

Stellungnahme der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der DDG und DGKL

Zur Nutzung der „Time in Range“: Alternative oder sinnvolle Ergänzung zum HbA1c?

Version vom 9. Mai 201

Ziel dieser Stellungnahme

Im Sinne einer konstruktiv kritischen Stellungnahme wird im Folgenden die Verwendung des Time-in-Range (TiR)-Parameters, der bei Nutzung von Systemen zum kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) eine Charakterisierung der aktuellen Güte der Glukosekontrolle ermöglicht, im Vergleich zur Rolle und Position des HbA1c-Wertes beleuchtet. In den letzten Jahrzehnten wurde die Messung der Glykierung eines Hämoglobin-Anteils (des HbA1c) als Parameter für das Risiko von (primär) mikrovaskulären Endpunkten bei Diabetes mellitus etabliert. Praktisch alle Interventionsstudien der letzten Jahrzehnte haben den HbA1c-Wert erfasst und mit klinischem Outcome in Beziehung gesetzt. Weitaus weniger Daten liegen hier zu einzelnen Blutzuckerwerten, insbesondere auch postprandialen Glukosewerten, Glukosetagesprofilen oder den zuletzt auch immer häufiger erfassten TiR vor.

Vor einem Diabetes-Technologie-Kongress im Februar 2019 in Berlin wurden Bestrebungen diskutiert, den HbA1c durch die TiR im klinischen Alltag zu „ersetzen“. In der zugehörigen Publikation dieser Internationalen Konsensus-Gruppe, die in Kürze in Diabetes Care publiziert wird, steht allerdings die Aussage, dass die TiR als eine Ergänzung zum HbA1c betrachtet werden soll. Dabei stellt diese Publikation keine Leitlinie oder Praxisempfehlung dar, geschweige denn einen neuen Standard.

Bedingt durch den Bezug zum HbA1c hat die Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie (KLD) diese Stellungnahme erstellt. Generell stimmt die KLD der Internationalen Konsensusgruppe zu, dass die TiR als sinnvolle und wertvolle Ergänzung, denn als Ersatz für die HbA1c-Messung zu betrachten ist. Denn es gibt eine Reihe von primär methodischen Gründen, die gegen einen Ersatz des HbA1c-Wertes durch die TiR für die Risikoabschätzung von mikrovaskulären Komplikationen sprechen.

Auf einen anderen Ansatz, aus den gemessenen (Blut-)Glukosewerten einen HbA1c zu berechnen (= estimated HbA1c oder eHbA1c) wird hier nicht weiter eingegangen; auf Veranlassung der amerikanischen Gesundheitsbehörde wird dafür nun der Ausdruck „Glucose Management Indicator (GMI)“ verwendet (1-3).

Nachfolgend werden eine Reihe von Aspekten diskutiert, die unserer Einschätzung nach dafürsprechen, dass die TiR nicht den HbA1c ersetzt, sondern als komplementärer Parameter genutzt werden sollte. Ein Verlaufsparemeter, der auf die aktuelle Güte der Glukosekontrolle fokussiert, liefert andere Aussagen, als ein Parameter der diese über Monate hinweg reflektiert.

Hintergrund und Einführung

Unter physiologischen Bedingungen liegen die Blutglukosewerte (BG) gesunder Menschen nachts und zwischen den Mahlzeiten im Bereich von 70 bis 110 mg/dl; postprandial können sie höhere Werte ansteigen, nach längerem Fasten oder während Phasen intensiver körperlicher Belastung auf Werte <70 mg/dl absinken. CGM-Systeme ermöglichen es, den Verlauf der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit im subkutanen Fettgewebe bei Patienten mit Diabetes über die Zeit hinweg zu verfolgen. Die mit den verschiedenen auf dem Markt befindlichen CGM-Systemen gewonnenen Daten können durch von den Herstellern bereitgestellte Softwarepakete analysiert werden. Eine weit verbreitete Methode, um die Ergebnisse von CGM-Registrierungen über eine Reihe von Tagen hinweg geeignet darzustellen, ist das sogenannte „Ambulante Glukose-Profil“ (AGP). Um von CGM-Kurven abgeleitete Parameter wie die „TIR“ zu generieren, die für eine längere Zeitspanne aussagekräftig sind, benötigt man mindestens 10-14 Tage CGM Daten (4). Die Visualisierung der Glukoseverläufe unterstützt die Patienten mit Diabetes darin, ihre Diabetestherapie einfacher und problem-orientiert zu optimieren. Bei Arztvisiten kann der behandelnde Diabetologe durch umfangreiche Analyse des AGP ebenfalls Änderungen bei der aktuellen Diabetestherapie ableiten.

