus dem Blutplasma in das Interstitium (43). Diese Verzögerung ist vor allem dann wesentlich, wenn die Blutglukose raschen Veränderungen unterliegt, wie beispielsweise beim Sport (46). Zudem beeinflussen mehrere Faktoren die Genauigkeit der Sensorglukose. Neben den unterschiedlichen Stoffwechselsituationen im Körper haben die lokale Durchblutung der Haut, die Reaktionszeit des Sensors und die Verarbeitungszeit des Sensorsignals einen wesentlichen Einfluss auf die Ungenauigkeit eines CGM-Gerätes (43). Weitere Einschränkungen der CGM-Technologie sind mögliche Hautreizungen bei Schwangeren und Kindern und Schmerzen durch das Tragen des Sensors (47–49). Ebenso können Schlafstörungen aufgrund von Beschwerden durch die Position des Gerätes auftreten (48). Für viele DM-Patient\*innen ist das Tragen eines Sensors eine psychische Belastung, ausgelöst durch die ständige Sichtbarkeit des Gerätes und der ständigen Informationsüberflutung (48,50).

## **1.6 Sport und Typ 1 Diabetes Mellitus**

Körperliche Betätigung und Sport stellen eine wichtige Komponente in der Therapie von Personen mit T1D dar (2). Die ADA empfiehlt fast täglich körperlich aktiv zu sein, um einen gesunden Lebensstil beizubehalten (2,51). Regelmäßige Bewegung und Sport führen unter anderem zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität, was wiederum in einem geringeren Insulinbedarf resultiert (52). Ebenso bewirkt regelmäßiges Training eine Verbesserung der Endothelfunktion, was insgesamt mit einer geringeren kardiovaskulären Mortalität einhergeht (53).

Bei sportlichem Training wird je nach genutztem Energiegewinnungssystem der Zelle zwischen aeroben und anaeroben Aktivitäten unterschieden (54). Aerobes Training (z.B. Gehen, Radfahren, Joggen und Schwimmen) beinhaltet wiederholte und kontinuierliche Bewegungen großer Muskelgruppen, die hauptsächlich auf aerobe Energieerzeugungssysteme zurückgreifen (54). Positive Effekte des aeroben Trainings sind die Steigerung der Mitochondriendichte in den betroffenen Muskelzellen, die Erhöhung der Insulinsensitivität, die Erhöhung der Compliance und Reaktivität der Blutgefäße und die Steigerung der Lungenfunktion, der Immunfunktion und des Herzzeitvolumens (51,55).

Anaerobes Training beinhaltet meist Widerstandstraining (Krafttraining), welches mit freien Gewichten, Kraftmaschinen, dem eigenen Körpergewicht oder elastischen Widerstandsbändern durchgeführt wird. Diese Form des Trainings beansprucht primär die anaeroben Energiegewinnungssysteme (54). Die Intensität einer Aktivität bestimmt, welcher Energielieferant zur Kraftaufwendung primär genutzt wird. Der muskuläre Glukosemetabolismus ist dabei von zentraler Rolle, da die Glukose über ein breites Spektrum an Aktivitätsintensitäten als Hauptenergielieferant der Muskelzelle genutzt wird (56).

### **1.6.1 Muskulärer Glukosemetabolismus**

Kohlenhydrate und deren Glukose-Bausteine zählen zu den wichtigsten Energielieferanten der Zellen im menschlichen Körper. Unter physiologischen Bedingungen findet sich im Blut eine annähernd konstante Blutglukosekonzentration von 70-100mg/dL. Die Regelung der Blutglukosekonzentration erfolgt durch das Hormon Insulin, welches die Blutglukose senkt, und durch die Hormone Glukagon, Katecholamine und Cortisol, welche die Blutglukose erhöhen (41). Glukose Transporter Proteine (GLUT) ermöglichen die Aufnahme von Glukose in die Zellen. Die Proteine fungieren als Transmitter, da hydrophile Moleküle wie

Glukose die lipophile Lipiddoppelschicht der eukaryotischen Zellmembran nicht selbständig passieren können (57). Insgesamt gibt es 14 verschiedene GLUT-Typen, wovon die häufigsten GLUTs im menschlichen Gewebe GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3 und GLUT-4 sind. GLUT-1 bis GLUT-3 sind insulinunabhängige und GLUT-4 ein insulinabhängiger Glukosetransporter. GLUT-4 trägt dazu bei, dass Glukose insulinvermittelt aus der Blutbahn in die Muskelzelle aufgenommen wird und dort als Energiequelle genutzt werden kann (58). Während körperlicher Belastung wird zunächst die intramuskuläre Glukose, welche in Form von muskulärem Glykogen gespeichert vorliegt, abgebaut (59). Gleichzeitig gelangt über einen verstärkten transmembranen Transport Glukose aus dem Blut in die Muskelzelle. Dies geschieht durch die vermehrte Expression von muskulären GLUT-4 an die Muskelzellmembran. Diese gesteigerte Expression von GLUT-4 wird einerseits durch Insulin und andererseits durch die Kontraktion der Muskelzelle selbst eingeleitet (59,60).

### **1.6.2 Glukosemetabolismus während sportlicher Belastung bei Personen mit T1D**

Bei Menschen ohne T1D sind die Insulinsekretion und der zirkulierende Insulinspiegel sich ständig verändernde und anpassende physiologische Funktionen, mit dem Ziel, die Blutglukosekonzentration im physiologischen Gleichgewicht zu halten (56). Sinkt die Blutglukosekonzentration bei Gesunden in Richtung einer belastungsinduzierten Hypoglykämie, wird die körpereigene Insulinsekretion ausgesetzt und gleichzeitig das Hormon Glukagon ausgeschüttet. Dabei werden Glykogenreserven in der Leber freigegeben und die Blutglukosekonzentration im physiologischen Bereich gehalten (56,61). Zur Vermeidung eines weiteren Abfallens der Blutglukose wird zusätzlich Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol ausgeschüttet, mit dem Ziel, das hepatische Glykogen über die Glykogenolyse in Form von Glukose in den Blutstrom freizusetzen (56).

Bei Personen mit T1D ist diese hormonelle Regulation gestört, was zu schwerwiegenden Hypoglykämien ausgelöst durch sportliche Belastung führen kann (56). Die Ursache ist die fehlende physiologische Reduktion der Insulinsekretion als Reaktion auf die bewegungsinduzierte Hypoglykämie. Bei langjährig Erkrankten gilt eine reduzierte Glukagon Sekretion als Ursache für eine hypoglykämische Entgleisung (56,62).

Je nach Belastungsintensität verändert sich die Blutglukose bei Personen mit T1D unterschiedlich. Bei niedriger und mittlerer Belastungsintensität kommt es durch vermehrte GLUT-4 Expression zu einem Glukoseabfall (60). Der Unterschied zwischen niedriger und

mittlerer Belastung ist, dass bei mittleren Intensitäten dieser Abfall bereits früher initiiert wird (54). Auch kann es nach einer Aktivität mit mittlerer Belastungsintensität durch eine gesteigerte Gluconeogenese zu erhöhten Blutglukosekonzentrationen kommen (54). Bei hoher Belastung ist mit annähernd gleichbleibender oder sogar steigender Blutglukose zu rechnen (54). Dies ist vor allem auf eine gesteigerte hepatische Glykogenolyse, bedingt durch den Anstieg von Katecholaminen, und eine gesteigerte Gluconeogenese zurückzuführen (54,56).

### **1.6.3 Glukosemanagement während sportlicher Belastung bei T1D**

Um während sportlicher Betätigung die Blutglukose im physiologischen Bereich zu halten, gibt es für Personen mit T1D einige Aspekte zu berücksichtigen. Dazu zählen die Art und Dauer der Aktivität, die letzte Basal- bzw. Bolusgabe von Insulin, die letzte Kohlenhydrataufnahme und die zu Beginn der Aktivität gemessene Blutglukose (54).

Wie bereits in *Kapitel 1.6.2* beschrieben, unterscheiden sich die Glukoseverläufe je nach Belastungsintensität. Da sich die Blutglukosekonzentration bei Personen mit T1D sehr individuell gestaltet, sowie vom individuellen Trainingszustand beeinflusst wird, basiert das glykämische Management auf regelmäßigen Blutglukosemessungen, der Anpassung der Basal- und Bolusinsulin-Dosen und der Kohlenhydratzufuhr während und nach dem Sport (51,54).

Nach Empfehlungen der ADA (51) zum glykämischen Management ist bei längerer, überwiegend aerober körperlicher Aktivität in der Regel eine zusätzliche Kohlenhydratzufuhr und/oder eine Insulinreduktion erforderlich, um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Der Zielbereich für die Blutglukose vor dem Training sollte idealerweise zwischen 90 und 250 mg/dL (5,0 und 13,9 mmol/L) liegen. Die erforderliche Kohlenhydratzufuhr variiert je nach Insulinregime, Trainingszeitpunkt sowie Art der Aktivität und hängt von den Ausgangsblutglukosewerten ab (51). Bei Durchführung aerober Aktivitäten mit einer geringen bis mittleren Intensität und einer Dauer von 30-60 Minuten kann die Zufuhr von 10-15 Gramm Kohlenhydraten eine Hypoglykämie verhindern. Hintergrund sind niedrige zirkulierende Insulinspiegel, welche unter Nüchtern- sowie Basalbedingungen bestehen (51,63). Bei geplanten Aktivitäten nach der Verabreichung von Bolusinsulin ist der Zustand einer Hyperinsulinämie zu berücksichtigen. Hierbei können 30-60 Gramm Kohlenhydrate pro Stunde Sport erforderlich sein, um normoglykämische Zustände während der Aktivität beizubehalten (51,64).

Weiters kann neben oder statt der Kohlenhydratzufuhr eine Reduktion der Basal- und/oder Bolusinsulindosis genutzt werden, um trainingsinduzierten Hypoglykämien vorzubeugen (51). Dabei kann die erfolgreiche Dosisreduktion des Insulinspiegels die Notwendigkeit einer Kohlenhydratzufuhr während der Aktivität reduzieren oder sogar eliminieren (51).

Laut der Studie von Yardley et al. (38) zeigt sich, dass Personen mit einer Insulinpumpe gegenüber einer herkömmlichen intensivierten Basis-Bolus-Therapie, ein geringeres Risiko einer trainingsinduzierten Hypoglykämie aufweisen. Dies kann darauf rückgeführt werden, dass durch die Verwendung einer Insulinpumpe eine größere Flexibilität hinsichtlich der Einstellung des Basalinsulins gegeben ist (38).

#### **1.6.4 CGM während sportlicher Belastung bei T1D**

Eine regelmäßige Ausübung von Sport wird wie erläutert für Personen mit T1D von der ADA sowie der European Association for the Studies of Diabetes (EASD) empfohlen (2). Körperliche Aktivität und Belastung ist mit bedeutenden gesundheitlichen und psychischen Vorteilen verbunden (65). Trotz dieser bekannten Vorteile ist die Anzahl der körperlich aktiven Personen mit T1D relativ gering (66). Vor allem das Risiko einer trainingsinduzierten Hypoglykämie sowie der Verlust der glykämischen Kontrolle während der Sportausübung stellen Hindernisse für die Ausübung körperlicher Aktivität dar (67). Das Risiko einer trainingsinduzierten Hypoglykämie bei T1D kann durch die Verwendung von CGM verringert werden. Durch die Bereitstellung von Sensorglukosetrends können CGM-Anwender\*innen Hypoglykämien früher erkennen und entsprechende Maßnahmen setzen (63). Die ADA und die EASD empfehlen in einem gemeinsamen Position Statement zur sicheren Ausübung physischer Aktivität eine Interpretation der Sensorglukose in Zusammenschau mit den vorliegenden Sensorglukosetrends (68). Je nach Sensorglukose und Sensorglukosetrend wird zur Beibehaltung einer adäquaten Blutglukose während körperlicher Aktivität eine therapeutische Empfehlung hinsichtlich Kohlenhydratzufuhr, Insulinkorrektur oder einem Abbruch der physischen Aktivität gegeben. Therapeutische Empfehlungen wie diese helfen Personen mit T1D in der Planung und sicheren Durchführung einer physischen Aktivität (68). Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die Sensorglukose während physischer Aktivität in Personen mit T1D einer gewissen Ungenauigkeit unterliegt, wie dies in einigen Studien bereits gezeigt werden konnte (46,69–73). Die Ergebnisse zeigen eine Ungenauigkeit der Sensorglukose im Vergleich zur Blutglukose bei schnellen Blutglukoseveränderungen während aerober Aktivität (71,73).

