

# Kann man durch CGM-Profile Menschen mit Typ 1 Diabetes und einem hohen Risiko für schwere Hypoglykämien identifizieren? Erste Ergebnisse der Baseline-Erhebung der bundesweiten HypoDE-Studie

Hermanns N.<sup>1,2</sup>, Freckmann G.<sup>3</sup>, Ehrmann D.<sup>1,2</sup>, Faber-Heinemann G.<sup>4</sup>, Heinemann L.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim

<sup>2</sup>Otto-Friedrich-Universität Bamberg, Bamberg, Germany

<sup>3</sup>Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Germany,

<sup>4</sup>Science-Consulting in Diabetes GmbH, Düsseldorf, Germany, <sup>5</sup>Institut für Stoffwechselforschung, Neuss, Germany



## EINLEITUNG

Menschen mit einem Typ 1 Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung haben ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien (definiert als Hypoglykämie zu deren Behandlung die Hilfe Dritter notwendig ist). In dieser Untersuchung soll geklärt werden, inwieweit in einer solchen Hochrisikogruppe mit Hilfe von Glukosedaten der kontinuierlichen Glukosemessung (CGM), Personen identifiziert werden können, die im letzten Jahr eine schwere Unterzuckerung erlitten haben. Es wurden Baseline-Daten der HypoDE Studie analysiert, um die folgenden Fragen zu beantworten: 1) Sind die CGM Glukoseprofile von Menschen mit und ohne schwere Hypoglykämien unterschiedlich? 2) Können die CGM-Profile genutzt werden, um Personen mit schweren Hypoglykämien in dieser Hochrisikogruppe zu identifizieren? 3) Wie sind die Screeningeigenschaften von CGM Glukoseprofilen zur Identifikation von Personen mit schweren Hypoglykämien?

## METHODIK

Es wurden die Baselinedaten von 126 Teilnehmern der HypoDE Studie, eine deutschlandweit durchgeführten, multizentrischen Studie zur Überprüfung der Effektivität der CGM-Profile zur Reduktion von Hypoglykämien, analysiert. Alle Teilnehmer trugen für 28 Tage ein verblindetes CGM-Gerät (DEXCOM G4). Zusätzlich wurden per Fragebogen Diabetesbelastung (DDS) und Hypoglykämie-Angst (HFS) erfasst. Es wurde die tägliche Dauer von hypoglykämischen Phasen ( $\leq 70$  mg/dl,  $\leq 60$  mg/dl,  $\leq 55$  mg/dl,  $\leq 50$  mg/dl) und die Anzahl von Hypoglykämien, die 55mg/dl oder niedriger waren und mindestens für 20 Minuten andauerten (55er-Ereignisse) untersucht. Mit Hilfe von Receiver Operating Curves (ROC) wurden die Tauglichkeit der CGM-Profile für die Identifikation von Personen mit schweren Hypoglykämien untersucht. Ebenso wurde die Sensitivität, Spezifität und die positiven und negativen prädiktiven Werte kalkuliert, um die Screeningeigenschaften der CGM-Profile zu bestimmen.

## ERGEBNISSE

- Bei 65 von 126 Teilnehmern war im letzten Jahr eine schwere Hypoglykämie, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte, aufgetreten. Die Stichprobencharakteristika finden sich in der Tabelle 1. Diabetesdauer und HbA1c unterscheiden sich signifikant zwischen beiden Gruppen, ebenso der Unawarenessscore. Personen mit schweren Hypoglykämien berichten mehr Sorgen und Vermeidungsverhalten in Bezug auf Hypoglykämien und einen höheren Diabetes-Distress.
- Die Tabelle 2 und die Abbildung 1 zeigt die CGM-Profile für Personen mit und ohne schwere Hypoglykämien in der Anamnese. Die parametrische und nicht-parametrische statistische Überprüfung zeigt signifikant unterschiedliche CGM-Profile bei Personen mit und ohne schwere Hypoglykämien.
- Die ROC und die Fläche unter der ROC sind in der Abbildung 2 und 3 dargestellt. Die ROC befindet sich oberhalb der diagonalen Linie, was eine gute Screeningeigenschaft von CGM-Profilen anzeigt. Die 95% Konfidenzintervalle schneiden die 0,5 Linie nicht, dies zeigt an, dass die CGM-Profile signifikant besser Personen mit schweren Hypoglykämien identifizieren kann als eine zufällige Klassifikation.
- Die Sensitivität, Spezifität und die positiven und negativen prädiktiven Werte sind in den Abbildungen 4 und 5 dargestellt. Obwohl Sensitivität und Spezifität generell als zufriedenstellend zu bewerten sind, gibt es deutlichen Raum für die Verbesserung dieser Screeningeigenschaften.
- In der Abbildung 6 ist die „Hazard-Ratio“ abgebildet. Das Risiko von schweren Hypoglykämien ist ungefähr verdoppelt, wenn sich die Parameter der CGM-Profile um eine Standardabweichung erhöhen.