Zusätzliche deskriptive Analysen der CGM-Daten erlauben die Berechnung von Kenngrößen, die Aufschluss darüber geben, wie lange die Glukosewerte während der Registrierung in verschiedenen Glukosebereichen lagen:

- im Zielbereich (70-180 mg/dl; 3,9-10,0 mmol/l; Time in Range - TiR)
- im niedrigen Glukosebereich (<70 mg/dl; <3,9 mmol/l; Zeit unterhalb des Zielbereiches; Time below Range - TbR)

- im hyperglykämischen Bereich (>180 mg/dl; $>10,0$ mmol/l; Zeit oberhalb des Zielbereiches; Time above Range - TaR)

Die berechneten Werte für diese Kenngrößen werden entweder als Zeit in den verschiedenen Bereichen (in Minuten oder Stunden pro Tag) oder als Prozentsatz der Glukosemessungen an einem Tag / Aufzeichnungszeit angegeben (5).

Idealerweise würden die Glukosewerte aller Patienten mit Diabetes ständig im Zielbereich (TiR = 100%) liegen; mit den aktuell üblichen Therapieoptionen ist eine TiR von $\sim 70\%$ realistisch. Eine weitgehende Vermeidung von hypo- oder schweren hyperglykämischen Ereignissen durch Nutzung von Systemen die eine „Automatische Insulindosierung“ (AID) durchführen, kann zu einem TiR von 80% oder sogar 90% unter Alltagsbedingungen führen.

Die Annahme ist, dass hohe TiR-Werte mit einer guten Langzeit-Glukosekontrolle (= niedrige HbA1c-Werte) korreliert sind (s. S. 5) Daher werden AGP und TiR als attraktive Optionen für die Steuerung der Diabetestherapie bei Patienten mit Diabetes betrachtet (6-8), eine weitere Nutzungsoption stellt die Schulung von Patienten dar. Das gilt nicht nur für Menschen mit Typ-1-Diabetes.

HbA1c-Messung

Durch die Messung des HbA1c-Wertes wird die im Blut zirkulierende Konzentration an glykiertem Hämoglobin bestimmt, wobei die Verzuckerung von Proteinen nachgewiesener Maßen mit der Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen assoziiert ist. Es hat viele Jahre gedauert, bis eine Referenzmethode für die HbA1c-Messung entwickelt und die Methode soweit standardisiert und etabliert wurde, dass damit zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden (9). Aktuell gibt es Bestrebungen, die derzeit noch gültigen relativ weiten Vorgaben für die Bestehensgrenzen für die interne und externe Qualitätskontrolle nach den Richtlinien der Bundesärztekammer bei Ringversuchen zur HbA1c-Messung so zu verschärfen, dass eine weitere Verbesserung der Messgüte zu erwarten ist (10-13).

In der Praxis liefern nicht alle HbA1c-Messungen Werte, die zu den von den Patienten selbst gemessenen Blutglukosewerten passen. Neben Erkrankungen die sich auf die Erythrozytenlebensdauer auswirken (Anämie etc.), gibt es eine Reihe von weiteren möglichen Ursachen (12). Die Korrelation zwischen den HbA1c-Werten und dem mittleren Blutglukosewert der letzten drei Monate ist bei vielen Patienten nicht besonders eng, für den einzelnen Patienten ist der HbA1c aber sehr wohl ein guter Parameter für die Verlaufskontrolle. Der HbA1c-Wert ist nicht nur etablierter Parameter für die Stoffwechselkontrolle in

der Diabetestherapie, sondern wird auch zur Beurteilung des Erfolgs von neuen Medikamenten zur Verbesserung der Blutglukosekontrolle in klinischen Studien eingesetzt. Der HbA1c ist als ein Parameter für die längerfristige Qualität der Blutzuckerkontrolle etabliert und gilt als Surrogat für die Inzidenz und Progressionswahrscheinlichkeit mikrovaskulärer Komplikationen, sein Stellenwert für makrovaskuläre Endpunkte ist umstritten.

