

ÖDG Positionspapier Diabetes Technologie (2021)
Diabetes technology: a position statement by the Austrian Diabetes Association (2021)

M Tauschmann¹, JK Mader², Y Winhofer-Stöckl³, R Weitgasser⁴, M Resl⁵, C Schelkshorn⁶, E Fröhlich-Reiterer⁷, SE Hofer⁸, S. Cvach⁹, B Rami-Merhar¹ und I Schütz-Fuhrmann¹⁰

- 1 Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
- 2 Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
- 3 Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinisch Universität Wien, Wien, Österreich.
- 4 Abteilung für Innere Medizin, Privatklinik Wehrle-Diakonissen, Salzburg, Österreich
- 5 Abteilung für Innere Medizin I, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, Linz, Österreich
- 6 1. Medizinische Abteilung Landeskrankenhaus Stockerau/Korneuburg, Stockerau, Österreich
- 7 Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich⁸
- 8 Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
- 9 Verband Österreichischer DiabetesberaterInnen, Graz, Österreich
- 10 3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wien, Österreich, sowie Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen, Hietzing

Korrespondenz:

OÄ Dr. Ingrid Schütz-Fuhrmann

3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing, Wolkersbergenstraße 1, 1130, Wien, Österreich
Email: ingrid.schuetz-fuhrmann@gesundheitsverbund.at

Zusammenfassung:

Dieses Positionspapier repräsentiert die Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) zur Nutzung von Diabetes-Technologie (Insulinpumpentherapie; kontinuierliche Glukosemesssysteme, CGM; Hybrid Closed Loop Systeme, HCL; Apps) und über den Zugang zu diesen technologischen Innovationen für Kinder, Jugendliche und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes (T1D). Das Positionspapier wurde basierend auf aktueller wissenschaftlicher Evidenz erstellt.

Abstract:

This position paper represents the recommendations of the Austrian Diabetes Society (ÖDG) on the use of diabetes technology (insulin pump therapy; continuous glucose monitoring, systems, CGM; hybrid closed-loop systems, HCL; apps) and access to these technological innovations for children, adolescents and adults with type 1 diabetes (T1D) based on current evidence.

Keywords:

Type 1 diabetes, diabetes technology, insulin pump therapy, CGM, threshold-suspension, AID, closed-loop, artificial pancreas, mobile apps, telemedicine.

Die nahe-normoglykämische Stoffwechselkontrolle mit Hilfe der funktionellen Insulintherapie (Basis/Bolus) gilt seit über 20 Jahren als Standard in der Therapie von Menschen, die an T1D erkrankt sind (1). T1D ist ein Resultat eines komplexen Zusammenspiels zwischen Umweltfaktoren, dem Mikrobiom, der Gene, des Stoffwechsels und des Immunsystems, welches stark zwischen den betroffenen Individuen variiert. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten und muss in der Diabetes-Klassifikation bei Erwachsenen bedacht werden. Im Kindes- und Jugendalter ist T1D die häufigste Stoffwechselerkrankung. Weltweit zeigen sich steigende Inzidenzzahlen (2), in Österreich zuletzt vor allem im Alter zwischen 5 und 14 Jahren (3).

Trotz großer Anstrengungen der Diabetesforschung in vielen Bereichen über die letzten Jahrzehnte besteht derzeit keine unmittelbare Aussicht auf Heilung eines T1D. Seit der Entdeckung von Insulin im Jahr 1921 ist somit die Insulinsubstitution die einzig wirksame Therapie. Für betroffene Menschen und Familien erfordert diese chronische Erkrankung ein lebenslanges und tägliches aufwendiges Management, um den Blutzucker im annähernd normoglykämischen Bereich zu halten. Empfohlene Behandlungsziele werden von vielen Menschen mit T1D nicht erreicht (4). Dabei ist aufgrund der langen prospektiven Diabetesdauer bei Manifestation im Kindesalter und gleichzeitig suboptimaler Einstellung eine deutlich erhöhte Risikokonstellation in puncto mikro- u. makrovaskulärer Komplikationen und auch der Mortalität gegeben (5).