## DISKUSSION

In der Hochrisikogruppe von Personen mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, können CGM-Profile deutlich Personen mit und ohne schwere Hypoglykämien in der Anamnese unterscheiden. Auch zeigt sich eine recht gute Übereinstimmung der unterschiedlichen Parameter des CGM-Profiles. Die Auswahl eines bestimmten Parameters des CGM-Profiles scheint nicht so wichtig zu sein, da die verschiedenen Parameter des CGM-Profiles eine ähnliche Fähigkeit besitzen zwischen Personen mit und ohne Hypoglykämieproblemen zu unterscheiden. Allerdings zeigen die ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte an, dass die Screeningeigenschaften von CGM-Daten noch weiter verbessert werden sollten.

Tabelle 1: Charakteristika der untersuchten Patienten

Stichprobenbeschreibung (n=126)	Alle N=126	Ohne SH n=61	Mit SH N=65	p
Mittleres Alter (± SD) in J.	46.5 (±11.6)	46.1 (± 12.4)	46.9 (± 10.8)	.680
% weiblich	36.5 %	34.4%	38.5%	.641
Mittlere Diabetesdauer (± SD) in J.	20.5 (±13.7)	17.9 (±13.1)	22.8 (±14.0)	.046
Mittlerer HbA1c (± SD) in %	7.5 (± 1.0)	7.7 (±0.9)	7.3 (±1.0)	.035
Mittlerer Unawareness Score (± SD)	5.0 (±1.1)	4.7 (±0.7)	5.2 (±1.3)	.013
Mittlere Insulindosis (± SD) in IE/KG	0.58 (±0.25)	0.55 (±0.19)	0.61 (±0.31)	.191
Hypoglycemia worry scale	32.3 (±15.5)	29.0 (±15.8)	35.4 (±14.6)	.021
Hypoglycemia behavior scale	20.8 (±9.0)	18.9 (±8.4)	22.5 (±9.3)	.025
Diabetes Distress Scale	2.5 (±0.8)	2.3 (±0.8)	2.7 (±0.8)	.005

Tabelle 2: Hypoglykämische CGM-Profile

Stichprobenbeschreibung (n=126)	Alle N=126	Ohne SH n=61	Mit SH N=65	p
Mittlere Tragezeit (± SD) in Tagen	26.8 (± 4.3)	26.5 (±2.6)	27.4 (±4.8)	.159
Mittlere Dauer der Glukose $\leq 70$ mg/dl (± SD) pro Tag in Minuten	109.0 (± 91.4)	78.7 (±61.7)	136.2 (± 105.4)	<.001
Mittlere Dauer der Glukose $\leq 60$ mg/dl (± SD) pro Tag in Minuten	65.2 (±65.5)	44.1 (±40.8)	84.9 (±77.9)	<.001
Mittlere Dauer der Glukose $\leq 55$ mg/dl (± SD) pro Tag in Minuten	47.9 (±53.4)	31.2 (±32.0)	63.6 (±64.4)	.001
Mittlere Dauer der Glukose $\leq 50$ mg/dl (± SD) pro Tag in Minuten	34.4 (±42.6)	20.8 (±24.1)	46.6 (± 52.1)	.001
Mittlere Anzahl von 55 er Ereignissen pro 28 Tage (± SD)	12.7 (±11.8)	9.1 (±8.4)	16.0 (±13.4)	.001