Time in Range TiR

(Mess)Technische Aspekte der CGM Daten

Da es sich bei TiR nicht um eine Messung an sich, sondern um einen aus CGM-Messdaten berechneten Wert handelt, gilt es eine Reihe von Aspekten bei den CGM-Systemen zu beachten, die für eine zuverlässige (= reproduzierbare) Ermittlung des TiR und anderer aus CGM-Daten abgeleiteten Parametern und grafischen Darstellungen wie AGP von Bedeutung sind. Ein etablierter Standard für die Glukosemessung mit CGM-Systemen ist bisher nicht vorhanden; die Messergebnisse mit den CGM-System eines Herstellers können deshalb systematisch von den Ergebnissen mit dem CGM-System eines anderen Herstellers abweichen. Wenn die CGM-Systeme einen unterschiedlichen Bias aufweisen, dann kommt es – beim gleichen Glukoseverlauf – dazu, dass die Glukoseprofile in einem Head-to-Head-Vergleich (d.h. gleichzeitige Messung in einem Probanden) in der Konzentration / y-Achse gegeneinander verschoben sind. Dies kann dazu führen, dass z.B. die Anzahl von Messwerten / die Zeiten <70 mg/dl (3,89 mmol/l) deutlich verschieden sind! Dabei gibt es bisher wenige Studien, bei denen die Messgüte aktueller Generationen von CGM-Systemen mit Fokus auf den Glukosebereich <100 mg/dl (6,12 mmol/l) systematisch evaluiert wurde; nur durch solche Studien könnte eine Quantifizierung dieses Problems erreicht werden. Es gibt aktuelle Bemühungen einen CGM-Standard zu etablieren, dieser wird hoffentlich metrologische Aspekte der CGM-Messung adäquat berücksichtigen, d.h. eine gute Rückverfolgbarkeit der Glukosebestimmung (Traceability) ermöglichen (14).

Zu systematischen Verschiebungen in dem Glukoseverlauf kann es auch aus anderen Gründen kommen, so durch Fehler bei der (Re-)Kalibrierung durch den Nutzer oder durch die „Factory Calibration“ bei isCGM-Systemen. Da die in den CGM-Systemen implementierten Algorithmen einen erheblichen Einfluss auf die berechneten und angezeigten Glukosewerte nehmen, gilt es auch die aktuelle Softwareversion zu beachten.

Wenn die bei Patienten ermittelten Parameter wie die TiR bedingt durch die oben genannten Unterschiede systematisch voneinander abweichen, kann es dadurch zu differenten Therapieempfehlungen kommen mit möglichen Folge für die Güte der Stoffwechseleinstellung..

TiR Ermittlung

Für die Berechnung des TiR sollte eine ausreichende Datengrundlage vorhanden sein, d.h. genügend CGM-Daten. Konkret bedeutet dies, Messungen über 14 Tage hinweg, um bei einer Nutzungsdauer von 70 bis 80% auf Daten von mindestens 10 Tagen zurückgreifen zu können. Pro Tag sollte eine ausreichende Anzahl von Datenpunkte verfügbar sein, um eine akzeptable Beschreibung des „typischen“ CGM-Profiles bei einem individuellen Patienten zu erreichen (mindestens 100 pro Tag und über mindestens 50% eines 24 Stunden-Tages).

Die Auslesesoftware der CGM-Systeme, die für die Analyse der CGM-Profile eingesetzt wird, bieten Einstelloptionen, die einen Einfluss auf die Glukoseprofile und berechneten Parameter nehmen können. Zu unserer Kenntnis gibt es bisher keine publizierten Aussagen dazu, wie sehr die Ergebnisse bei den TiR-Werten voneinander abweichen, wenn identische Datensätze mit unterschiedlichen Auswertungsprogrammen analysiert werden.