Insulinpumpen und kontinuierliche Glukosemessung

Neben der Entwicklung von neuen Insulinen mit vorteilhaften Wirkprofilen haben Betroffene über die letzten drei Jahrzehnte vor allem von Fortschritten und Innovationen im Bereich der Diabetestechnologie profitiert. Insulinpumpen zur kontinuierlicher Insulinabgabe und Sensoren zur Glukosemessung haben sich sowohl im pädiatrischen Bereich als auch in der Betreuung von Erwachsenen im Vergleich zur Basis-Bolus-Therapie mittels Insulin-Pens und kapillären Blutzuckermessungen als zielführend und effektiv erwiesen (6-12).

Bei der Insulinpumpentherapie (oder continuous subcutaneous insulin infusion therapy, CSII) handelt es sich um eine Basis-Bolus-Therapie, bei der das Insulin subkutan mittels eines Katheters appliziert wird; sowohl kontinuierlich als sogenannte Basalrate (ersetzt das langwirksame Basalinsulin (-Analogon)) und als Bolus (zum Essen und zur Korrektur), beides mittels eines schnellwirksamen Insulins (-Analogon).

Unter kontinuierlicher Glukosemessung (continuous glucose monitoring, CGM) versteht man die Messung der Glukose im Subkutan Gewebe alle 1-15 Minuten mittels eines trans- oder subkutanen Sensors. Die zeitliche Verzögerung zum Blutzucker (Echtzeitglukose) beträgt je nach Messsystem ca. 10-20 Minuten, wird aber durch die aktuelle Sensor-Messtechnologie nahezu ausgeglichen, sodass Sensormessungen neben Blutzuckermessungen immer häufiger direkt herangezogen werden können, um Therapieentscheidungen zu treffen. Die Messwerte werden mittels eines Empfängergerätes erfasst und gespeichert und die Daten mithilfe spezieller Softwareprogramme ausgewertet.

Sowohl die Vorteile der Insulinpumpentherapie (Dosierbarkeit 20-fach feiner als bei Pens, kontinuierliche Abgabe einer bis zu halbstündlich einstellbaren Basalrate, Rechenunterstützung durch integrierten Computer) als auch die Vorteile von Glukosesensoren (kein oder nur selten notwendiges blutiges Messen, „immer“ aktuelle Glukosewerte, Alarmfunktionen, Trendanzeige) prädestinieren beide Systeme für den Einsatz bei Menschen mit T1D.

Insbesondere im Kindes- und Jugendalter ist die Verwendung von Insulinpumpen und CGM-Systemen sehr weit verbreitet, und die Nutzungsrate beträgt bei Kleinkindern für Insulinpumpen und CGM-Systemen >90 % (13).

Durch die Verwendung von Insulinpumpen und Glukosesensoren kann es AnwenderInnen dieser Technologie gelingen, die HbA1c-Werte als Ausdruck der metabolischen Einstellung weiter in den Normbereich zu verschieben, ohne dabei das Hypoglykämie Risiko zu erhöhen (14).

