

Diabetes type 1 og kontinuerlig glukosemåling

**Litteraturstudie av Nakita Saleem, kull vår 2013
Veileder: Professor Jens Petter Berg**



Det medisinske fakultetet 2018

Abstract:

Continuous glucose monitoring (CGM) is an important advancement in managing diabetes mellitus type 1 and is challenging the much used glucose meter. I wanted to find out more about diabetes mellitus type 1 and what tools are used to monitor blood glucose. I was curious about the fact that CGM is inserted into the interstitial fluid and therefore monitors the interstitial glucose and if this is the same value as the venous blood glucose. I wanted to know how this affects the CGM and if it leads to better treatment.

The interstitial fluid and blood glucose can be looked upon as two separate compartments, but they are in equilibrium of each other. The glucose concentration in each of the compartments is in proportion. However when the blood glucose is rapidly rising there is a delay in the equilibration in the two physiological compartments and the glucose sensors shows lower values compared to venous plasma glucose.

There are different characteristics when it comes to patient selection that one must consider. The successfulness of CGM relies upon the fact that patients understand the technology and therefore use it frequently and efficiently. If used correctly the combination of CGM and insulin pump can clinically reduce HbA1c with -0.68 %-points compared to self monitoring of blood glucose (SMBG) and multiple daily injections (MDI). CGM does however not reduce hypoglycemia, but the amount of time spent having a blood glucose >10 mmol/L is reduced by 1 hour per day.

Metode:

Den første søksmotoren jeg brukte var McMaster Plus, deretter Pubmed.

På McMaster plus brukte jeg søkeord som "continuous glucose monitoring" og "type 1 diabetes". Treffene viste kilder plassert på kunnskapspyramiden. Jeg ble tatt videre til EBM Guidelines og UpToDate. Jeg så også på kilder som ble brukt her. Jeg fant 9 artikler som passet til min problemstilling.

På Pubmed søkte jeg på "compartments AND interstitial AND blood glucose". Etter å ha lest gjennom abstraktet til de relevante artiklene som kom opp valgte jeg 1 artikkel som passet til min problemstilling.

Jeg søkte deretter på helsedirektoratet, fhi, nhi, diabetesforbundet, WHO, American Diabetes Association, diabetes.co.uk, legemiddelhåndboka og hjemmesidene til de ulike glukoseapparatene. På disse sidene søkte jeg på "type 1 diabetes" og "diagnosis of diabetes". På hjemmesidene til de ulike glukoseapparatene søkte jeg på apparatnavnene der jeg trykket på bruksmåte. Her fant jeg informasjon som var relevant til min problemstilling.

Innholdsfortegnelse

Innledning

- Abstract.....2
- Metode.....3
- Diabetes og diagnose.....5
- Målemetoder og behandling.....6

Hoveddel

- Hvordan apparatene fungerer.....7
 - 1) Egenmåling.....7
 - Glukosestrimler og glukoseapparater.....7
 - 2) Multiple daglige injeksjoner vha insulinpenn eller insulinsprøyte.....8
 - Insulinpumpe og kontinuerlig glukosemåling.....8
 - 3) Insulinpumpe uten CGM.....8
 - 4) CGM uten insulinpumpe.....10
 - 5) Insulinpumpe og CGM.....12
- Blodglukose vs. Vevsglukose.....13
- Økonomiske aspekter.....17

Avslutning

- Sammenligne metoder. Bedre behandling?.....17
- Kilder.....19

Innledning

Diabetes og diagnose

Diabetes mellitus er en kronisk tilstand der blodglukosenivået er forhøyet på grunn av mangel på insulinsekresjon som ved diabetes type 1, eller en blanding av nedsatt effekt av insulin og redusert insulinsekresjon som ved diabetes type 2 (1). Insulin er et hormon som fører til at glukose blir tatt opp i celler, og når dette ikke er til stede, blir glukosenivået i blodet høyere enn normalt. I Norge ble det beregnet i 2014 at det totalt var 218.000 personer som hadde diabetes. Av disse var det 28.000 personer som hadde diabetes type 1 og resten diabetes type 2(2).