Im Gegensatz zum HbA1c sieht die Rili-BÄK keine Qualitätsvorgabe für CGM-Systeme vor, da es sich hier nicht um *in vitro*-Diagnostik handelt. Für abgeleitete Parameter werden in der Rili-BÄK grundsätzlich keine Vorgaben gemacht. Von den Zulassungsbehörden wird die TiR bisher nicht als relevanter Parameter angesehen; dabei weist dieser Parameter Eigenschaften auf, die dessen Nutzung bei Studien für neue Produkte und deren Zulassung attraktiv und wahrscheinlich sicherer machen.

Bei Patienten treten in Anhängigkeit von vielen Faktoren mehr oder weniger ausgeprägte Schwankungen in der Glykämie schon im Tagesverlauf und über die Zeit hinweg auf. Während der HbA1c-Wert praktisch keine Aussagen zu diesen Schwankungen ermöglicht, liefert die TiR erstmals wichtige Hinweise dazu. Es gibt weiterhin die Möglichkeit, durch Angabe des Variationskoeffizienten (VK) das Ausmaß dieser Schwankungen zu beschreiben. Dabei werden VK-Werte <36%, als akzeptabel betrachtet (7). Die Zeit unter 70 mg/dl sollte nur einen geringen Prozentsatz ausmachen.

Korrelation zwischen TiR und HbA1c

Während die TiR stark mit TaR und TbR korreliert ist, ist die Korrelation mit dem HbA1c nur mäßig (15, 16). Dies bedeutet, für gegebene TiR-Werte können die individuellen HbA1c-Werte erheblich variieren.

Falls 50% der mit konventioneller Blutzuckermessung ermittelten Werte innerhalb des TiR liegen, beträgt der HbA1c ca. 7% (5); d.h. die TiR alleine ist keine ausreichende Beschreibung der gesamten glykämischen Kontrolle. Ein Anstieg des TiR oder ein Rückgang der TaR um 10% (entsprechend 2,4 Stunden pro Tag) ist mit einer Absenkung des HbA1c um ca. 0,6% verbunden (15). Eine aktuelle Studie von Beck et al. zeigte einen starken Zusammenhang zwischen TiR und der Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen (17). Für jede 10% niedrigere TiR wurde die Gefahrenrate des Fortschreitens der Retinopathie und der Entwicklung der Mikroalbuminurie um 64% bzw. 40% erhöht (18). Die gezeigte positive Korrelation zwischen Retinopathie und TiR spiegelt sich letztlich genauso am HbA1c wider, so dass die Zusatzinfo von TiR für diesen Bereich eher gering ist.

Korrelation des TiR mit klinischen und patientenrelevanten Endpunkte

Neben den (mess)technischen Aspekten von CGM-Systemen und deren Auswertung in Form von TiR stellt sich die Frage, welchen klinisch relevanten Zusatznutzen die Information zu TiR für Behandler wie Betroffene bietet. Zunächst sei erwähnt, dass die Definition von TiR, wie oben angegeben, sich wesentlich am Glukoseschwankungsbereich bei Gesunden orientiert. Dies erscheint pathophysiologisch plausibel, ist jedoch als klinisch relevanter Verlaufparameter für therapeutische Interventionen im Gegensatz zum HbA1c noch nicht hinreichend geprüft. Es ist davon auszugehen, dass mit zunehmender Verbreitung von CGM-Systemen in Zukunft auch mehr Daten zur Korrelation von TiR und klinisch relevanten Endpunkten vorliegen werden. Ob TiR bei bestimmten Patientengruppen dem HbA1c-Wert den Vorrang streitig machen kann, wird sich in großen prospektiven Studien noch erweisen müssen. Da weder heute noch in absehbarer Zukunft alle Menschen mit Diabetes CGM-Systeme nutzen, sind Daten zu TiR und klinisch relevanten Endpunkten am ehesten bei Patienten mit intensiveren Insulintherapien (z.B. SIT, ICT und Insulinpumpentherapie) und bei Schwangeren mit Diabetes zu erwarten, da diese auch klassische Zielgruppen für CGM Systeme sind.