Auffällig ist, dass es zwischen dem intravasalen und dem interstitiellen Glukosewert eine Zeitverzögerung gibt, welche die Genauigkeit der Sensorglukose im Vergleich zur Blutglukose beeinflusst (68,74).

Weitere Einflussfaktoren auf die Genauigkeit der Sensorglukose sind physiologische Veränderungen während der körperlichen Aktivität, wie beispielsweise die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit, der Körpertemperatur oder der Körperazidität (74). Zusätzlich können lokale Stoffwechselraten, Sensorpositionen (75), Art der körperlichen Aktivität (46,76), Basisglukosespiegel, Richtung der Glukoseveränderung (77) sowie mögliche Interferenzen mit Medikamenten (78) die Latenzzeit beeinflussen (68,74). Auch die Glukosekonzentration selbst kann die Genauigkeit des Sensorglukose beeinflussen (79,80). Während im Ruhezustand die Verzögerungszeit bei Gesunden in etwa fünf Minuten beträgt (81), kann diese in Situationen mit rasch wechselnden Glukosekonzentrationen auf 12-24 Minuten oder länger ansteigen (68,77,82). Bei Personen mit T1D kann eine besonders lange Verzögerungszeit beobachtet werden (83). Bei der Genauigkeitsbeurteilung verschiedener CGM-Geräte sollte daher die Zeitverzögerung berücksichtigt und nicht als Ungenauigkeit interpretiert werden (68). Studien über die Sensorgenauigkeit zeigen, dass die Differenz der Messwerte üblicherweise anhand der mittleren absoluten relativen Differenz (MARD) ermittelt wird. Die MARD ist definiert als  $([CGM\text{-}Sensor\text{-}Glukose - Referenzblutglukose] / Referenzblutglukose)$ , gemittelt über alle Messwertpaare, ausgedrückt in Prozent. Sie gibt den relativen Wert der absoluten Differenz als prozentualen Fehler an, ohne dabei eine positive oder negative Abweichung der Differenz zu berücksichtigen (84).

Es gibt wenige Studien, die sich mit der MARD während physischer Aktivität in Personen mit T1D beschäftigt haben. Moser et al. (68) diskutieren beispielsweise eine Genauigkeit von CGM- und isCGM-Geräten, ermittelt über den Gesamtmittelwert aller MARDs bei verschiedenen Arten von physischer Aktivität bei Menschen mit T1D, von 13,63% (68). Um Einflussfaktoren wie beispielsweise Belastungsintensität oder Sensorart auf die Genauigkeit von Sensorglukose besser zu verstehen, werden in der vorliegenden Arbeit Studien systematisch zusammengetragen und die MARD anhand einer Metaanalyse mit Subgruppenanalysen genauer beleuchtet. Dies könnte dazu beitragen, dass die Sensorgenauigkeit und damit das glykämische Management mit Hilfe eines CGM für Personen mit T1D während körperlicher Betätigung verbessert werden.

## **2 Material und Methoden**

Diese systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß den geltenden PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic-reviews and Meta-Analyses) durchgeführt (85). Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden sowohl narrativ als auch quantitativ in einer Meta-Analyse mittels Forest-Plot dargestellt.

### **2.1 Suchstrategie**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Recherche in vier Literaturdatenbanken (Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) und Web of Science) durchgeführt. Es wurden Studien, die bis zum 22.2.2021, mit Ausnahme von EMBASE bis zum 23.2.2021, veröffentlicht wurden, berücksichtigt. Dabei wurde nach Studien gesucht, welche jedenfalls die Schlagwörter Typ 1 Diabetes mellitus, CGM, isCGM und Exercise enthielten. Für die Durchführung der Suche wurden die Suchbegriffe und Medical Subject Headings (MeSH), angepasst an die jeweilige Datenbank, allein als auch in Kombination verwendet. Die Suchbegriffe und deren Trefferzahlen wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten und sind im Anhang ersichtlich.

Die Suchreihenfolge setzte sich wie folgt zusammen: 1. Medline/Pubmed, 2. Web of Science, 3. Cochrane CENTRAL, 4. Embase. Auf gefundene Studien wurden die Ergebnisfilter "humans" und "English language" angewandt. Es wurden ausschließlich in Englischer Sprache publizierte Studien in dieser Übersichtsarbeit inkludiert. Zusätzlich wurden Studien, die nicht am Menschen durchgeführt wurden (z.B. in Silico oder an Tieren) in der Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Recherche wurde von zwei voneinander unabhängigen Wissenschaftlern durchgeführt. Bei abweichenden Ergebnissen in einer gegenseitigen Kontrolle wurde im Konsens entschieden. Als dritter Untersucher und Begutachter stand ein externer Wissenschaftler zur Verfügung, der eine Kontrolle und abschließende Validierung durchführte.

### **2.2 Einschlusskriterien und Screening**

In der Übersichtsarbeit und der anschließenden Metaanalyse wurden ausschließlich randomisierte und nicht randomisierte klinische Studien inkludiert, welche Angaben zur MARD zwischen Sensorglukose (CGM oder isCGM) und Referenzblutglukosewerten in Personen mit T1D während physischer Aktivität enthielten. Bereits existierende Reviews und Meta-Analysen wurden nicht inkludiert. Nach Abschluss der Suche wurden die

gefunden Studien in einer Excel-Tabelle mit Angaben zu Titel, Autor, Jahr, und Journal, in dem diese veröffentlicht wurden, festgehalten. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die restlichen Studien stufenweise nach Titel, Abstract, und Volltext auf deren Eignung gescreent. Die so gefundenen Studien wurden in einer Excel-Tabelle mit folgenden Daten festgehalten: Studieninformationen (Titel, Erstautor, Jahr, Studiendesign), Angaben zur Aktivität (Art, Intensität, maximale Sauerstoffkapazität (VO<sub>2</sub>max) während der Aktivität), Studienpopulation (Anzahl der Teilnehmer, Geschlecht, Mittelwert des Alters in Jahren, HbA1c), verwendetes CGM-Gerät (Hersteller, Sensor, Typ) sowie MARD von Sensorglukose zu Blutglukose während physischer Aktivität.

Die MARD von Sensorglukose zu Blutglukose während physischer Aktivität wurde als Hauptzielgröße der Recherche definiert. Angaben zu CGM-Gerät und Aktivität wurden als Nebenzielgrößen definiert und für Subgruppenanalysen im Rahmen der Meta-Analyse berücksichtigt.

### **2.3 Qualitätsüberprüfung**

Die methodische Qualität der Studien wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander anhand des Risk-of-Bias (ROB)-Tools der Cochrane Collaboration in der aktuellen Fassung (86) bewertet. Anhand des Bias werden Verzerrungen beziehungsweise der verfälschende Einfluss von verschiedenen Faktoren auf Studienverlauf und -ergebnis beschrieben. Die Analyse der Studien unterteilte sich in folgende Kategorien: Gesamtbias (overall bias), Bias durch selektive Auswahl von Ergebnissen (selection of the reported result), Bias im Zuge der Messung des Outcomes (measurement of the outcome), Bias durch fehlende Daten (missing outcome data), Bias durch Abweichungen von Studieninterventionen (deviations from the intended interventions) sowie Bias im Rahmen der Randomisierung der Studie.

Die Studien wurden anhand ihres Gesamtbias in folgende Kategorien eingeteilt: „low risk“, „some concerns“ und „high risk“. Studien welche einen Gesamtbias der Kategorie „high risk“ aufzeigten, wurden von der anschließenden Meta-Analyse ausgeschlossen.

## 2.4 Datenerhebung und Analyse

Mit Hilfe einer narrativen und deskriptiven Analyse wurden die Merkmale der Studien, wie zum Beispiel das Jahr der Publikation, die verwendeten Sensoren, die Art der Sensoren sowie Art und Intensität der Aktivität, zusammengefasst.

Für die MARD sowie das Alter der Studienpopulation wurden der Mittelwert (MEAN) und die Standardabweichung (SD) erhoben. Bei Studien, welche keine Angaben zur SD bei einem dieser Werte machten, wurde diese gemäß Hozo et al. 2005 (87) ermittelt und für die weitere Analyse verwendet.

## 2.5 Meta-Analyse

Die Meta-Analyse wurde mittels Restricted Maximum Likelihood und des Random-Effects-Modells durchgeführt. Studien mit mehreren Sensoren oder Trainingsintensitäten wurden mehrfach in die Meta-Analyse miteinbezogen und mit a-f gekennzeichnet. Subgruppenanalysen wurden auf Grundlage der Intensität der Aktivität (mild, moderate, high), der Art des Sensors (Abbott Freestyle Libre 1, Dexcom G4, Dexcom G5, Dexcom G6, Eversense, Medtronic Enlite), des Herstellers (Abbott, Dexcom, Eversense, Medtronic), sowie der Art des CGM-Gerätes (isCGM, CGM, rtCGM) erstellt und als Forest-Plots präsentiert. Für Studien, in denen nur Mediane und Interquartilsbereiche beschrieben waren, wurden geeignete Formeln zur Berechnung von Mittelwert und Varianz angewandt (87), ohne Annahmen über die Verteilung der gegebenen Daten zu machen. Als Test auf Heterogenität wurde der Cochrane's Q-Test verwendet, wonach ein P-Wert  $< 0,1$  eine Heterogenität anzeigt. Als Maß für die Heterogenität der Daten wurden  $\tau^2$ ,  $I^2$  und  $H^2$  angeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Suchergebnisse

Die Suche in den vier Datenbanken wurde im jeweils oben genannten Zeitraum durchgeführt und lieferte insgesamt 2239 Ergebnisse (Medline/Pubmed 128, Cochrane CENTRAL 221, Web of Science 305, Embase 1585). Nach Entfernung von 447 Duplikaten, verblieben 1792 Studien, welche nach Titel, Abstract und Volltext gescreent wurden. Nach der Durchschau der Studien auf Abstracts wurde eine extern gefundene Studie vom dritten Untersucher und Begutachter hinzugefügt.

Insgesamt konnten 21 klinische Studien aus 1792 Artikeln extrahiert werden, die mit den Auswahlkriterien übereinstimmten (69–73,75–77,79,80,83,84,88–96). Die Schritte des Studienselektionsprozesses sind in *Abbildung 1* als Flussdiagramm gemäß geltenden PRISMA-Richtlinien (85) dargestellt.

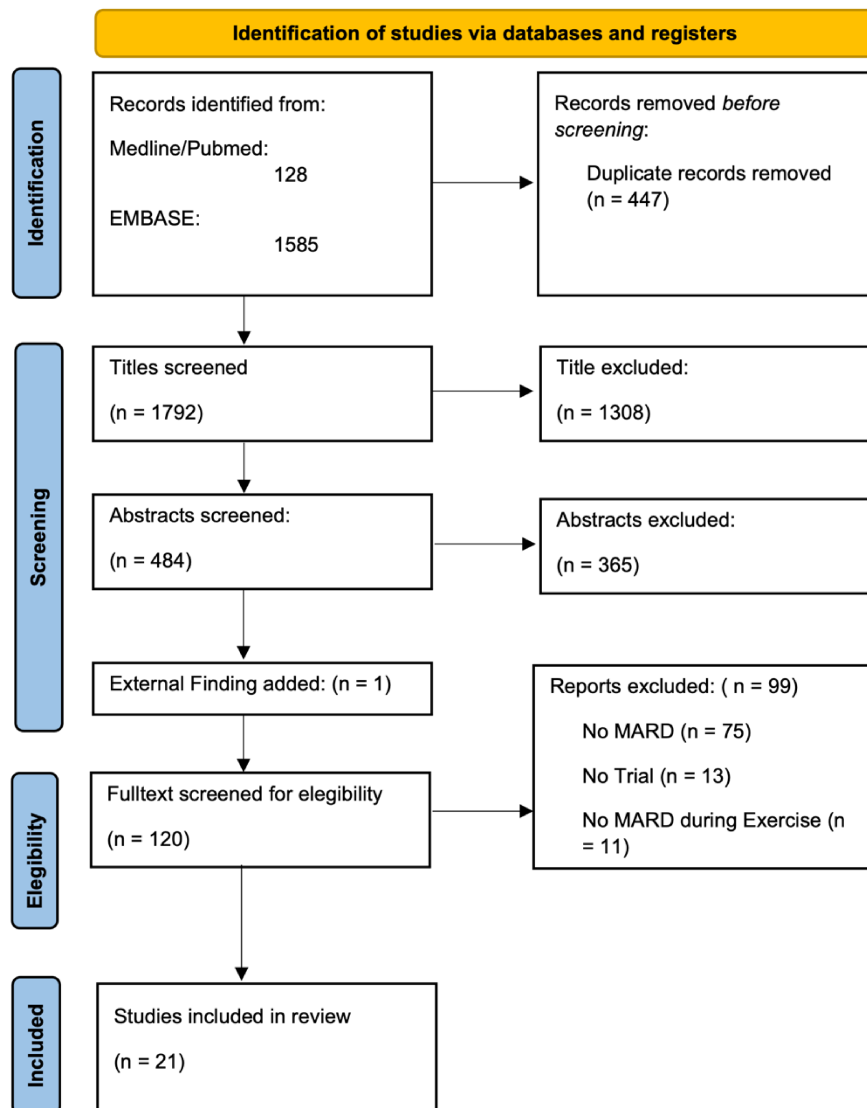


Abbildung 1: PRISMA Flussdiagramm

Die gefundenen Studien wurden zwischen 2015 und 2020 publiziert und umfassten insgesamt 338 Teilnehmer\*innen. Durch Cross-Over Designs und verschiedene Interventionsgruppen in mehreren Studien, wuchs die Zahl der Proband\*innen auf insgesamt 615. Von diesen 21 Studien erschien die erste Studie im Jahr 2015 (92), darauf folgten im Jahr 2016 drei Studien (69,76,95), im Jahr 2017 vier Studien (84,88,93,96) und im Jahr 2018 drei Studien (71,89,91). Die meisten gefundenen Studien erschienen im Jahr 2019 (72,73,75,77,79,83,94). Die zwei jüngsten Studien stammen aus dem Jahr 2020 (70,90).