Therapieziele werden auf Technologie ausgerichtet

Der etablierten Messgröße HbA1c liegt ein Glukose-Mittelwert über zwei bis drei Monate zugrunde und gilt als gutes Maß für die Hyperglykämie, nicht jedoch für Hypoglykämien und Glukoseschwankungen. Letztere werden in Analogie zur Hyperglykämie ursächlich für mikrovaskuläre Spät komplikationen gesehen. Durch die immer größere Verbreitung von CGM-Systemen sowohl bei BenutzerInnen von Pumpen als auch Pens stehen deutlich mehr Daten zur Verfügung als bei der herkömmlichen kapillären Blutzuckermessung. Der Begriff „Time In Range“ (TIR = Zeit im Zielbereich), d.h. der Prozentsatz an Zeit mit Sensorglukosewerten im Bereich zwischen 70-180 mg/dl, hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist zu einer neuen Messgröße zusätzlich zum HbA1c geworden (15, 16). Mehr als 70% eines Tages sollten in diesem Bereich verbracht werden (15). Eine TIR von 70% entspricht dabei einem HbA1c-Wert von 7,0% (53 mmol/mol) oder knapp darunter (17, 18). Hinsichtlich Vermeidung von Hypoglykämien wurde das Ziel weniger als 4 % des Tages unter 70 mg/dl und weniger als 1 % unter 54 mg/dl zu verbringen in Konsensus-Guidelines formuliert (Abb. 1) (15). Die Zeit im Zielbereich korreliert mit dem HbA1c-Wert hinsichtlich des Folgeerkrankungsrisikos (19).

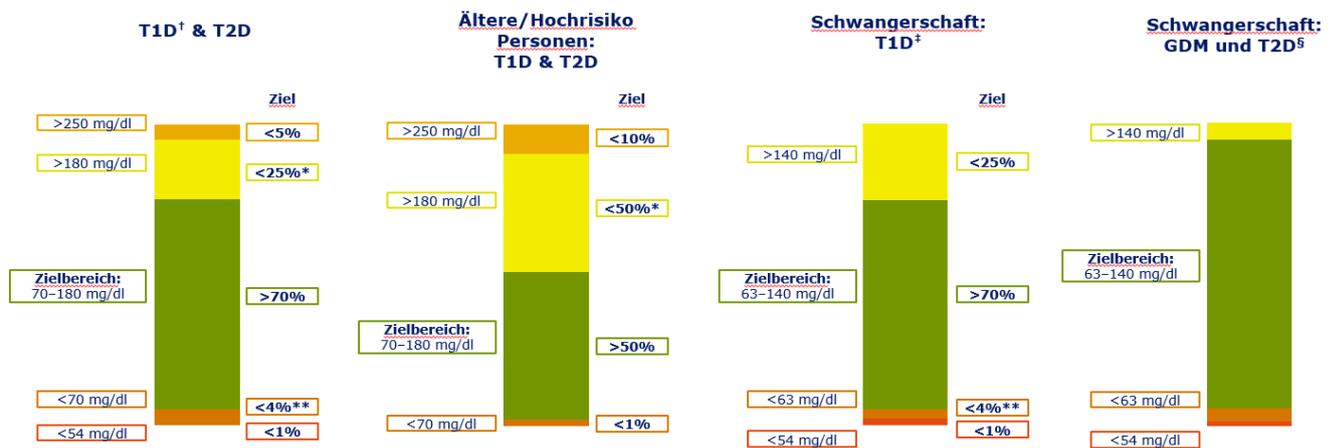


Abb. 1: Zeit im Zielbereich für einzelne Patientengruppen. *Beinhaltet Prozent der Werte >250 mg/dl; **beinhaltet Prozent der Werte <54 mg/dl; [†]bei Personen <25 Jahre falls das HbA_{1c}-Ziel bei 7,5% (58mmol/mol) liegt, dann sollte die TIR bei ~60% gelegen sein; [‡]Prozent der Zeiten in den einzelnen Bereichen basieren auf geringer Datenlage; [§]Keine Prozentangaben möglich aufgrund zu geringer Datenlage; es wird angenommen, dass so viel Zeit wie möglich im Zielbereich mit möglichst wenig Zeit über dem Zielbereich angestrebt werden soll (GDM - Gestationsdiabetes; T1D - Typ 1 Diabetes; T2D - Typ 2 Diabetes) Modifiziert nach Battelino et al (15).

Sensor-unterstützte Pumpentherapie, automatische prädiktive Hypoglykämie Abschaltung

In der Anwendung werden CGM-Systeme oft mit Insulinpumpen im Sinne einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie kombiniert. Die vorausschauende automatische Abschaltung der Insulinzufuhr bei drohender Hypoglykämie durch eine Pumpen-Sensor-Kombination ist in Österreich seit einigen Jahren verfügbar und hat sich vor allem in der Verringerung der Hypoglykämie-Häufigkeit und -Dauer bewährt (20-22).