Unabhängig davon stellt TiR schon heute bei allen Patienten, die CGM-Systeme nutzen, einen nützlichen Parameter für die Beurteilung der Stoffwechseleinstellung dar. Ein Patient, der sich beispielsweise länger im Zielbereich (TiR) befindet, hat weniger Hypo- und/oder Hyperglykämien, was sich schon allein aus der Definition von TiR ergibt. Mehr TiR bedeutet jedoch nicht zwangsläufig weniger Hypoglykämien. In einer Reihe von klinischen Untersuchungen zeigt sich hierbei entweder keine (16-19) oder eine nur schwache (20-21) Korrelation. TiR kann auch wertvolle Zusatzinformationen bei Therapieneueinstellung und -änderung oder bei Beratungen zum Lebensstil liefern. Patientengruppen, die von der Zusatzinformation

TiR besonders profitieren, sind vor allem Schwangere mit Diabetes, die möglichst normnahe Glukosewerte erreichen sollten. Aber auch Patienten mit starken Glukoseschwankungen (vielfach solche mit Insulintherapie) können von TiR profitieren. TiR kann sich auch als sehr nützliches Instrument in strukturierten Diabeteschulungen erweisen. Patienten mit Typ 2 Diabetes könnten deshalb ein CGM-System und TiR temporär im Rahmen von Schulungen nutzen und so wichtige Hinweise zum Einfluss ihres Lebensstils auf Glukoseschwankungen erhalten. Dies könnte Verhaltensänderungen erleichtern. Der Therapeut könnte aber auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mit CGM wertvolle Hinweise über die einzuschlagende Therapie und über mögliche Eskalations- und Deeskalationstrategien bekommen. Ein routinemäßiger Einsatz jedoch von CGM-Systemen und damit auch TiR bei Typ 2-Diabetes-Patienten ohne Insulintherapie ist derzeit weder vorgesehen noch hinreichend durch Evidenz gedeckt. Während eines langwierigen Prozesses hat sich bei Krankenversicherungen, Gesundheitspolitik, IQWiG etc. der HbA1c-Wert zur Beurteilung der Glukosekontrolle etabliert. Ein Wechsel auf einen anderen Parameter würde Evidenz dafür benötigen, dass dieser - ähnlich wie der HbA1c-Wert - in einem sehr breiten Patientenkollektiv einfach und nach standardisierten Kriterien durchführbar ist und mit klinischen und Patienten-relevanten Endpunkten korreliert.

Ausblick

Bei allen noch offenen Fragen zum Wert von CGM für klinisch relevante Endpunkte sollten die Aspekte der verbesserten Lebensqualität und Therapiezufriedenheit (POR= patient reported endpoints) nicht unberücksichtigt bleiben. Unserer Ansicht nach sollten alle Optionen genutzt werden um Patienten die Informationen zu geben, die sie brauchen um eine sichere und effiziente Diabetestherapie durchzuführen. Es sollte nicht ohne gute Gründe auf etablierte und bewährte Parameter verzichten werden, nur weil neue Parameter zur Verfügung stehen. Da die TiR einen anderen Parameter des Glukosestoffwechsel repräsentiert als der HbA1c und daneben auch nur bei CGM-Anwendern sinnvoll erhoben werden kann, sollte er nicht alternativ sondern komplementär zum HbA1c eingesetzt werden. Welcher TiR-Wert dabei angestrebt wird, sollte zudem für die entsprechenden Patientengruppen, das individualisierte Therapieziel und die Therapieform(en) auf dem Boden wissenschaftlicher Erkenntnisse definiert werden.