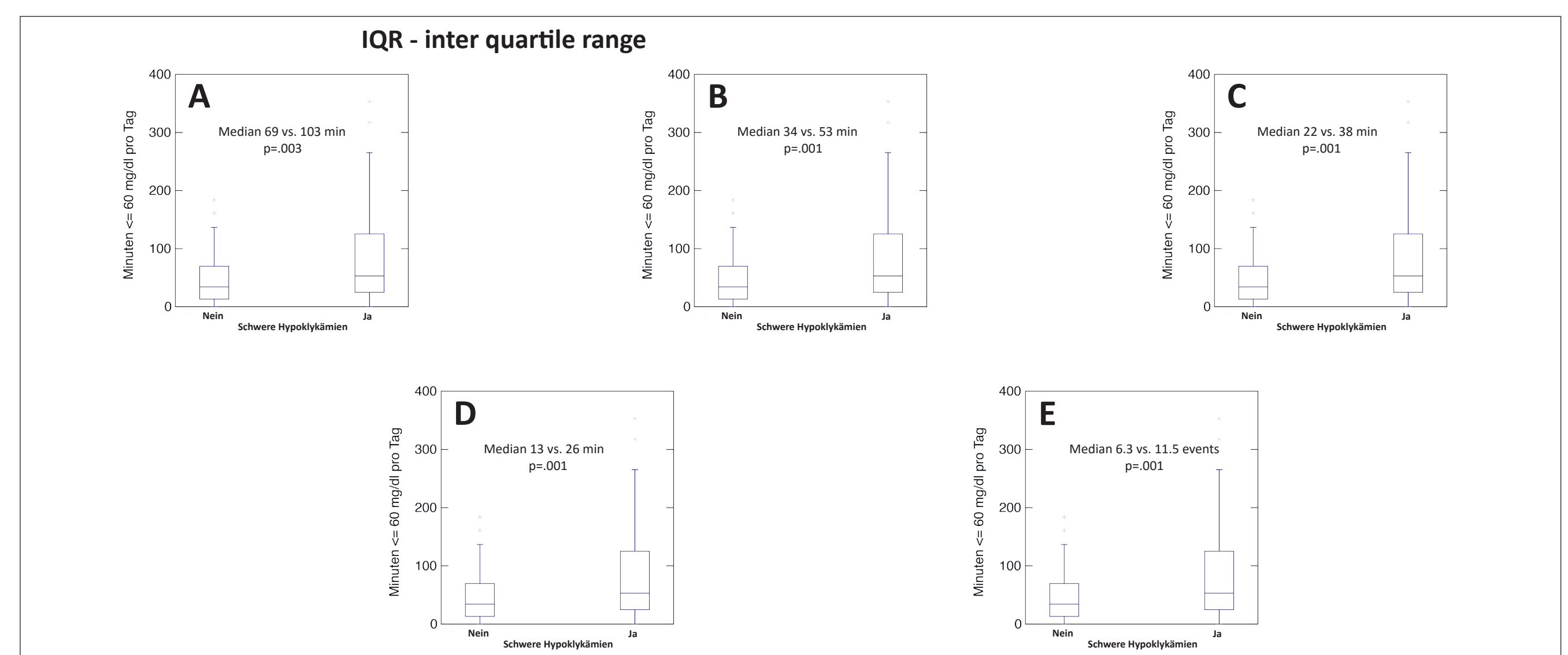


Abbildung 1: Box Plots zur Differenz der Dauer verschiedener hypoglykämischer Phasen bzw. Anzahl der 55er Ereignisse in Menschen mit und ohne Hypoglykämieprobleme (A =  $\leq 70$  mg/dl; B =  $\leq 60$  mg/dl; C =  $\leq 55$  mg/dl; D =  $\leq 50$  mg/dl; E = Anzahl der 55 Ereignisse)