Hybrid Closed Loop Systeme

Bei komplexeren automatisierten Insulinpumpen/CGM-Systemen, auch als „Künstliche Bauchspeicheldrüse“, „Hybrid Closed Loop Systeme“ (HCL) oder „automated insulin delivery“ (AID) Systeme bezeichnet, reguliert ein Algorithmus alle paar Minuten automatisch die Insulinzufuhr über die Pumpe unter Berücksichtigung der aktuellen und vergangenen sensor-generierten Glukoseverläufe. Im Vergleich zu Standardtherapie (Pumpe/Pen mit CGM), ist der Einsatz von HCL Systemen verbunden mit einer erhöhten TIR, sowie reduzierter Hyperglykämie und Hypoglykämie-Häufigkeit bei gleichzeitig moderater Reduktion der HbA1c-Werte (23, 24).

Eine Übersicht über die CE-zertifizierten Systeme (25-28) in der EU gibt Tabelle 1. In Österreich sind aktuell (Stand September 2021) nur zwei Systeme verfügbar bzw. durch Kostenübernahme der Krankenkassen gedeckt. Bei allen angeführten Systemen handelt es sich um Hybridlösungen, d.h. die basale Insulinabgabe wird durch den Algorithmus automatisch moduliert, den Mahlzeitenbolus gibt man manuell per Knopfdruck:

Tabelle 1: CE-zertifizierte HCL-Systeme. Adaptiert von Biester et al (29)

	CamAPS FX	Diabeloop DBLG1/DBL4T	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2 mit Control IQ
Insulinpumpe	Dana R/S, Dana-i	AccuChek Insight	MiniMed 670G	MiniMed 770G	MiniMed 780G	T-Slim X:2
Glukosensor	DexCom G6	DexCom G6	Guardian 3	Guardian 3	Guardian 3 od. Guardian 4	DexCom G6
Sensor-Funktionsdauer	10 Tage	10 Tage	7 Tage	7 Tage	7 Tage	10 Tage
Nötige Blutzucker-Kontrollen	Keine	Keine	Mindestens 4-6x/d	Mindestens 4-6x/d	Mindestens 2x/d (Guardian 3) bzw. keine (Guardian 4)	Keine
Art des Algorithmus	MPC	MPC	PID	PID	PID mit Fuzzy Logic und MPC Anteil	MPC
Plattform des Algorithmus	Android Smartphone	Handgerät	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe	In der Pumpe
Altersbeschränkung	>1 Jahr (auch für Schwangere)	12-18 Jahre (DBL4T) >18 Jahre (DBLG1)	>7 Jahre	>7 Jahre	>7 Jahre	>6 Jahre
Glukoseziel (mg/dl)	80-200	100-180	120	120	100 od. 120	110

Automatische Korrekturbolusgabe	nein	ja	nein	nein	ja	ja
Möglichkeit der Datenverfügbarkeit	Automatisch, Diasend	Download, Diasend (Sensordaten Clarity)	Download, CareLink	Automatisch, CareLink	Automatisch, CareLink	Download, Diasend (Sensordaten Clarity)
Sonstiges	„Boost-Modus“	Variable „Aggressivität“	-	per Handy anzusehen	per Handy anzusehen	Nachtmodus
Temporäres Ziel erhöhen	„Ease off“/Aktivitätsmodus“	Zen-Modus (20-40 mg/dl höher als aktuelles Ziel)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Temp. Ziel (150 mg/dl)	Aktivitätsmodus
Verfügbar in Österreich (10/21)	Ggf. bei privater KV	nein	ja	ja	nein	nein

PID „proportional integral derivative“, MPC „model predictive control“, KV Krankenversicherung