Künftig sollte u.a. geklärt werden, welche zusätzliche Bedeutung eine erhöhte Glukosevariabilität (nur messbar über CGM als TiR (bei vergleichbaren HbA1c-Werten) für die Risiken schwerer Hypoglykämien, akuter und chronischer kardiovaskulärer und renaler Ereignisse, mikrovaskulärer Komplikationen und der

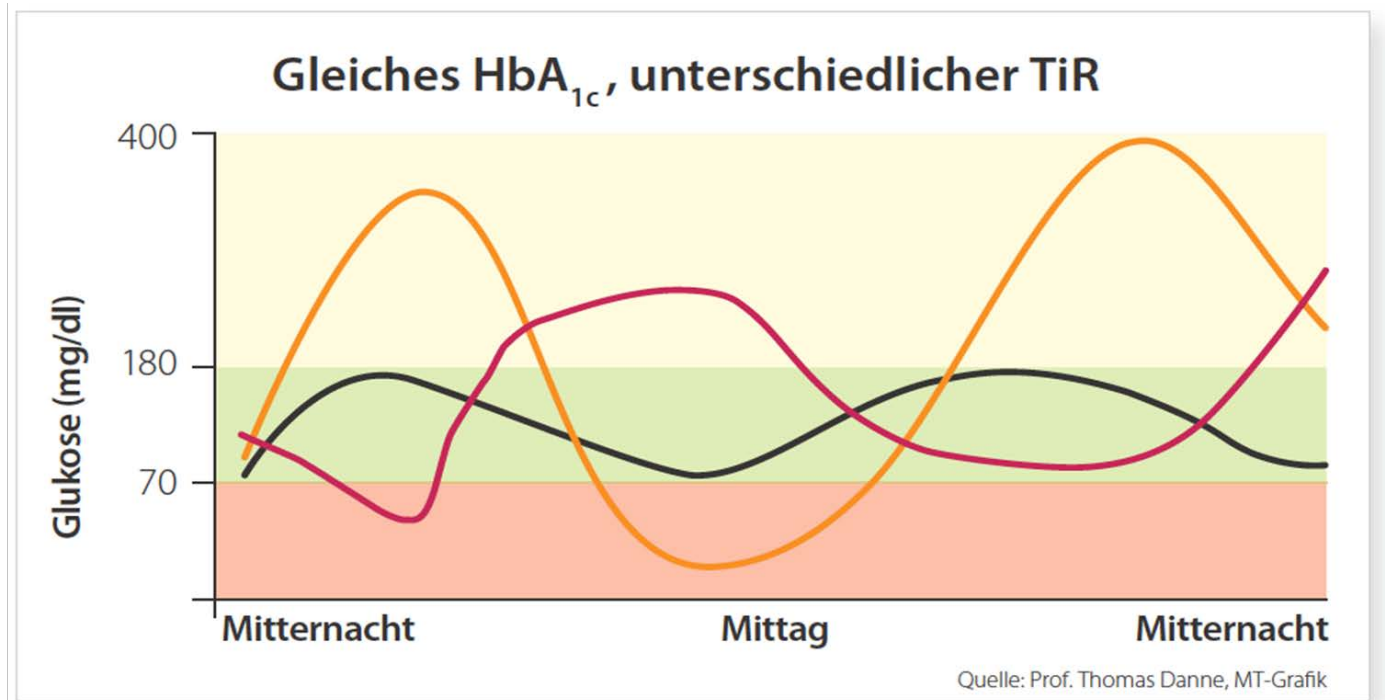
Übersterblichkeit bei Menschen mit Diabetes hat. Ob neurodegenerative Erkrankungen bei Diabetes (z.B. Demenz) mit TiR im Zusammenhang stehen, müssen zukünftige Studien mit CGM zeigen.

Tabelle 1

Vergleichende Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von HbA1c und TiR

	HbA1c	TiR
Referenzmethode vorhanden	ja	nein
Rili-BÄK Qualitätskontrolle	ja	nein
Evidenz für Endpunkte	hoch	gering
Hinweise auf akute Glukoseschwankungen	Nein	Ja
Aussagen zu Extremwerten	Nein	Nein (bedingt)
Akzeptanz bei Zulassungsbehörden	Hoch	Gering
Bekanntheitsgrad bei Krankenkassen etc.	Hoch	Gering

Abbildung 1



Schematischer CGM-Glukoseverlauf von drei Patienten mit identischem Mittelwert (d.h. HbA_{1c}), aber deutlich unterschiedlicher Variabilität (grüner Bereich: Zeit im Zielbereich „Time in Range“ 70–180 mg/dl bzw. 3,9–10,0 mmol/L).