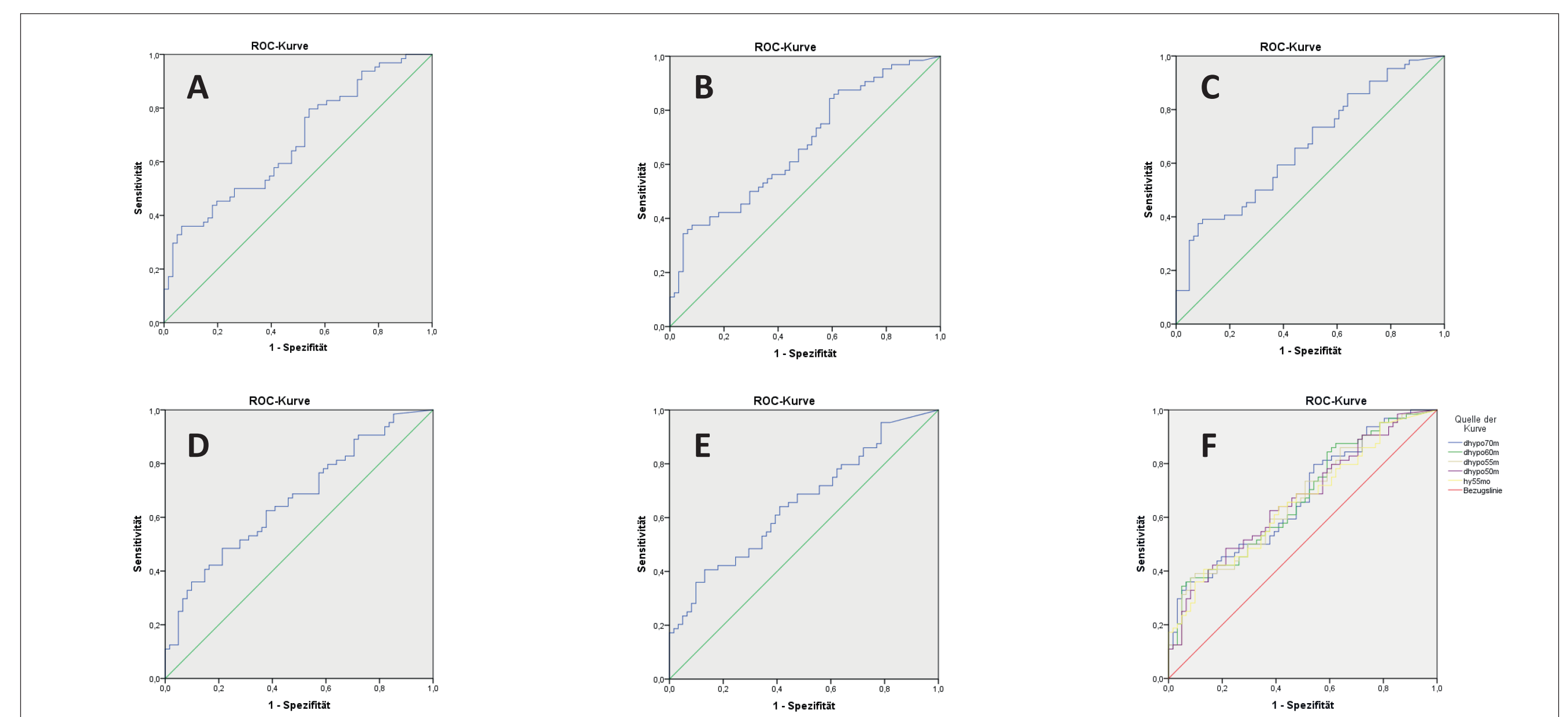


Abbildung 2: Receiver Operating Curves (ROC) der Screeningeigenschaften der verschiedenen Parameter des CGM Profils zur Identifizierung von Personen mit schweren Unterzuckerungen (A =  $\leq 70$  mg/dl; B =  $\leq 60$  mg/dl; C =  $\leq 55$  mg/dl; D =  $\leq 50$  mg/dl; E = Anzahl der 55 Ereignisse; F = alle ROC