Gefunden wurden 12 randomisiert kontrollierte Cross-over Studien (Crossover Randomised controlled Trials, cRCT) (69,70,72,75,77,79,83,88,92–95), eine randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trials, RCT) (89) und 8 nicht randomisiert kontrollierte Studien (non Randomized controlled Trials, nRCT) (71,73,76,80,84,90,91,96).

Studiencharakteristika wie Titel, Erstautor, Publikationsjahr, Studiendesign, Studienteilnehmerzahl, Geschlechterverteilung (männlich/weiblich), Alter und HbA1c sind in *Tabelle 2* angeführt.

Es wurden Studien zu folgenden Sensoren gefunden: Freestyle Libre 1 (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), Dexcom G4 (Dexcom Inc., San Diego, CAL, USA), Dexcom G5 (Dexcom Inc., San Diego, CAL, USA), Dexcom G6 (Dexcom Inc., San Diego, CAL, USA), Medtronic Enlite (Medtronic plc., Dublin, IRL) und Eversense CGM (Senseonics Inc., Germantown, MD, USA). Insgesamt befassten sich 5 Studien mit dem Abbott Freestyle Libre 1 Sensor und damit dem einzig untersuchten isCGM Sensor (79,84,90,91,94). Alle anderen Studien befassten sich mit CGM-Sensoren wie etwa 8 Studien mit dem Medtronic Enlite (71,76,80,84,92,93,95,96), 7 Studien mit dem Dexcom G4 (69,72,75,83,84,88,95), 3 Studien mit dem Dexcom G5 (73,77,89), sowie je eine Studie mit dem Dexcom G6 (70), und eine Studie mit dem Eversense Sensor (90).

In insgesamt 19 Studien wurde die MARD unter moderate Intensity (69–73,75–77,79,80,84,88–90,92–96), 2 Studien unter mild Intensity (70,76) und 7 Studien unter high Intensity (70,71,76,83,91,93,95) angegeben. Die Aktivitäten, welche die Proband\*innen absolvieren mussten verteilten sich auf die Studien wie folgt: in 13 Studien mussten Proband\*innen Radfahren (69,71,72,75,76,79,80,83,84,90,91,93,94), in 4 Studien Laufen (73,77,89,92), sowie in 2 Studien ein körperliches Training (95,96) absolvieren. In je einer Studie war die durchgeführte Aktivität Gewichtheben (71) sowie Skifahren (88).

Tabelle 2: Studiencharakteristika der im Rahmen der systematischen Recherche gefundenen Studien

Studie	Erstautor	Jahr	Studiendesign	N	männlich/weiblich	Alter (Jahre)	HbA1c % (SD)
(84)	Aberer F.	2017	nRCT	12	7m/5w	33±11	7,6% (±1,1)
(69)	Bally L.	2016	cRCT	10	10m	26,3±3,5	7,0% (±0,6)
(71)	Biagi L.	2018	nRCT	6	5m/1w	36,7±8,9	7,9% (±0,5)
(88)	Breton M.	2017	cRCT	32	17m/15w	13,2±1,7	8,5% (±1,5)
(89)	Castle J.	2018	RCT	25	9m/16w	34,5±4,7	7,5% (±0,9)
(90)	Fokkert M.	2020	nRCT	23	20m/3w	43 (18-56)	6,9%
(91)	Giani E.	2018	nRCT	17	9m/8w	13,7±3,8	7,4%
(92)	Gomez A.	2015	cRCT	32	17m/15w	30,3±12,6	7,3% (±1,03)
(70)	Guillot F.	2020	cRCT	24	10m/14w	30,5±6,1	8,8% (±1,4)
(93)	Jayawardene D.	2017	cRCT	12	3m/9w	40±13	7,6% (±0,7)
(72)	Larose S.	2019	cRCT	22	-	40±15	7,3% (±1)
(83)	Li A.	2019	cRCT	17	13m/4w	34,9±10.1	7,2% (±0,9)
(76)	Moser O.	2016	nRCT	7	-	24±5,3	7,4% (±0,6)
(80)	Moser O.	2018	nRCT	10	4m/6w	30,5±10,7	7,0% (±0,8)
(94)	Moser O.	2019 (1)	cRCT	19	15m/4w	35±15	7,3% (±1,4)
(79)	Moser O.	2019 (2)	cRCT	10	4w/6m	31,4±9	7,2% (±0,6)
(75)	Steineck I.	2019	cRCT	13	7m/6w	48 (23-66)	7%
(95)	Taleb N.	2016	cRCT	17	9m/8w	13,6	8,0% (±1,0)
(96)	Zaharieva D.	2017	nRCT	12	6m/6w	32±11	7,0% (±0,9)
(77)	Zaharieva D.	2019 (1)	cRCT	17	4m/13w	31±10	6,5% (±0,5)
(73)	Zaharieva D.	2019 (2)	nRCT	1	1m	40	6,5%

Tabelle 3 und 4 zeigen zusammengefasst die 21 gefundenen Studien. Gezeigt werden die verwendeten Sensoren sowie die Art und Intensität der Belastung für welche eine MARD ausgegeben wurde. Dabei sind Subgruppierungen basierend auf der Anwendung unterschiedlicher Sensoren, Aktivitäten oder Belastungsintensitäten in den Studien mit a-f gekennzeichnet. Diese wurden auch auf gleiche Art im Rahmen der Meta-Analyse berücksichtigt.

Tabelle 3: MARD unterschiedlicher Sensoren während verschiedener Aktivitäten in Personen mit T1D

Ref.	Studie	Subgruppe	Hersteller	Sensor	Typ	Sportintensität	Sportart	MARD ( $\pm$ SD) in %
(84)	Aberer 2017	a	Abbot	Abbot Freestyle Libre 1	isCGM	Moderate	Cycling	8,7 ( $\pm$ 5,9)
		b	Dexcom	Dexcom G4	CGM			15,7 ( $\pm$ 14,6)
		c	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM			19,4 ( $\pm$ 13,5)
(69)	Bally 2016	a	Dexcom	Dexcom G4	CGM	Moderate	CONT Cycling	13,6 ( $\pm$ 2,8)
		b					IHE Cycling	13,3 ( $\pm$ 2,2)
(71)	Biagi 2018	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Moderate	Cycling	16,5 ( $\pm$ 4,6)
		b				High	Weightlifting	16,8 ( $\pm$ 4,8)
(88)	Breton 2017		Dexcom	Dexcom G4	CGM	Moderate	Skiing	18,9 ( $\pm$ 8,2)
(89)	Castle 2018		Dexcom	Dexcom G5	CGM	Moderate	Running	10,5
(90)	Fokkert 2020	a	Abbot	Abbot Freestyle Libre 1	isCGM	Moderate	Cycling	20 ( $\pm$ 7,0)
		b	Eversense	Eversense	CGM			17 ( $\pm$ 6,0)
(91)	Giani 2018		Abbot	Abbot Freestyle Libre 1	isCGM	High	Cycling	15,4 ( $\pm$ 14,5)
(92)	Gomez 2015	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Moderate	Running	18,3 ( $\pm$ 7,2)
		b						17,4 ( $\pm$ 9,1)
(70)	Guillot 2020	a	Dexcom	Dexcom G6	CGM	Mild	Workout	13,3 ( $\pm$ 2,8)
		b				Moderate		12,4 ( $\pm$ 2,1)
		c				High		13 ( $\pm$ 2,1)
(93)	Jayawardene 2017	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	High	Cycling	10,5 ( $\pm$ 1,5)
		b				Moderate		9,9 ( $\pm$ 1,6)
(72)	Larose 2019		Dexcom	Dexcom G4	CGM	Moderate	Cycling	16,8 ( $\pm$ 4,6)
(83)	Li 2019		Dexcom	Dexcom G4	CGM	High	Cycling	17,8 ( $\pm$ 10,6)

Tabelle 4: *MARD unterschiedlicher Sensoren während verschiedener Aktivitäten in Personen mit T1D*

Ref.	Studie	Subgruppe	Hersteller	Sensor	Typ	Sportintensität	Sportart	MARD ( $\pm$ SD) in %
(76)	Moser 2016	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Mild	CONT Cycling	19,8 ( $\pm$ 14,5)
		b				Moderate		12,8 ( $\pm$ 8,2)
		c				High		23,7 ( $\pm$ 10,8)
		d				Mild	HIIE Cycling	16,9 ( $\pm$ 9,1)
		e				Moderate		26,5 ( $\pm$ 17,6)
		f				High		15,5 ( $\pm$ 10,8)
(80)	Moser 2018	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Moderate	Cycling	27 ( $\pm$ 28,1)
		b						16,4 ( $\pm$ 15,1)
(94)	Moser 2019 (1)		Abbot	Abbot Freestyle Libre 1	isCGM	Moderate	Cycling	29,8 ( $\pm$ 6,4)
(79)	Moser 2019 (2)		Abbot	Abbot Freestyle Libre 1	isCGM	Moderate	Cycling	22 ( $\pm$ 4,6)
(75)	Steineck 2019	a	Dexcom	Dexcom G4	CGM	Moderate	Cycling	16,5 ( $\pm$ 14,5)
		b						15,2 ( $\pm$ 14,3)
(95)	Taleb 2016	a	Dexcom	Dexcom G4	CGM	Moderate	CONT Training	18,5 ( $\pm$ 15,7)
		b				High	INT Training	17,7 ( $\pm$ 15,3)
		c	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Moderate	CONT Training	19,9 ( $\pm$ 16,3)
		d				High	INT Training	12,7 ( $\pm$ 7,0)
(96)	Zaharieva 2017	a	Medtronic	Medtronic Enlite	CGM	Moderate	CONT Training	12 ( $\pm$ 0,1)
		b					INT Training	6,96 ( $\pm$ 0,1)
(77)	Zaharieva 2019		Dexcom	Dexcom G5	CGM	Moderate	Running	12,9 ( $\pm$ 4,9)
(73)	Zaharieva 2019 (1)	a	Dexcom	Dexcom G5	CGM	Moderate	Running	31 ( $\pm$ 21,0)
		b	Abbot	AbbotFreestyle Libre 1	isCGM			44 ( $\pm$ 24,0)

### 3.2 Risk-of-Bias Analyse

Die Untersuchung der gefundenen Studien hinsichtlich ihrer Qualität und ihres Risk-of-Bias (ROB) ergab 21 Studien die nach dem „Intention-to-treat“ Prinzip (ITT) untersucht wurden. Von den untersuchten Studien wiesen 64,5 % ein „low“ ROB auf. Weitere 35,2 % wurden mit „some concerns“ eingeordnet. Eine Studie wies einen „high“ ROB auf. Bei dieser Studie (73) handelt es sich um eine Fallstudie. Diese wurde auf Grundlage dieser Tatsache sowie des Ergebnisses der ROB-Analyse aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Im Anhang befindet sich die ROB-Tabelle mit Beurteilung je Kategorie. In *Abbildung 2* wird das Ergebnis der durchgeführten ROB-Untersuchung nach dem „intention-to-treat“-Protokoll grafisch dargestellt.