Literatur

1. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-80.
2. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Response to Comment on Bergenstal et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-2280. *Diabetes Care*. 2019;42(2):e29-e30.
3. Heinemann L. Der Glukose-Management-Indikator (GMI): ein neuer Ansatz für die Beurteilung der Glukosekontrolle aus CGM-Daten. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2019;28.
4. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, Connor CG, Bergenstal RM, Lee S, et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(4):314-6.
5. Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S2):S16-S26.
6. Runge AS, Kennedy L, Brown AS, Dove AE, Levine BJ, Koontz SP, et al. Does Time-in-Range Matter? Perspectives From People With Diabetes on the Success of Current Therapies and the Drivers of Improved Outcomes. *Clin Diabetes*. 2018;36(2):112-9.
7. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
8. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):S25-S215.
9. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):78-89.
10. Heinemann L, Deiss D, Siegmund T, Schluter S, Naudorf M, von Sengbusch S, et al. Practical Recommendations for Glucose Measurement, Glucose Monitoring and Glucose Control in Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(7):411-28.
11. Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G, Grote-Koska D, Kerner W, Landgraf R, et al. Higher HbA1c Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res*. 2018;50(10):728-34.

12. Heinemann LD, D;Siegmond,T.; Schlüter,S.; Naudorf,M.;von Sengbusch,S.;Lange,K.;Freckmann,G. Glukosemessung und -kontrolle bei Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes (DDG Praxisempfehlung). Diabetologie und Stoffwechsel 2018;13 (Suppl. 2).
13. Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Muller UA, Heinemann L, Kellerer M, et al. [Pitfalls in the Diagnosis of Diabetes: Are we too Lax with Laboratory Parameters?]. Dtsch Med Wochenschr. 2018;143(21):1549-55.
14. Andreis E, Appel M, Küllmer KA. Kalibrierung von Messsystemen zur Blutzuckerselbstkontrolle. Diabetes, Stoffwechsel und Herz2013. p. 149-55.
15. Beck RWB, R.M.; Cheng,P. Kollman,C.; Carlson,A.L.;Johnson,M.L.;Rodbard,D. The relationships between Time in Range, hyperglycemic metrics, and HbA1c. J Diab Scien Tech. 2018;12.
16. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2019;21(2):81-5.
17. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2018.
18. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(11):2370-6.
16. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):573-586.
17. Danne T, Cariou B, Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Banks P, Kushner JA, McGuire DK, Peters AL, Sawhney S, Strumph P. Improved Time in Range and Glycemic Variability With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of 24-Week Continuous Glucose Monitoring Data From the inTandem Program. Diabetes Care. 2019 Mar 4 pii: dc182149. doi: 10.2337/dc18-2149. [Epub ahead of print]
18. Mathieu C, Dandona P, Phillip M, Oron T, Lind M, Hansen L, Thorén F, Xu J, Langkilde AM; DEPICT-1 and DEPICT-2 Investigators. Glucose Variables in Type 1 Diabetes Studies With Dapagliflozin: Pooled Analysis of Continuous Glucose Monitoring Data From DEPICT-1 and -2. Diabetes Care. 2019 Apr 9. pii: dc181983. doi: 10.2337/dc18-1983. [Epub ahead of print]
19. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, Klaff LJ, Bode BW, Peters AL, Bailey TS, Garg SK. Improved Postprandial Glucose with Inhaled Technosphere Insulin Compared with Insulin Aspart in Patients

with Type 1 Diabetes on Multiple Daily Injections: The STAT Study. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Oct;20(10):639-647.

20. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, Kushner JA, Lapuerta P, McGuire DK, Peters AL, Sawhney S, Strumph P. HbA1c and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks with Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study. *Diabetes Care.* 2018 Sep;41(9):1981-1990.
21. Rosenstock J1, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, Zinman B, Skyler JS, George J, Soleymanlou N, Perkins BA. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2560-2569.