For å stille diagnosen diabetes anbefaler Helsedirektoratet at man måler HbA1c. Hvis HbA1c ikke kan brukes, diagnostiseres diabetes ved å måle plasmaglukose enten fastende eller 2 timer etter en glukosetoleransetest. De diagnostiske grensene er:

- HbA1c $\geq 6,5$ % / 48 mmol/mol,
- fastende plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol/L,
- plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/L 2 timer etter en oral glukosetoleransetest,
- tilfeldig plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/L og symptomer på diabetes.

Verdi over diagnostisk grense må bekreftes i ny prøve før diagnosen kan stilles med unntak ved tilfeldig plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/L.

Helsedirektoratet anbefaler sterkt at HbA1c brukes som primær diagnostisk test (3). HbA1c angir den gjennomsnittlige glukoseverdien i blodet de siste 8-12 ukene, og utgjør andelen av hemoglobin som har kovalent bundet glukose til den første aminosyren i beta-kjeden til hemoglobinet. Blodprøve til måling av HbA1c kan tas når som helst på døgnet og det trengs ikke spesielle pasientforberedelser før blodprøvetakingen som for eksempel faste. HbA1c kan påvirkes av genetiske, hematologiske og sykdomsrelaterte faktorer. De vanligste faktorene som kan føre til misforhold mellom nivået av HbA1c og pasientens gjennomsnittlige plasmaglukose er hemoglobinopater, og tilstander assosiert med endret omsetning av erytrocytter som for eksempel anemier. Ved diagnostikk av disse tilfellene anbefales det at man heller bruker glukosemålinger (4).

Den vanligste formen for diabetes hos barn er type 1 diabetes, men sykdommen oppstår også hos voksne (2). Ved diabetes type 1 finner det som regel sted en autoimmun ødeleggelse av insulinproduserende betaceller i pankreas. Ødeleggelsen fører til at det produseres for lite insulin eller ikke i det hele tatt, og dermed holdes ikke blodglukosenivået i det fysiologisk normale området (5). Diabetes er en multifaktoriell sykdom som forårsakes av miljøfaktorer og genetiske faktorer. Arveligheten er polygen og genotypen med størst genetisk bidrag er MHC (major histocompatibility complex). Det er derimot bare en konkordansrate på 50 % hos monozygote tvillinger, som indikerer at det er også bidrag av viktige miljøfaktorer (6). MHC sitter på kromosom 6 i en region som er assosiert med genene til HLA. HLA er et polymorft molekyl som gjenkjennes av immunsystemet. Funksjonen til HLA er å presentere antigener til T-celler og dette kan starte en T-celleproliferasjon. Det er 2 hypoteser når det gjelder diabetes type 1. Det kan være at immunsystemet overreagerer og ødelegger betaceller i pankreas når HLA presenterer et betacelleautoantigen eller at betacelleautoantigenet blir presentert på en måte som ikke promoterer selvtoleranse (7).

Ukontrollert høyt glukosenivå i blodet kan føre til flere komplikasjoner der noen oppstår akutt og noen oppstår senere. De akutte komplikasjonene finner sted på grunn av hormonelle påvirkninger som fører til økt glykogenolyse og glukoneogenese, samtidig som glukose ikke blir tatt opp i celler. Pasienten får dermed hyperglykemi, osmotisk diurese, elektrolytttap, dehydrering, nedsatt glomerulær filtrasjon, og hyperosmolaritet. I tillegg øker lipolysen som gir en økning i frie fettsyrer og oksidering av disse danner ketoner. Når bufferkapasiteten overskrides resulterer dette i en metabolsk acidose ($\text{pH} < 7,35$). Blodet kan bli livstruende surt og de kliniske symptomene er polyuri, polydipsi, vektnedgang, dehydrering, nedsatt allmenntilstand, og kompensatorisk økt respirasjonsfrekvens for å få ned pCO_2 (8). Senkomplikasjonene er mikrovaskulære, nevrologiske og makrovaskulære. Man må kontrollere blodglukosen for å unngå retinopati, nefropati, nevropati og kardiovaskulær sykdom (9).