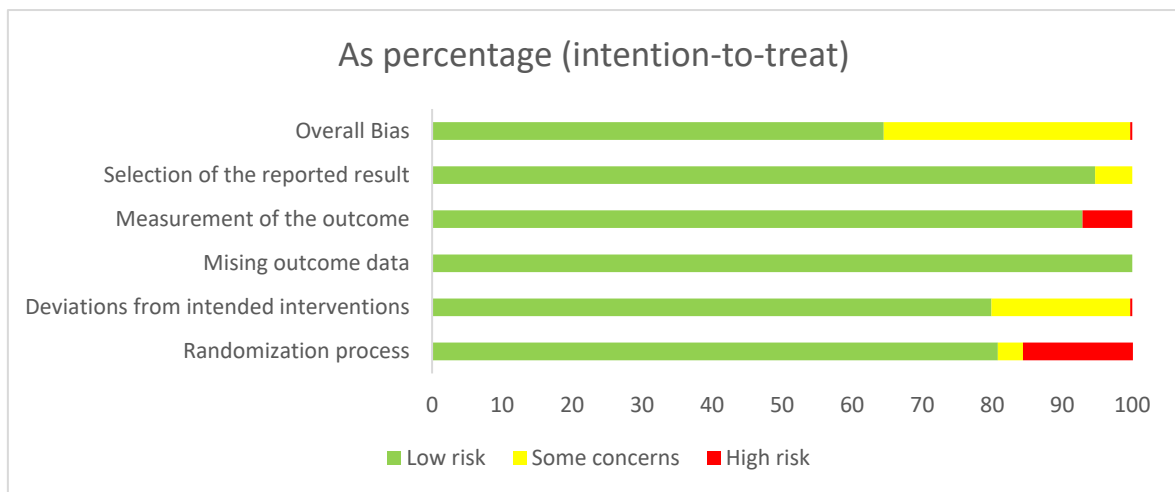


Abbildung 2: Risk-of-Bias Analyse nach dem "intention-to-treat" Protokoll

### 3.3 Meta-Analyse

In die Meta-Analyse konnten 20 von den 21 gefundenen Studien eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden als die Mean Absolute Relative Difference (MARD) in Prozent jeweils mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) zwischen Sensorglukose und Blutglukose während physischer Aktivität in Personen mit T1D angegeben. Aufgrund von Crossover-Designs und Daten für mehrere Interventions- oder Vergleichsgruppen wurden 12 Studien (69–71,75,76,80,84,90,92,93,95,96) mehrfach in die Metaanalyse eingeschlossen (a-f). Dies führte zu insgesamt 40 in die Meta-Analyse eingeschlossene Substudien. Die Gewichtung der einzelnen Effektgrößen (Weight (%)) erfolgte anhand der Probandenzahl der jeweiligen Studie bzw. Substudie. Insgesamt betrug die MARD, wie in *Abbildung 3* veranschaulicht, gemessen zwischen Sensorglukose und Blutglukose während physischer Aktivität in Personen mit T1D 13,30% ((95% KI 11,53%-15,07%);  $\tau^2 = 7.94$ ,  $I^2 = 95.90\%$ ,  $H^2 = 24.3$ ,  $p = 0,00$ ).

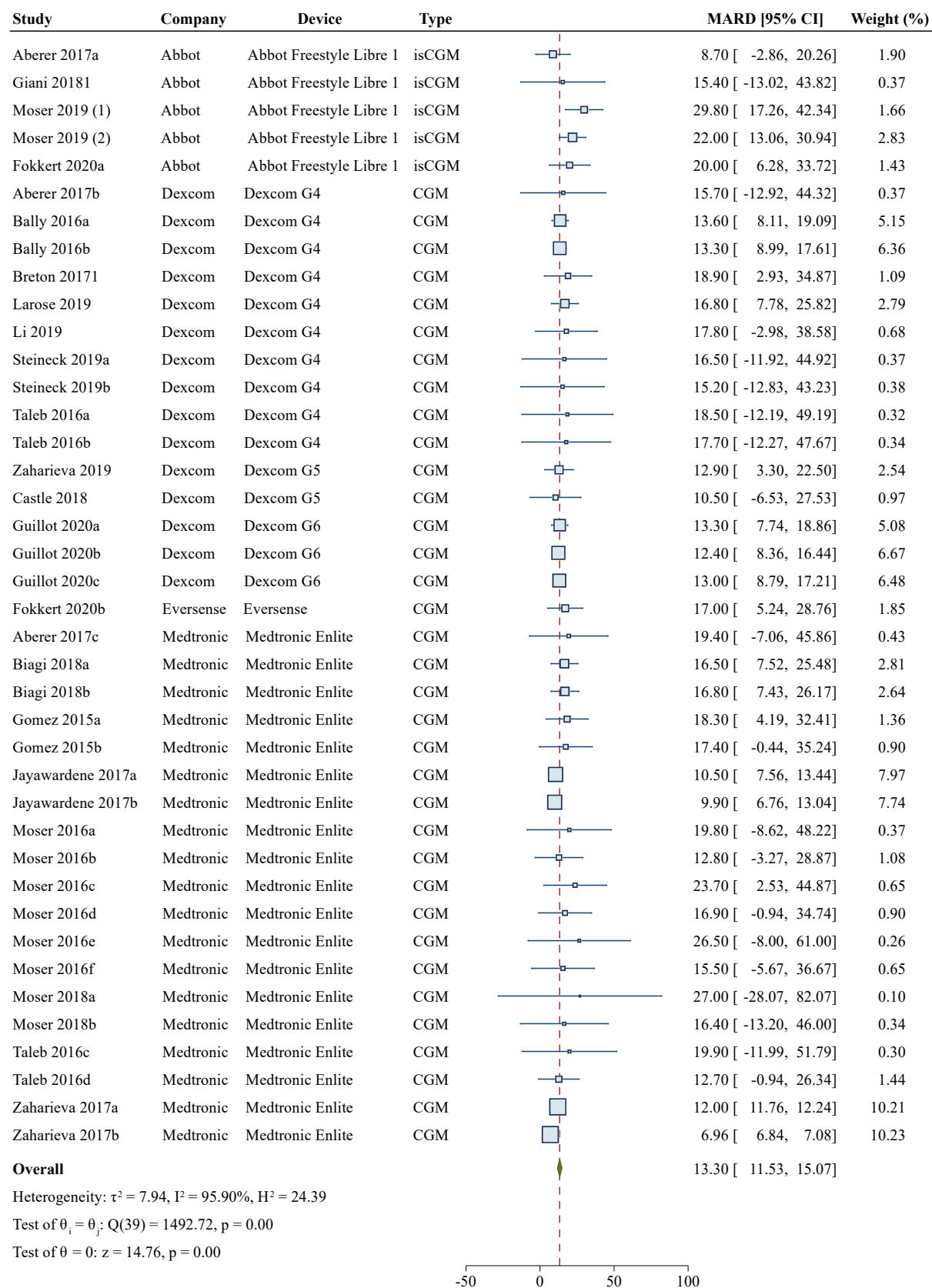


Abbildung 3 Meta-Analyse; MARD-Gesamt; Übersicht Forest-Plot

### 3.4 Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalyse bezogen auf die MARD je nach Belastungsintensität hat, wie in *Abbildung 4* dargestellt, gezeigt, dass unter hoher Belastungsintensität (High) die MARD mit 12,26 % ((95% KI 9,70%-14,82%);  $\tau^2 = 0,99$ , I<sup>2</sup> = 5,11%, H<sub>2</sub> = 1,05, p = 0,86) am geringsten ist, gefolgt von einer MARD von 13,64 % ((95% KI 11,34%-15,95%);  $\tau^2 = 11,35$ , I<sup>2</sup> = 97,94%, H<sub>2</sub> = 48,65, p = 0,00) unter mittlerer Belastungsintensität (Moderat). Die größte MARD von 13,83 % ((95% KI 8,61%-19,04%);  $\tau^2 = 0,00$ , I<sup>2</sup> = 0,00%, H<sub>2</sub> = 1,00, p = 0,85) zeigte sich unter niedriger Belastungsintensität (Mild).

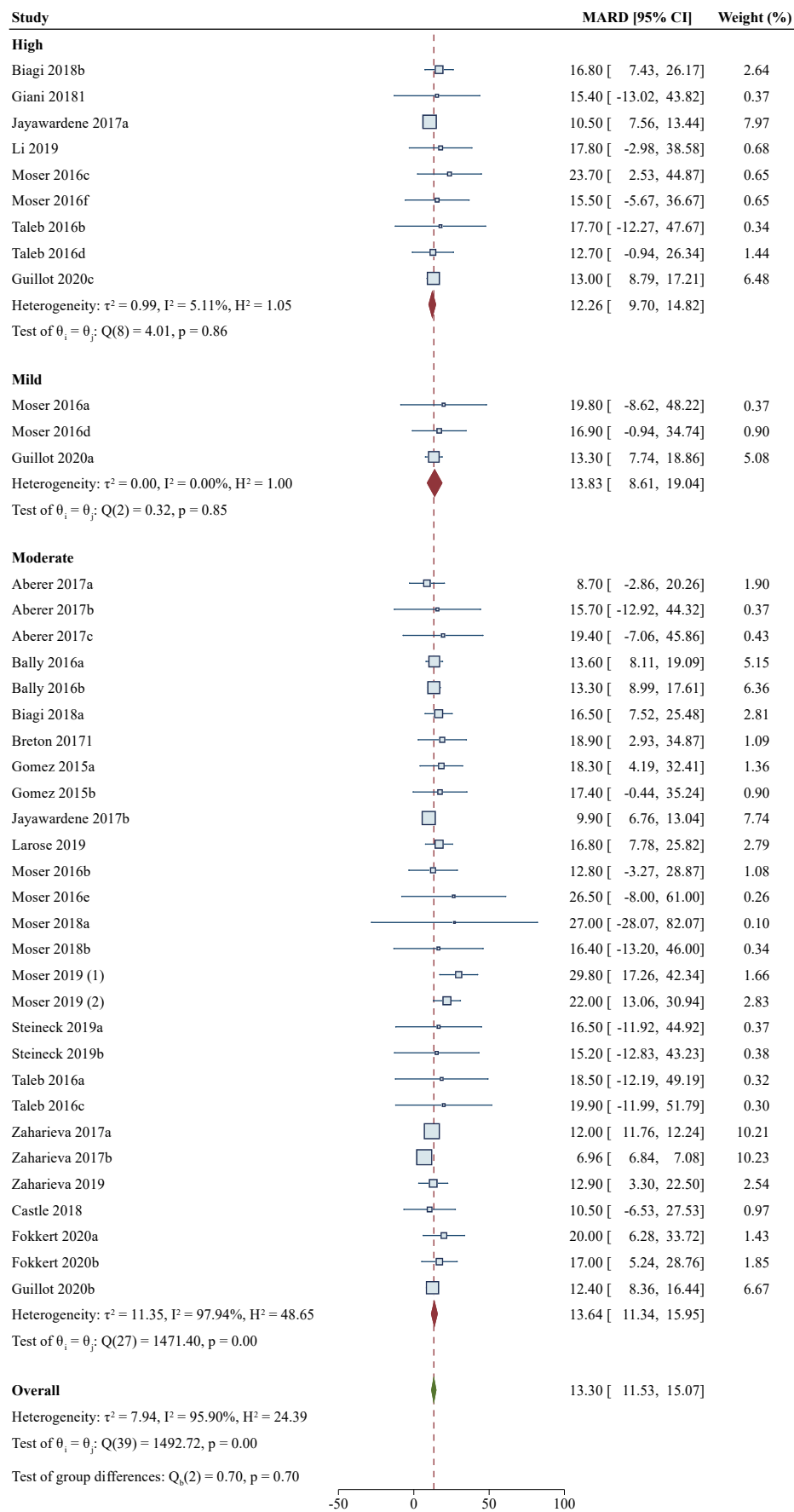


Abbildung 4: MARD nach Belastungsintensität

*Abbildung 5* zeigt die Subgruppenanalyse bezogen auf die MARD je Sensor unter Belastung. Dabei zeigte der Abbot Freestyle Libre 1 eine MARD von 19,76 % ((95% KI 12,09%-27,42%);  $\tau^2 = 30,72$ ,  $I^2 = 41,77\%$ ,  $H^2 = 1,72$ ,  $p = 0,18$ ), der Dexcom G4 eine MARD von 14,24 % ((95% KI 11,25%-17,24%);  $\tau^2 = 0,00$ ,  $I^2 = 0,00\%$ ,  $H^2 = 1,00$ ,  $p = 1,00$ ), der Dexcom G5 eine MARD von 12,32 % ((95% KI 3,96%-120,69%);  $\tau^2 = 0,00$ ,  $I^2 = 0,00\%$ ,  $H^2 = 1,00$ ,  $p = 0,81$ ), der Eversense eine MARD von 17,00 % ((95% KI 5,24%-28,76%);  $\tau^2 = 0,00$ ) und der Medtronic Enlite eine MARD von 11,74 % ((95% KI 9,30%-14,17%);  $\tau^2 = 7,44$ ,  $I^2 = 97,90\%$ ,  $H^2 = 47,68$ ,  $p = 0,00$ ).