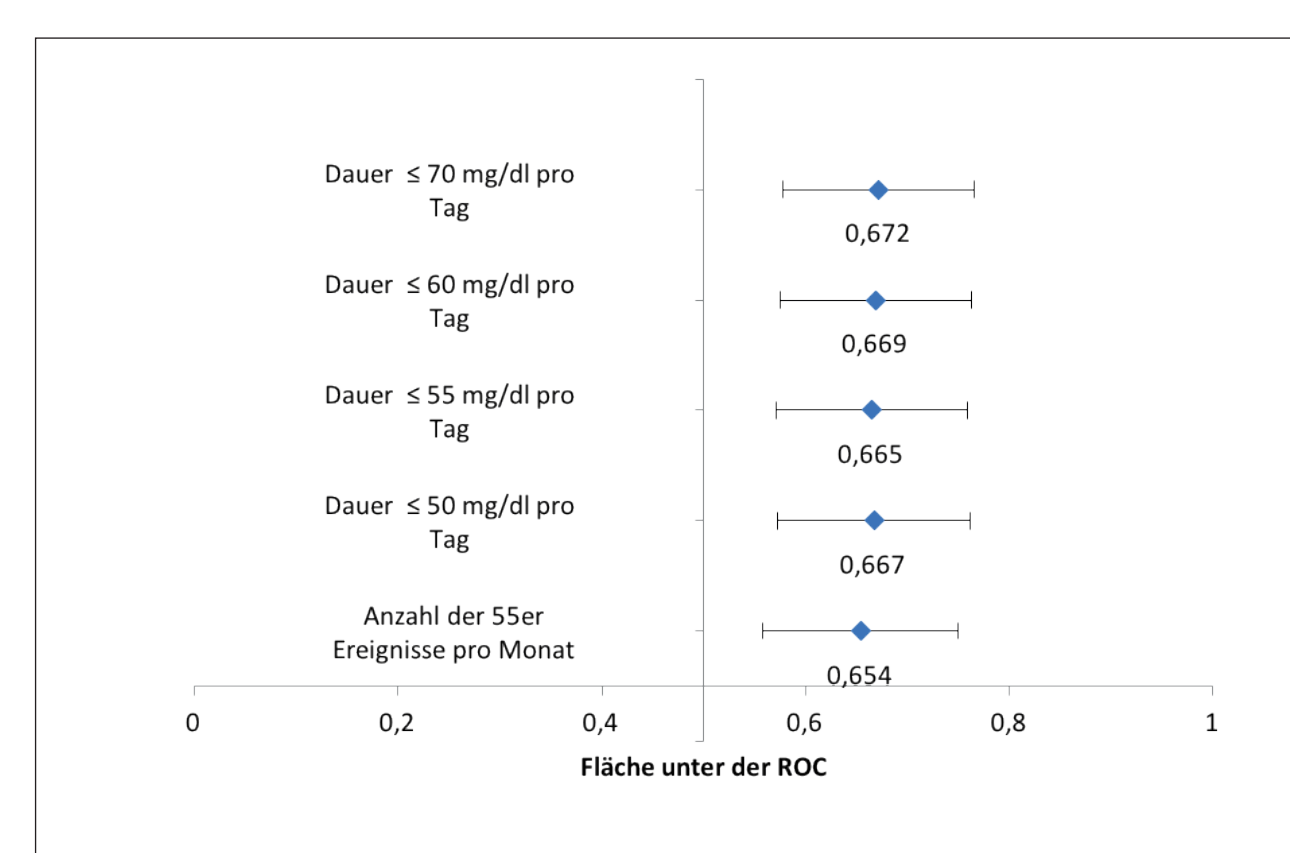


Abb. 3: Fläche unter der receiver operating curves der verschiedenen CGM-Profile mit 95% KI