Unterschiede bestehen in den Komponenten: je nach System kann es sein, dass trotz eines Glukosesensors zusätzlich zur Kalibrierung auch einzelne präprandiale kapilläre Glukosewerte nötig sind. Andere Sensoren kommen laut Herstellerangabe ohne kapilläre Glukosewerte aus. Manche Systeme können Glukosewerte per Bluetooth-Verbindung auf ein Smartphone übermitteln. Es gibt auch Systeme, bei denen der Steuerungsalgorithmus nicht in der Pumpe eingebaut ist, sondern sich auf einem externen Gerät bzw. als App auf einem Mobiltelefon befindet (siehe Tabelle 1).

Technologie als Grundlage für telemedizinische Betreuung

Alle Insulinpumpen, CGM-Systeme und HCL-Systeme können über Cloudbasierte Software ausgelesen werden bzw. werden Daten zum Teil schon automatisch in die entsprechende Cloud hochgeladen. Damit besteht die ideale technische Grundlage für eine telemedizinische Betreuung, die vor allem während der Sars-Cov-2 Pandemie in vielen Diabetes-Zentren zu einer neuen Realität geworden ist (30, 31). Auch über die Pandemie hinaus birgt die Telemedizin großes Potential in der Langzeitbetreuung von Menschen mit Diabetes mellitus, das jedoch erst nach Klärung offener Fragen (u.a. zur Finanzierung bzw. auch bezüglich Erreichbarkeit von medizinischem Personal außerhalb von Kernzeiten) optimal nutzbar gemacht werden kann.

Vermittlung von Theorie und Praxis

Die Implementierung und Verwendung von Diabetes Technologie muss fundiert vermittelt und trainiert werden (32). Strukturierte formale Schulungsprogramme haben sich als effektiv im Sinne von verbesserter glykämischer Kontrolle, Akzeptanz und Zufriedenheit der AnwenderInnen erwiesen(33, 34). Um eine qualitativ hochwertige Versorgung zu gewährleisten sind kontinuierliche Fortbildungen der Diabetestteams unverzichtbarer Teil eines erfolgreichen Qualitätsmanagements.

Therapie-Empfehlung der ÖDG für den Einsatz von Diabetestechnologie (CSII; CGM; HCL, Apps) inkl. Option zur Telemedizin.

Obwohl es in den letzten 25 Jahren gelungen ist, das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen substantiell zu reduzieren leben Menschen mit T1D im Schnitt 8 bis 13 Jahre kürzer als eine vergleichbare Population von Menschen ohne Diabetes mellitus Typ 1(35). Ein kurativer Therapieansatz steht für den autoimmunen T1D nicht zur Verfügung, ebenso wenig sind einfache für jeden Betroffenen passende Therapieoptionen vorhanden. Das

Therapiekonzept für Menschen mit T1D bleibt komplex und vielfältig. Basierend auf dieser Expertise muss Menschen mit T1D der Zugang zu neuen und unterschiedlichen technologischen Innovationen (CSII, CGMS, HCL, Apps) inklusive der Option zur Telemedizin in Österreich ermöglicht und als Leistung definiert werden. Die Indikationsstellung und Verordnung muss durch SpezialistInnen mit langjährige Erfahrung in der Betreuung von Menschen mit T1D sowohl aus dem Bereich der Kinder- und Jugendheilkunde wie der Inneren Medizin mit Fokus auf Diabetologie erfolgen.

Interessenskonflikte:

MT hat Honorare für Vorträge oder Advisory Boards von Abbott, NovoNordisk und Eli Lilly erhalten und ist Prüfarzt einer CamAPS-Studie in Österreich.

BRM hat Honorare für Vorträge oder Advisory Boards von Eli Lilly, Sanofi, Abbott, Medtronic, Menarini und Roche erhalten und ist Prüfarztin bei der CamAPS-Studie in Österreich.

SEH hat Honorare für Vorträge oder Advisory Boards von E. Lilly, Sanofi, Pfizer und Vertex erhalten.