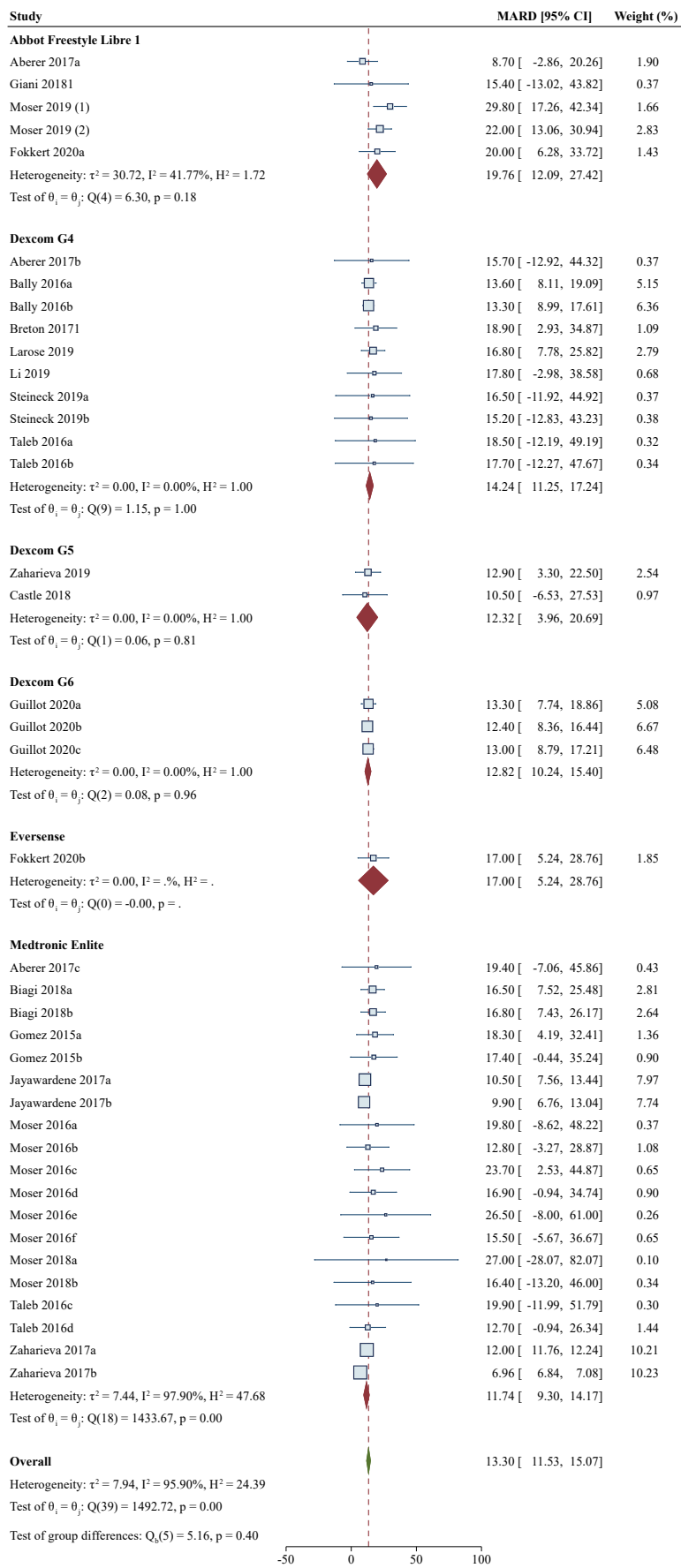


Abbildung 5: MARD nach Sensor

*Abbildung 6* zeigt die MARD unter Belastung je CGM-Hersteller. Der Sensor von Abbot zeigte dabei eine MARD von 19,76 % ((95% KI 12,09%-27,42%);  $\tau^2 = 30,72$ ,  $I^2 = 41,77\%$ ,  $H^2 = 1,72$ ,  $p = 0,18$ ). Die Sensoren von Dexcom zeigten eine gepoolte MARD von 13,27 % ((95% KI 11,47%-15,27%);  $\tau^2 = 0,00$ ,  $I^2 = 0,00\%$ ,  $H^2 = 1,00$ ,  $p = 1,00$ ). Der Eversense Sensor zeigte eine MARD von 17,00 % ((95% KI 5,24%-28,76%);  $\tau^2 = 0,00$ ). Der Sensor von Medtronic zeigte im Rahmen der Subgruppenanalyse eine MARD von 11,74 % ((95% KI 9,30%-14,17%);  $\tau^2 = 7,44$ ,  $I^2 = 97,90\%$ ,  $H^2 = 47,68$ ,  $p = 0,00$ ).

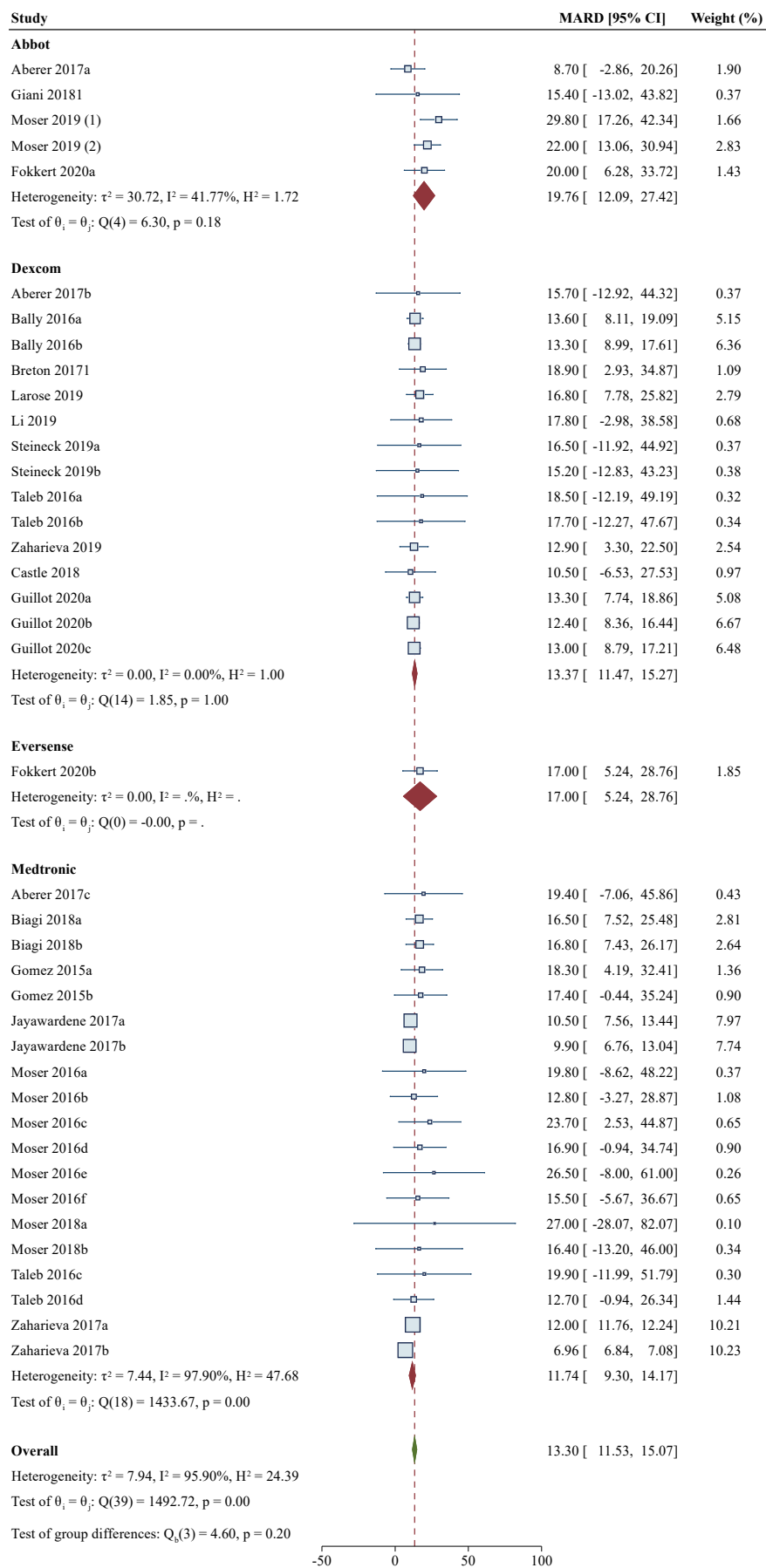
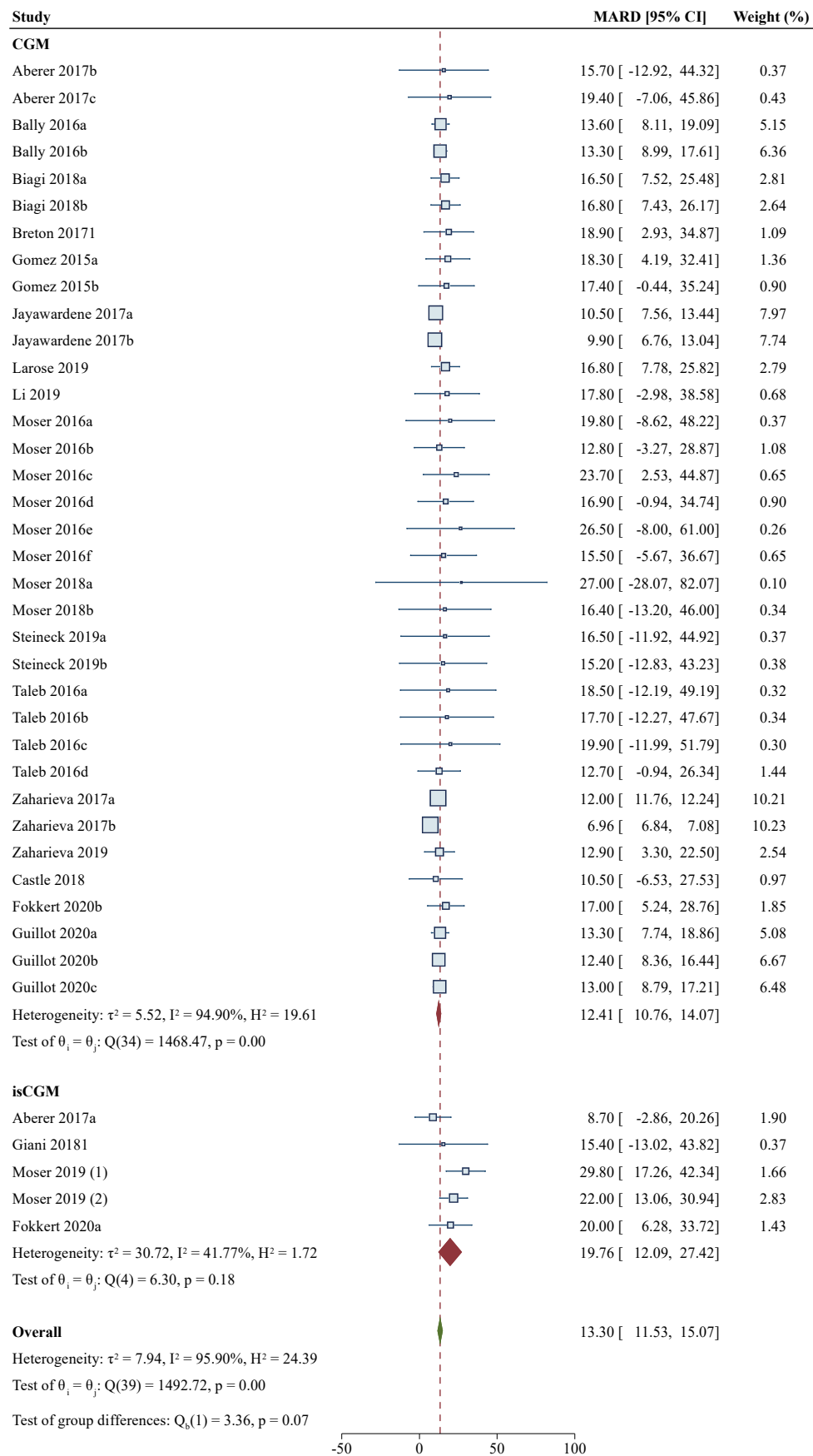


Abbildung 6: MARD nach CGM-Hersteller

*Abbildung 7* zeigt die MARD unter Belastung nach Sensor Typ. CGM-Sensoren zeigen eine MARD von 12,41 % ((95% KI 10,76%-14,07%);  $\tau^2 = 5,52$ , I2 = 94,90%, H2 = 19,61, p = 0,00) und isCGM-Sensoren eine MARD von 19,76 % ((95% KI 12,09%-27,42%);  $\tau^2 = 30,72$ , I2 = 41,77%, H2 = 1,72, p = 0,18).