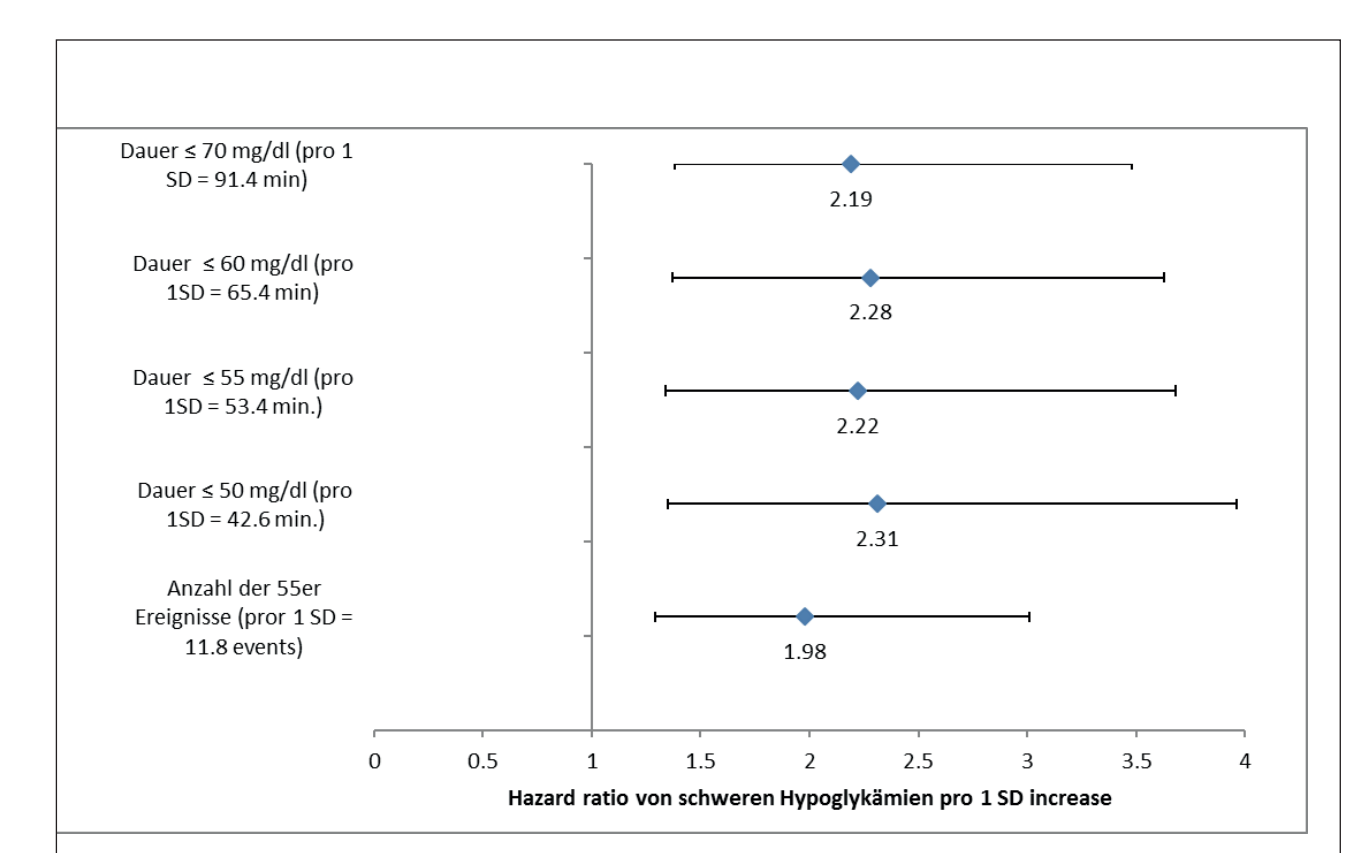


Abb. 6: Hazard ratio für schwere Hypoglykämien pro Erhöhung um 1 SD

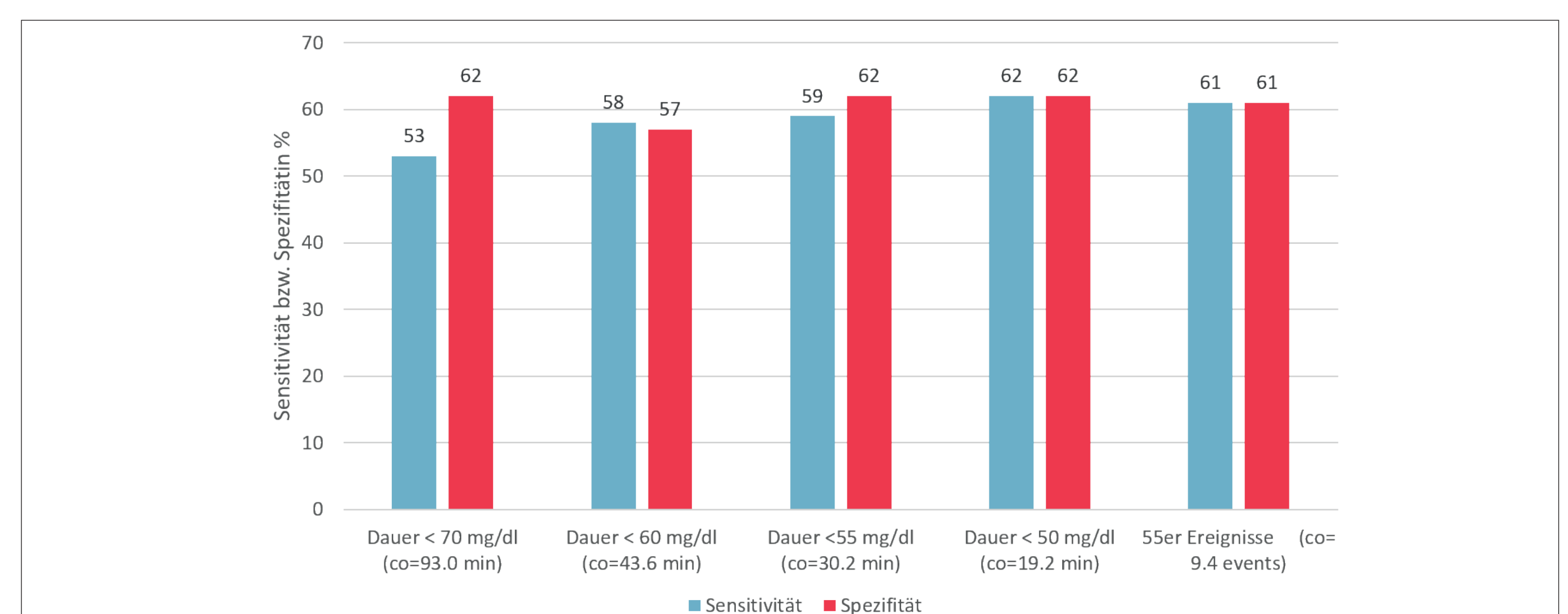


Abbildung 4: Sensitivity und