ISF hat Honorare für Vorträge von Dexcom, Medtronic, Insulet, Abbott, Roche erhalten.

RW: Study grants: Eli Lilly, NovoNordisk, Sanofi, Advisory Board member und Lecture fees: Abbott Diabetes Care, Dexcom, NovoNordisk, Sanofi, Roche Diabetes Care

J.K. Mader hat in den letzten 36 Monaten Honorare von folgenden Firmen erhalten: Novo Nordisk, sanofi-aventis, Nintamed, Eli Lilly, Takeda, Merck Sharp & Dohme, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic Minimed, Roche Diabetes Care, Servier. Forschungsgelder: Novo NordiskEFR hat Honorare für Vorträge and Advisory Boards von Eli Lilly, Sanofi und Novo Nordisk erhalten und ist Prüfarztin einer CamAPS-Studie in Österreich.

YWS: hat Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit erhalten von: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche, Sanofi Aventis.

MR hat in den letzten 36 Monaten Honorare von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, Abbott, Roche Diabetes Care.

SC: hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Medtronic, Beratung für Dexcom erhalten und ist Studien-Koordinatorin bei der CamAPS-Studie in Österreich

Referenzen

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas (9th edition) 2019 [Available from: <http://www.diabetesatlas.org>].
3. Rami-Merhar B, Hofer SE, Fröhlich-Reiterer E, Waldhör T, Fritsch M, Group ADIS. Time trends in incidence of diabetes mellitus in Austrian children and adolescents <15 years (1989-2017). *Pediatr Diabetes.* 2020.
4. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66-72.
5. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet.* 2018;392(10146):477-86.

6. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008;25(7):765-74.
7. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47.
8. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51(6):941-51.
9. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):729-40.
10. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):52-8.
11. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, Devries JH, Mudde AH, Scholten RJ. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:Cd008101.
12. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(4):311-20.
13. van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, Rami-Merhar B, Lilienthal E, von Sengbusch S, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care.* 2019;42(11):2050-6.
14. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2017;318(14):1358-66.
15. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-603.
16. 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.
17. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(4):614-26.
18. 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.
19. 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.* 2019;42(3):400-5.
20. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(12):1240-7.

21. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369(3):224-32.
22. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40(6):764-70.
23. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):501-12.
24. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;361:k1310.
25. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016;316(13):1407-8.
26. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* 2018;392(10155):1321-9.
27. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Cengiz E, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(9):836-45.
28. Amadou C, Franc S, Benhamou PY, Lablanche S, Huneker E, Charpentier G, et al. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Adverse Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care.* 2021;44(3):844-6.
29. Biester T, Dovc K, Chobot A, Tauschmann M, Kapellen T. [Individualization of diabetes treatment by automated insulin delivery]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2021;1-8.
30. Sarteau AC, Souris KJ, Wang J, Ramadan AA, Addala A, Bowlby D, et al. Changes to care delivery at nine international pediatric diabetes clinics in response to the COVID-19 global pandemic. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(3):463-8.
31. Wilmot EG, Lumb A, Hammond P, Murphy HR, Scott E, Gibb FW, et al. Time in range: A best practice guide for UK diabetes healthcare professionals in the context of the COVID-19 global pandemic. *Diabet Med.* 2021;38(1):e14433.
32. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology:. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S85-S99.
33. Bergis D, Ehrmann D, Albrecht C, Haak T, Kulzer B, Hermanns N. Comparison of the efficacy of an education program for people with diabetes and insulin pump treatment (INPUT) in a randomized controlled trial setting and the effectiveness in a routine care setting: Results of a comparative effectiveness study. *Patient Educ Couns.* 2019;102(10):1868-74.
34. Schlüter S, Freckmann G, Heinemann L, Wintergerst P, Lange K. Evaluation of the SPECTRUM training programme for real-time continuous glucose monitoring: A real-world multicentre prospective study in 120 adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2021;38(2):e14467.
35. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2449-62.