Random-effects REML model  
Sorted by: Type

Abbildung 7: MARD nach Sensor-Typ

## 4 Diskussion

### 4.1 Hauptergebnisse

Regelmäßige körperliche Aktivität trägt in Personen mit T1D zu einem gesünderen Leben bei und hat nachweislich positive Auswirkung auf diabetesbedingte Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Menschen mit T1D (97). Intraindividuelle Eigenheiten des Glukosestoffwechsels während körperlicher Aktivität, die Schwierigkeit die Nahrungs- und Insulinzufuhr vor, während und nach der körperlichen Aktivität adäquat auszugleichen und die Angst vor schweren Hypoglykämien sind die Hauptgründe, die Menschen mit T1D davon abhalten, langfristig regelmäßig körperlich aktiv zu sein (67). Moderne Geräte wie CGM- und isCGM-Systeme können, als wirksame Instrumente zum Glukosemanagement eingesetzt werden, um Hypoglykämien bei längerer körperlicher Anstrengung vorzubeugen oder rechtzeitig zu behandeln (68). Jedoch unterliegen die CGM-Messungen einer gewissen Ungenauigkeit und Verzögerungszeit wie hier in dieser Arbeit präsentiert wurde.

Die Genauigkeit der CGM-Messungen, welche in der Literatur über die MARD zwischen Sensorglukose und Referenzblutglukose definiert wird, wurde im Rahmen dieser Arbeit mit einer MARD von 13,3 % (95% KI 11,53%-15,07%) bestimmt.

Dieses Ergebnis hat wichtige Implikationen für das Glukosemonitoring für Personen mit T1D. Während physischer Aktivität sollten Personen mit T1D berücksichtigen, dass die alleinige Nutzung eines CGM- oder isCGM-Systems zum Glukosemonitoring auf Grund der möglichen Ungenauigkeit nicht ausreichend sein kann. Liegt die Sensorglukose während physischer Aktivität außerhalb des gewünschten Bereichs von 90-180 mg/dl kann es notwendig sein eine bestätigende SMBG durchzuführen (68). Um dennoch sicherzustellen, dass während der physischen Aktivität eine Dysglykämie frühzeitig erkannt wird, sollten wenn möglich alle 15-30 Minuten eine Messung oder ein Scan des CGM- oder isCGM-System durchgeführt werden, um eine frühzeitige und angemessene Behandlung gegen Hypo- oder Hyperglykämie einleiten zu können (68). Mit CGM könnten auch Warnmeldungen über die Geschwindigkeit der Glukoseveränderung aktiviert werden, die dem Benutzer wertvolle Informationen über dessen Glukoseverlauf liefern (68). Die Verzögerung der Sensorglukose gegenüber der Blutglukose ist ebenfalls je nach CGM-Modell und Intensität der physischen Aktivität zu berücksichtigen. So gilt beispielsweise für den Dexcom G6 während moderater Intensität eine Verzögerungszeit von etwa 12 Minuten (77). Um dieser Verzögerung zuvorzukommen und einer Dysglykämie frühzeitig vorzubeugen, gibt es Empfehlungen, die anhand einer gemeinsamen Interpretation von

Sensorglukose und Sensorglukosetrend ein entsprechendes Handeln ausweisen (98). Demnach wird je nach Konstellation von Trend und Sensorglukose entweder eine Kohlenhydrataufnahme oder ein Abbruch der Aktivität wie beispielsweise bei niedrigen Sensorglukosewerten mit absteigendem Sensorglukosetrend, oder aber eine Korrektur mittels Bolusinsulin wie beispielsweise bei hohen Sensorglukosewerten mit steigendem Sensorglukosetrend, empfohlen (68,98).

## **4.2 Einflussfaktoren auf MARD von CGM**

In Rahmen der Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass die MARD von CGM-Geräten während sportlicher Belastung einigen Einflussfaktoren unterliegt. So wird die MARD des CGM-Gerätes und die damit einhergehende Ungenauigkeit in der Bestimmung der Blutglukose sowohl von der Intensität der Belastung als auch der Art des verwendeten Sensors beeinflusst. Die gefundenen und analysierten Daten zeigen, dass die Ungenauigkeit vor allem unter milden Belastungsintensitäten größer ist. Mit einer MARD von 13,83 % (95% KI 8,61%-19,04%) liegt diese sogar über der gepoolten MARD aller gefundenen Studien. Dies liegt womöglich daran, dass bei milden Belastungsintensitäten die Blutglukose einem hohen Konzentrationsabfall unterliegt, da hierbei überwiegend die GLUT-4 im Muskelgewebe aktiviert werden und zu einer raschen Glukoseaufnahme in die Muskelzellen führen (60). Gleichzeitig ist die Belastungsintensität so gering, dass nur wenige Katecholamine ausgeschüttet werden, welche als gegenregulatorische Maßnahme nur zu einer geringen bis ausbleibenden Freisetzung von hepatischer Glukose führen (60). Diese beiden Mechanismen führen gemeinsam zu einem hohen Abfall der Blutglukose und damit zu einer raschen Änderung der Blutglukosekonzentration, welche sich negativ auf die MARD niederschlägt. Die geringste MARD nach Belastungsintensität zeigte sich bei hohen Belastungsintensitäten mit 12,26 % (95% KI 9,70%-14,82%). Diese Aussage wird über die physiologischen Glukoseveränderungen, wie in Moser et al. (74) beschrieben, bekräftigt. So ist davon auszugehen, dass unter niedrigen Belastungsintensitäten die Abweichung der CGM-Messungen teilweise durch die relative Verzögerung bedingt ist, welche durch den Übertritt von Glukose aus dem Blut ins Interstitium entsteht. Diese Verzögerung wird vor allem im aeroben Leistungsbereich beobachtet. Dieses Wissen impliziert den Bedarf eines sorgfältigen Glukosemonitorings unter Berücksichtigung der jeweiligen Belastungsintensität für Personen mit T1D. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die große Heterogenität der Belastungsintensitäten der einzelnen Studien eine Gruppierung und Einteilung, wie sie im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, schwer möglich macht.

Ebenso konnten je nach Sensor Unterschiede hinsichtlich der MARD gefunden werden. So zeigte der Medtronic Enlite die geringste MARD mit 11,74 % (95% KI 9,30%-14,17%). Basierend auf diesem Ergebnis gilt der Medtronic Enlite Sensor als der genaueste unter allen untersuchten Sensoren. Jedoch gilt zu berücksichtigen, dass die Stichprobengröße bei diesem Sensor die größte war und so die statistische Varianz deutlich kleiner ist als bei den anderen Sensoren. Das Ergebnis dieser Arbeit steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Aberer et al. in welcher der Medtronic Enlite als einer von drei untersuchten Sensoren die größte MARD während körperlicher Belastung aufwies (84). Weiters ist das Ergebnis für den Eversense Sensor mit einer MARD von 17,00 % (95% KI 5,24%-28,76%) als sehr kritisch zu betrachten, da lediglich eine Studie (90) die diesen Sensor untersuchte gefunden wurde und in die Meta-Analyse eingeschlossen wurde. Eine neue Studie zum Eversense Sensor zeigt, dass dieser entgegen den Ergebnissen von Fokkert et al. eine niedrigere MARD zu Blutglukosewerten aufweist (99). Dieser Vergleich ist aber nur bedingt zulässig, da die Studie von Garg et al. keine klar definierte MARD zwischen Sensorglukose und Blutglukose während Sport angibt, sondern lediglich eine Gesamt-MARD angibt, welche über den gesamten Studienzeitraum ermittelt wurde (99).

Als klar bessere Geräte zum Glukosemonitoring für Personen mit T1D während physischer Aktivität setzen sich CGM-Geräte, mit einer MARD von 12,41 % (95% KI 10,76%-14,07%), gegenüber isCGM-Geräten, mit einer MARD von 19,76 % (95% KI 12,09%-27,42%) durch. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Fallstudie von Zaharieva et al., welche dem CGM-Gerät eine höhere Genauigkeit als dem isCGM nachweisen konnten (73). Dies beruht möglicherweise auf der Tatsache, dass CGM-Geräte im Gegensatz zu isCGM-Geräten, ständig und kontinuierlich die interstitielle Glukosekonzentration messen und somit davon auszugehen ist, dass hier in den eingeschlossenen Studien die Varianz aufgrund einer größeren Datenmenge geringer sein könnte. Hierbei ist allerdings auch wieder zu berücksichtigen, dass Daten zu isCGM Geräten, wie in den Ergebnissen präsentiert in nur 5 Substudien berücksichtigt und untersucht wurden, während Daten zu CGM-Geräten aus insgesamt 35 Substudien berücksichtigt wurden.

### **4.3 Limitationen der Arbeit**

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte systematische Suche nach entsprechenden Studien wurde bereits über zwei Jahre vor dem Zeitpunkt des Fertigstellens dieser Arbeit durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass in der Zeit seit der Literatursuche und der

Veröffentlichung dieser Arbeit bereits weitere Studien mit Angaben zur MARD während sportlicher Aktivität in Personen mit T1D erschienen sind. Diese mögen einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die oben präsentierten gepoolten Ergebnisse sowie Subgruppenanalysen haben. Des Weiteren könnte die große Heterogenität hinsichtlich der Einteilung der Belastungsintensitäten einen möglichen Einfluss auf Aussagen haben, welche im Rahmen dieser Arbeit getroffen wurden.

Einige eingeschlossene Studien weisen einen Risk-of-Bias bei der Randomisierung auf, was durch die Studiendurchführung begründet ist und seinen Ursprung in der fehlenden möglichen Maskierung der Teilnehmer hinsichtlich ihrer zugewiesenen Interventionsgruppe hat. Da es nicht möglich wäre, die Teilnehmer vor der ihnen zugewiesenen Interventionsgruppe (Sportintensität, Sensor) zu maskieren, handelt es sich um ein unvermeidbares Verzerrungsrisiko, das die Ergebnisse allerdings wahrscheinlich kaum beeinflusst. In der Interpretation des „overall-Bias“ im Rahmen der ROB-Analyse gilt es zu berücksichtigen, dass Studien, welche als nicht randomisiert kontrollierte Studien deklariert wurden, auf Grund der nicht vorliegenden Randomisierung als Studien mit bereits „some concerns“ beurteilt wurden.