Spezifität der verschiedenen Parameter der CGM Profile

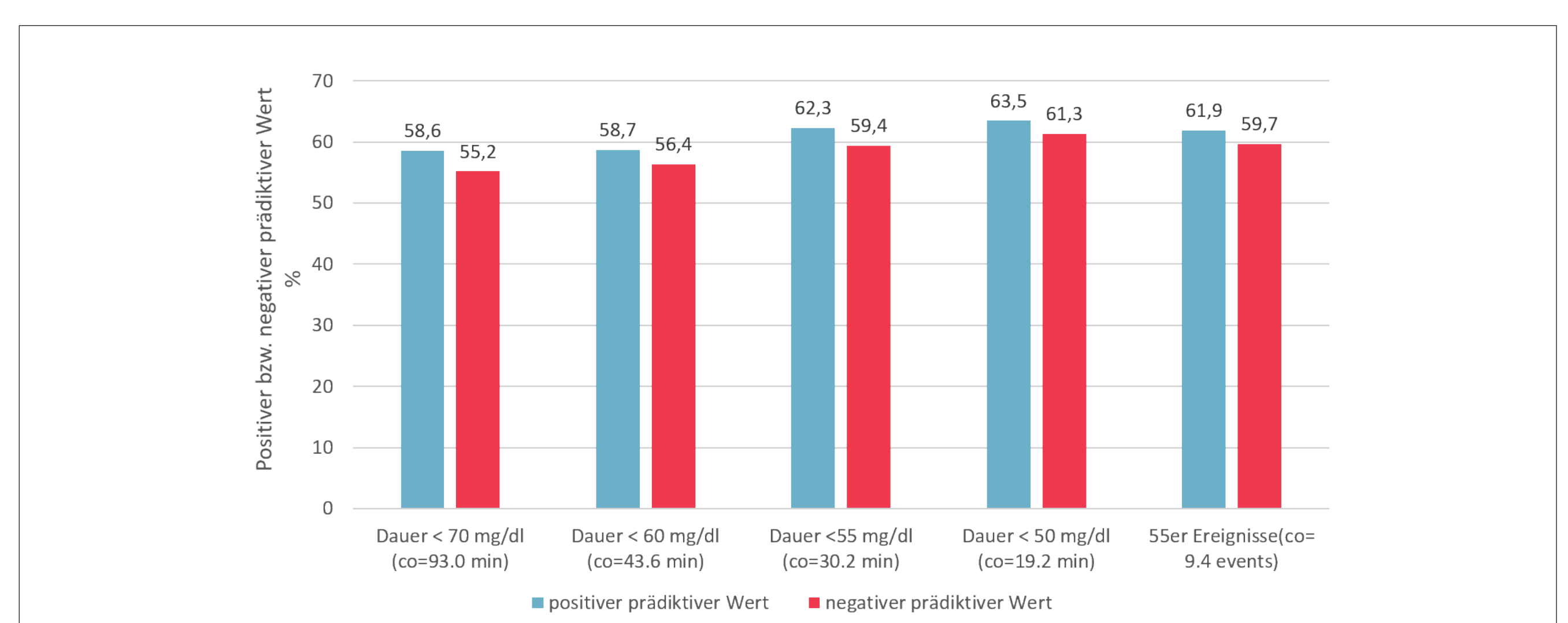


Abbildung 5: Positive and negative prädiktive Werte der verschiedenen Parameter der CGM-Profile