#### **4.4 Ausblick und klinische Anwendung**

Neue Kenntnisse über die Einschränkungen von CGM während Sport und deren Behebung, wie z.B. durch Weiterentwicklungen in der Technologie, könnten in Zukunft zu einem bedenkenlosen Anwenden von solchen Geräten zum Glukosemonitoring für Personen mit T1D führen. Auch der Umgang und die Interpretation von CGM-Messungen und deren Glukose-Trendanzeigen müssen geübt werden, um Personen mit T1D die beste glykämische Kontrolle während der Sportausübung mittels CGM zu ermöglichen. In einem Position Statement (68) welches gemeinsam von der European Association for the Studies of Diabetes (EASD) und der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) veröffentlicht wurde, geben die Autor\*innen erste Empfehlungen zur Verwendung von CGM-Geräten und isCGM-Geräten während sportlicher Belastung für Personen mit T1D aus. Eben solche Empfehlungen sollten in Zukunft weiter genauer beleuchtet und untersucht werden, um die Nutzung von CGM während Sport in Personen mit T1D möglichst sicher zu ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 May 20];183:109119. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822721004782>
2. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. 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). *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Mar 3];44(11):2589–625. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/44/11/2589/138492/The-Management-of-Type-1-Diabetes-in-Adults-A>
3. Sherwood JS, Russell SJ, Putman MS. New and Emerging Technologies in Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Feb 24];49(4):667–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852920300608>
4. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2016 Apr 6 [cited 2022 Feb 27];128(S2):37–40. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-015-0931-3>
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Mar 1];45(Supplement\_1):S17–38. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement\\_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)
6. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage. 2018 [cited 2022 Feb 27]; Available from: [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-013.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/057-013.html)
7. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
8. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 7];10(10):741–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858722002182>
9. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jun 14];162:108086. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882272030139X>
10. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet* [Internet]. 2014 Jan;383(9911):69–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613605917>
11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jun 20];38(10):1964–74. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/10/1964/37704/Staging-Presymptomatic-Type-1-Diabetes-A>

12. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2012 Nov 1;2(11):a007641–a007641. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a007641>
13. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jun 20];66(2):241–55. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/2/241/35290/Differentiation-of-Diabetes-by-Pathophysiology>
14. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet* [Internet]. 2001 Jul 21 [cited 2022 Mar 3];358(9277):221–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601054150>
15. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J ichiro, Matsuzawa Y. A Novel Subtype of Type 1 Diabetes Mellitus Characterized by a Rapid Onset and an Absence of Diabetes-Related Antibodies. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2000 Feb 3 [cited 2023 Jun 20];342(5):301–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200002033420501>
16. Wherrett DK, Ho J, Huot C, Legault L, Nakhla M, Rosolowsky E. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Mar 1];42:S234–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S149926711730847X>
17. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 May 25];133(4):e938–45. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/133/4/e938/32760/Trends-in-the-Prevalence-of-Ketoacidosis-at>
18. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2022 Feb 18];37(7):2034–54. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/37/7/2034/37744/Type-1-Diabetes-Through-the-Life-Span-A-Position>
19. Muñoz C, Floreen A, Garey C, Karlya T, Jelley D, Alonso GT, et al. Misdiagnosis and Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: Patient and Caregiver Perspectives. *Clinical Diabetes* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jun 20];37(3):276–81. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/37/3/276/32815/Misdiagnosis-and-Diabetic-Ketoacidosis-at>
20. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jun 20];6(2):122–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717303625>
21. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open* [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2023 Jun 20];5(11):e009088. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-009088>

22. Bingley PJ. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Jun 20];95(1):25–33. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1365>
23. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Nov 18 [cited 2022 Mar 3];15(11):635–50. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0254-y>
24. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2023 Jun 1];57(4):1084–92. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/57/4/1084/13608/HLA-DR-DQ-Haplotypes-and-Genotypes-and-Type-1>
25. Howson JMM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, ADBW-END Study Group, Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 May 25];60(10):2645–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873553>
26. Eringsmark Regnéll S, Lernmark Å. The environment and the origins of islet autoimmunity and Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Mar 2];30(2):155–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.12099>
27. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA* [Internet]. 2013 Jun 19 [cited 2023 Jun 20];309(23):2473. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.6285>
28. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, Lernmark A, Ziegler AG, Hagopian WA, et al. Predictors of Progression From the Appearance of Islet Autoantibodies to Early Childhood Diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Mar 2];38(5):808–13. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/5/808/37395/Predictors-of-Progression-From-the-Appearance-of>
29. Krogvold L, Wiberg A, Edwin B, Buanes T, Jahnsen FL, Hanssen KF, et al. Insulinitis and characterisation of infiltrating T cells in surgical pancreatic tail resections from patients at onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Mar 24 [cited 2023 Jun 1];59(3):492–501. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-015-3820-4>
30. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2023 Jun 1];63(10):1966–73. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-020-05203-7>
31. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie* [Internet]. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021 [cited 2022 Feb 27]. 398–412 p. Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b0000000462>
32. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Mar 4];41(5):733–55. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/5/733/5836295>
33. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013 Oct

- 28;12(1):156. Available from:  
<http://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-12-156>
34. Lechleitner M, Kaser S, Hoppichler F, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, et al. Diagnostik und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2023 Jan 20 [cited 2023 May 29];135(S1):98–105. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00508-023-02182-8>
  35. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jun 21];46(Supplement\_1):S140–57. Available from: [https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S140/148057/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment)
  36. Davis S, Lamos E, Younk L. Concentrated insulins: the new basal insulins. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2023 Jun 21];12:389. Available from: <https://www.dovepress.com/concentrated-insulins-the-new-basal-insulins-peer-reviewed-article-TCRM>
  37. Crofford OB, Genuth S, Baker L. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* [Internet]. 1987 Jan 1 [cited 2023 Jul 19];10(1):1–19. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/diacare.10.1.1>
  38. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin Pump Therapy Is Associated with Less Post-Exercise Hyperglycemia than Multiple Daily Injections: An Observational Study of Physically Active Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2023 Jun 12];15(1):84–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2012.0168>
  39. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* [Internet]. 2015 Jun 22 [cited 2023 Jun 12];350(jun22 1):h3234–h3234. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h3234>
  40. Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Treat Endocrinol* [Internet]. 2004 Aug 30 [cited 2022 Feb 18];3(2):91–103. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00024677-200403020-00004>
  41. Mann WA, Usadel KH, Wahl P. *Innere Medizin* [Internet]. 4th ed. Reihe D, editor. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [cited 2022 Feb 27]. Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-005-145255>
  42. Hero C, Rawshani A, Svensson AM, Franzen S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Association Between Use of Lipid-Lowering Therapy and Cardiovascular Diseases and Death in Individuals With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 May 30];39(6):996–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208327/>
  43. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Feb 19];133:178–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822717304217>
  44. Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *The Lancet* [Internet]. 2019 Oct 5 [cited 2022 Mar 2];394(10205):1265–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619311420>

45. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. *JAMA* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2022 Feb 18];317(4):371. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.19975>
46. Yardley JE, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Lovblom LE, Perkins BA. Point Accuracy of Interstitial Continuous Glucose Monitoring During Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013 Jan 1;15(1):46–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2012.0182>
47. Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza GP. Preserving Skin Integrity with Chronic Device Use in Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jun 21];20(S2):S2-54-S2-64. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0080>
48. Hilliard ME, Levy W, Anderson BJ, Whitehouse AL, Commissariat P V., Harrington KR, et al. Benefits and Barriers of Continuous Glucose Monitoring in Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Jun 21];21(9):493–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2019.0142>
49. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Nov 25 [cited 2023 Jun 21];390(10110):2347–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617324005>
50. Messer LH, Johnson R, Driscoll KA, Jones J. Best friend or spy: a qualitative meta-synthesis on the impact of continuous glucose monitoring on life with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jun 21];35(4):409–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.13568>
51. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Feb 18];39(11):2065–79. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/11/2065/37249/Physical-Activity-Exercise-and-Diabetes-A-Position>
52. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity Reviews* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2023 Jun 21];16(11):942–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12317>
53. Wu N, Bredin S, Guan Y, Dickinson K, Kim D, Chua Z, et al. Cardiovascular Health Benefits of Exercise Training in Persons Living with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Feb 17 [cited 2023 Jun 11];8(2):253. Available from: <http://www.mdpi.com/2077-0383/8/2/253>
54. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 May 1;5(5):377–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858717300141>
55. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults. *Med Sci*

- Sports Exerc [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Jun 11];43(7):1334–59. Available from: <https://journals.lww.com/00005768-201107000-00026>
56. Moser O, Aberer F. Sport und Glukosemetabolismus bei Typ-1-Diabetes. Die Diabetologie [Internet]. 2023 Jan 7 [cited 2023 May 19];19(1):86–96. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11428-022-00960-y>
  57. Tero R, Fukumoto K, Motegi T, Yoshida M, Niwano M, Hirano-Iwata A. Formation of Cell Membrane Component Domains in Artificial Lipid Bilayer. Sci Rep [Internet]. 2017 Dec 20 [cited 2023 Jun 5];7(1):17905. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-18242-9>
  58. Scheepers A, Joost H, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition [Internet]. 2004 Sep 25 [cited 2023 Jun 5];28(5):364–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607104028005364>
  59. Esefeld K, Kress S, Behrens M, Zimmer P, Stumvoll M, Thurm U, et al. Diabetes, Sports and Exercise. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jun 5];129(S 01):S52–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33348380>
  60. Moser O, Eckstein ML, West DJ, Goswami N, Sourij H, Hofmann P. Type 1 Diabetes and Physical Exercise: Moving (forward) as an Adjuvant Therapy. Curr Pharm Des [Internet]. 2020 Apr 23;26(9):946–57. Available from: <http://www.eurekaselect.com/178167/article>
  61. Menge BA, Grüber L, Jørgensen SM, Deacon CF, Schmidt WE, Veldhuis JD, et al. Loss of Inverse Relationship Between Pulsatile Insulin and Glucagon Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2023 Jun 21];60(8):2160–8. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/60/8/2160/33649/Loss-of-Inverse-Relationship-Between-Pulsatile>
  62. McCrimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. Diabetic Medicine [Internet]. 2008 May [cited 2023 Jun 21];25(5):513–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2008.02376.x>
  63. Riddell MC, Milliken J. Preventing Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring and a New Carbohydrate Intake Algorithm: An Observational Field Study. Diabetes Technol Ther [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2023 Jun 19];13(8):819–25. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2011.0052>
  64. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged Exercise in Type 1 Diabetes: Performance of a Customizable Algorithm to Estimate the Carbohydrate Supplements to Minimize Glycemic Imbalances. Baroni MG, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2023 Jun 12];10(4):e0125220. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0125220>
  65. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. Diabetologia [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2023 Jun 22];55(3):542–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-011-2403-2>
  66. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2006 Aug [cited 2023 Jun 22];38(8):1526–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888470>

67. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2023 Jun 22];31(11):2108–9. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/31/11/2108/26803/Barriers-to-Physical-Activity-Among-Patients-With>
68. Moser O, Riddell MC, Eckstein ML, Adolfsson P, Rabasa-Lhoret R, van den Boom L, et al. 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* [Internet]. 2020 Dec 13 [cited 2021 Jul 29];63(12):2501–20. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-020-05263-9>
69. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016 Feb [cited 2023 Jun 25];112(112):1–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822715004726>
70. Guillot FH, Jacobs PG, Wilson LM, Youssef J El, Gabo VB, Branigan DL, et al. Accuracy of the Dexcom G6 Glucose Sensor during Aerobic, Resistance, and Interval Exercise in Adults with Type 1 Diabetes. *Biosensors (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2023 Jun 25];10(10):138. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6374/10/10/138>
71. Biagi L, Bertachi A, Quirós C, Giménez M, Conget I, Bondia J, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring before, during, and after Aerobic and Anaerobic Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Biosensors (Basel)* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2023 Jun 25];8(1):22. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-6374/8/1/22>
72. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppère C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Feb 18];21(6):364–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0400>
73. Zaharieva DP, Riddell MC, Henske J. The Accuracy of Continuous Glucose Monitoring and Flash Glucose Monitoring During Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2019 Jan 7 [cited 2023 Jun 25];13(1):140–1. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296818804550>
74. Moser O, Yardley J, Bracken R. Interstitial Glucose and Physical Exercise in Type 1 Diabetes: Integrative Physiology, Technology, and the Gap In-Between. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2022 Feb 18];10(1):93. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/93>
75. Steineck I, Mahmoudi Z, Ranjan A, Schmidt S, Jørgensen JB, Nørgaard K. Comparison of Continuous Glucose Monitoring Accuracy between Abdominal and Upper Arm Insertion Sites. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Jun 25];21(5):295–302. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2019.0014>
76. Moser O, Mader J, Tschakert G, Mueller A, Groeschl W, Pieber T, et al. Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) during Continuous and High-Intensity Interval Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* [Internet].

- 2016 Aug 10 [cited 2023 Jun 25];8(8):489. Available from:  
<http://www.mdpi.com/2072-6643/8/8/489>
77. Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, Pooni R, Vienneau T, Ly T, et al. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 25];21(6):313–21. Available from:  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0364>
  78. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P, et al. Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jun 22];38(10):e158–9. Available from:  
<https://diabetesjournals.org/care/article/38/10/e158/37690/Effect-of-Acetaminophen-on-CGM-Glucose-in-an>
  79. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Impact of physical exercise on sensor performance of the FreeStyle Libre intermittently viewed continuous glucose monitoring system in people with Type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2019 May 12 [cited 2021 Jul 29];36(5):606–11. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.13909>
  80. Moser O, Pandis M, Aberer F, Kojzar H, Hochfellner D, Elsayed H, et al. A head-to-head comparison of personal and professional continuous glucose monitoring systems in people with type 1 diabetes: Hypoglycaemia remains the weak spot. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jun 26];21(4):1043–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13598>
  81. Basu A, Dube S, Slama M, Errazuriz I, Amezcua JC, Kudva YC, et al. Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment in Humans. *Diabetes* [Internet]. 2013 Dec 1;62(12):4083–7. Available from:  
<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/12/4083/33941/Time-Lag-of-Glucose-From-Intravascular-to>
  82. MCCLATCHEY PM, MCCLAIN ES, WILLIAMS IM, GREGORY JM, CLIFFEL D, WASSERMAN D. 962-P: Continuous Glucose Monitor Readings Lag Interstitial Glucose by Several Minutes. *Diabetes* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jun 22];68(Supplement\_1). Available from:  
[https://diabetesjournals.org/diabetes/article/68/Supplement\\_1/962-P/58378/962-P-Continuous-Glucose-Monitor-Readings-Lag](https://diabetesjournals.org/diabetes/article/68/Supplement_1/962-P/58378/962-P-Continuous-Glucose-Monitor-Readings-Lag)
  83. Li A, Riddell MC, Potashner D, Brown RE, Aronson R. Time Lag and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring During High Intensity Interval Training in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Feb 18];21(5):286–94. Available from:  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2018.0387>
  84. Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, Zenz S, Baumann PM, Elsayed H, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jun 25];19(7):1051–5. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12907>
  85. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Jun 29];372:n71. Available from:  
<https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
  86. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019
-

- Aug 28 [cited 2023 Jul 18];366. Available from:  
<https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
87. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2005 Dec 20 [cited 2023 Jun 24];5(1):13. Available from:  
<http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-5-13>
  88. Breton MD, Chernavsky DR, Forlenza GP, DeBoer MD, Robic J, Wadwa RP, et al. Closed-Loop Control During Intense Prolonged Outdoor Exercise in Adolescents With Type 1 Diabetes: The Artificial Pancreas Ski Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jun 25];40(12):1644–50. Available from:  
<https://diabetesjournals.org/care/article/40/12/1644/36894/Closed-Loop-Control-During-Intense-Prolonged>
  89. Castle JR, El Youssef J, Wilson LM, Reddy R, Resalat N, Branigan D, et al. Randomized Outpatient Trial of Single- and Dual-Hormone Closed-Loop Systems That Adapt to Exercise Using Wearable Sensors. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Jun 25];41(7):1471–7. Available from:  
<https://diabetesjournals.org/care/article/41/7/1471/36432/Randomized-Outpatient-Trial-of-Single-and-Dual>
  90. Fokkert M, van Dijk PR, Edens MA, Díez Hernández A, Slingerland R, Gans R, et al. Performance of the Eversense versus the Free Style Libre Flash glucose monitor during exercise and normal daily activities in subjects with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2023 Jun 25];8(1):e001193. Available from: <https://dr.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2020-001193>
  91. Giani E, Macedoni M, Barilli A, Petitti A, Mameli C, Bosetti A, et al. Performance of the Flash Glucose Monitoring System during exercise in youth with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jun 25];146:321–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312715>
  92. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Munoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jun 25];9(3):619–24. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296814566233>
  93. Jayawardene DC, McAuley SA, Horsburgh JC, Gerche A La, Jenkins AJ, Ward GM, et al. Closed-Loop Insulin Delivery for Adults with Type 1 Diabetes Undertaking High-Intensity Interval Exercise Versus Moderate-Intensity Exercise: A Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 25];19(6):340–8. Available from:  
<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2016.0461>
  94. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Nov 5 [cited 2023 Jun 25];21(11):2505–12. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13835>
  95. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise.

- Diabetes Technol Ther [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jun 25];18(9):561–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2015.0394>
96. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Jun 25];19(6):370–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0010>
  97. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Jul 13];38(8):1536–43. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/8/1536/31355/Impact-of-Physical-Activity-on-Glycemic-Control>
  98. Adolfsson P, Taplin CE, Zaharieva DP, Pemberton J, Davis EA, Riddell MC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2022 Dec 20 [cited 2023 Aug 24];23(8):1341–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.13452>
  99. Garg SK, Liljenquist D, Bode B, Christiansen MP, Bailey TS, Brazg RL, et al. Evaluation of Accuracy and Safety of the Next-Generation Up to 180-Day Long-Term Implantable Eversense Continuous Glucose Monitoring System: The PROMISE Study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jul 23];24(2):84–92. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2021.0182>

## 6 Anhang

Tabelle 5: Anhang 1

Suche in Pubmed/Medline		
#	Suchbegriff	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1 [mh])	77.470
#2	(type 1 diabetes mellitus [tw])	11244
#3	(type 1 diabetes [tw])	90255
#4	("type i" diabetes mellitus [tw])	8866
#5	("type-i" diabetes mellitus [tw])	8.866
#6	("insulin-dependent" diabet* [tw])	27942
#7	Combine 1-6 # OR	10799
#8	(glucose [tw] AND (sensor* [tw] OR sensing*))	15148
#9	("sensed glucose" [tw])	8
#10	(CGM [tw])	2649
#11	(CGMS [tw])	764
#12	(RTCGM [tw])	153
#13	(RTCGMS [tw])	20
#14	(ICGM [tw])	15
#15	(glucoWatch [tw])	54
#16	Combine 8 - 18 #	18162
#17	7+19	2.649
#18	(Exercise [mh])	204314
#19	(Resistance Training [mh])	9284
#20	(High-Intensity Interval Training [mh])	1227
#21	(high-intensity training [tw])	797
#22	(high intensity training [tw])	797
#23	(physical activity [tw])	117516
#24	Combine 20 - 25 #	276518
#25	21+26	157
#26	Limit: Humans	128

Tabelle 6: Anhang 2

Suche in Cochrane (CENTRAL)		
#	Suchbegriff	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1).mp. NOT (diabetes mellitus, type 2).mp.	5.093
#2	(type 1 diabetes mellitus).mp. NOT (type 2 diabetes mellitus).mp.	1657
#3	(type 1 diabetes).mp. NOT (type 2 diabetes).mp.	6.392
#4	("type i" diabetes mellitus).mp. NOT ("type ii" diabetes mellitus).mp.	197
#5	("type-i" diabetes mellitus).mp. NOT ("type-ii" diabetes mellitus).mp.	197
#6	("insulin-dependent" diabet*).mp. NOT (type 2 diabetes).mp.	8454
#7	Combine #1-6	13.178
#8	(glucose AND (sensor* OR sensing*)).mp.	1704
#9	("sensed glucose").mp.	1
#10	(CGM).mp.	1578
#11	(CGMS).mp.	354
#12	(RTCGM).mp.	29
#13	(RTCGMS).mp.	0
#14	(ICGM).mp.	3
#15	(glucoWatch).mp.	13
#16	(medtronic AND diabet*).mp.	320
#17	(dexcom AND diabet*).mp.	207
#18	(abbott AND diabet*).mp.	177
#19	Combine 8-18 OR	3.339
#20	(Exercise).mp.	101223
#21	(Resistance Training).mp.	9.999
#22	(High-Intensity Interval Training).mp.	1971
#23	(high-intensity training).mp.	414
#24	(high intensity training).mp.	414
#25	(physical activity).mp.	33.509
#26	Combine #20 - #25 OR	120756
#27	Combine #7 #19 #26 AND	221




Tabelle 7: Anhang 3

Suche in Web of Science		
#	Suchbegriff	Treffer
#1	TS= (diabetes mellitus, type 1)	81.332
#2	TS= (type 1 diabetes mellitus)	81332
#3	TS= (type 1 diabetes)	155.644
#4	TS= ("type i" diabetes mellitus)	7120
#5	TS= ("type-i" diabetes mellitus)	7.120
#6	TS= ("insulin-dependent" diabet*)	27014
#7	#1-6 OR	180.222
#8	TS= (glucose AND (sensor* OR sensing*))	30866
#9	TS= ("sensed glucose")	8
#10	TS= (CGM)	4309
#11	TS= (CGMS)	919
#12	TS= (RTCGM)	59
#13	TS= (RTCGMS)	5
#14	TS= (ICGM)	18
#15	TS= (glucoWatch)	99
#16	TS= (medtronic AND diabet*)	348
#17	TS= (dexcom AND diabet*)	155
#18	TS= (abbott AND diabet*)	276
#19	#8-#18 OR	35.595
#20	#7 AND #19	3339
#21	TS= (Exercise)	501.588
#22	TS= (Resistance Training)	32064
#23	TS= (High-Intensity Interval Training)	3.869
#24	TS= (high-intensity training)	10018
#25	TS= (high intensity training)	20.433
#26	TS= (physical activity)	329355
#27	#21-#26 OR	771.276
#28	#20 AND #27	305

Tabelle 8: Anhang 4

Suche in Embase		
#	Suchbegriff	Treffer
#1	(diabetes mellitus, type 1).mp. NOT (diabetes mellitus, type 2).mp.	2978
#2	(type 1 diabetes mellitus).mp. NOT (type 2 diabetes mellitus).mp.	16073
#3	(type 1 diabetes).mp. NOT (type 2 diabetes).mp.	59.315
#4	("type i" diabetes mellitus).mp. NOT ("type ii" diabetes mellitus).mp.	2483
#5	("type-i" diabetes mellitus).mp. NOT ("type-ii" diabetes mellitus).mp.	2483
#6	("insulin-dependent" diabet*).mp. NOT (type 2 diabetes)	201326
#7	Combine #1-6	210.753
#8	(glucose AND (sensor* OR sensing*)).mp.	24785
#9	(glucose monitoring).mp.	33574
#10	("sensed glucose").mp.	11
#11	(CGM).mp.	5.976
#12	(implantable CGM).mp.	36
#13	(CGMS).mp.	1619
#14	(RTCGM).mp.	160
#15	(RTCGMS).mp.	10
#16	(ICGM).mp.	35
#17	(flash GM).mp.	8
#18	(isc CGM).mp.	2
#19	(medtronic AND diabet*).mp.	3.381
#20	(dexcom AND diabet*).mp.	1051
#21	(abbott AND diabet*).mp.	3104
#22	(eversense AND diabet*).mp.	78
#23	(tandem AND diabet*).mp.	3.779
#24	Combine 8-23 OR	62928
#25	(Exercise).mp.	520806
#26	(Resistance Training).mp.	23298
#27	(High-Intensity Interval Training).mp.	3.418
#28	(high-intensity training).mp.	967
#29	(high intensity training).mp.	967
#30	(physical activity).mp.	225859
#31	Combine #25 - #30 OR	676.809
#32	Combine #7 #24 #31 AND	1699
#33	Limit: human and english language	1585

Unique ID	Study ID	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1	Aberer 2017	12	-	!	+	+	+	!
2	Bally 2016	10	+	+	+	+	+	+
3	Biagi 2018	6	-	!	+	+	+	!
4	Breton 2018	32	+	!	+	+	+	!
5	Castle 2018	25	+	+	+	+	+	+
6	Fokkert 2020	23	+	+	+	-	+	!
7	Giani 2018	17	-	!	+	+	+	!
8	Gomez 2015	32	+	+	+	+	+	+
9	Guillot 2020	24	+	+	+	+	+	+
10	Jayawardene 2017	12	+	+	+	+	+	+
11	Larose 2019	22	+	+	+	+	+	+
12	Li 2019	17	+	+	+	+	+	+
13	Moser 2016	7	-	+	+	+	+	+
14	Moser 2018	10	-	+	+	+	+	+
15	Moser 2019 (1)	19	+	+	+	+	+	+
16	Moser 2019 (2)	10	+	+	+	+	+	+
17	Steineck 2019	13	+	+	+	+	+	+
18	Taleb 2016	17	+	+	+	+	+	+
19	Zaharieva 2017	12	!	+	+	+	+	!
20	Zaharieva 2019	17	+	+	+	+	!	!
21	Zaharieva 2012 (1)	1	-	-	+	-	!	-

 Low risk  
 Some concerns  
 High risk

D1 Randomisation process  
 D2 Deviations from the intended interventions  
 D3 Missing outcome data  
 D4 Measurement of the outcome  
 D5 Selection of the reported result

Abbildung 8: Anhang 5