Behandling av diabetes type 1 er primært å erstatte kroppens manglende produksjon av insulin. Insulin er et proteinhormon og kan ikke tas peroralt siden det blir ødelagt av magesyre og proteolytiske enzymer. Ved hjelp av subkutan insulininjeksjon, insulinpumpe og kontinuerlig glukosemåling kan man tilpasse mengden insulin som må injiseres etter behov ved hjelp av insulinpreparater som har forskjellig virkningstid(10). Hurtigvirkende insulin er raskt innsettende og har kortvarig virkning. Det virker etter 30 minutter, har en maksimaleffekt etter 1-3 timer og slutter å virke etter 3-8 timer. Det kan settes subkutant, intramuskulært og intravenøst, og brukes ved måltider, i insulinpumper og ved behov for insulininfusjon i sykehus. Middels langtidsvirkende virker etter 1 time og 30 minutter, har en maksimaleffekt etter 4-12 timer og slutter å virke etter 24 timer. Dette er gjennomsnittstall og det er variasjoner fra dag til dag hos samme pasient. Virkningstiden avhenger av injeksjonsstedet, dosestørrelse, injeksjonsdybde og fysisk aktivitet. Det vanligste er å bruke 2 middelslangtidsvirkende doser, 1 på morgnen og 1 på kvelden som basalinsulin, supplert med hurtigvirkende insulin til hvert måltid (11).

Det er viktig å ikke sette for mye insulin fordi det kan gi hypoglykemi. Symptomene er forvirring, tap av bevissthet, anfall og død. Hypoglykemi er et vanlig problem hos barn og unge med diabetes type 1, på grunn av utfordringene med varierende spisemønstre, insulindosering, ujevn aktivitet og vanskeligheter med å kjenne igjen symptomene. Puberteten er assosiert med insulinresistens, noe som gjør det enda vanskeligere å finne riktig dose under denne tidsperioden (12). Det beste er å prøve å finne en balanse mellom å ikke sette for lite, men heller ikke sette for mye insulin.

Målemetoder og behandling:

Det er viktig å passe på glukosenivået i blodet og det finnes ulike hjelpemidler og metoder man kan benytte seg av når det gjelder å måle glukose og å injisere insulin:

- 1) Egenmåling av glukose (Self Monitoring of Blood Glucose, SMBG) er en viktig del av behandlingen der man stikker seg i fingeren og måler det kapillære glukosenivået. Dette bør gjøres 4-8 ganger per dag slik at insulindosen blir justert etter behovet.

Etter egenmålingen kan man bruke:

- 2) Injeksjoner subkutant ved multiple daglige injeksjoner (MDI) ved hjelp av insulinpenn eller insulinsprøyte, som regel i mageregionen.

- 3) Insulinpumpe (kontinuerlig subkutan insulininfusjon (CSII)).
- 4) Kontinuerlig glukosemåling (CGM).
- 5) En kombinasjon av insulinpumpe og CGM.

Det er derimot utfordringer knyttet til egenmåling som smerter, kostnader, tekniske ferdigheter og motivasjon. For å supplere egenmåling ble det utviklet kontinuerlig glukosemåling (13), (3).

Hoveddel

Hvordan apparatene fungerer:

1)Egenmåling av glukose:

Egenmåling av glukose er et viktig verktøy for å sikre god kontroll av blodsukkeret blant pasienter som har insulinbehandlet diabetes. For å få best mulig effekt av egenmålingen er det viktig med god opplæring i bruk av instrumentene og tolkning av resultatene. Ved å følge enkle råd kan man få mindre ubehag ved målinger: man bør ha rene hender og siden det er mindre følsomt på siden av fingertuppene anbefales det at man stikker her. Det er viktig at man øker sirkulasjonen, ved å massere fingrene, unngår første bloddråpe som kan inneholde vevsvæske og bruker stor nok bloddråpe. Man må huske å kalibrere apparatet i henhold til de ulike teststrimlene hvis apparatet krever koding og det er viktig å sjekke holdbarheten til teststrimlene både før og etter at boksen med strimlene er åpnet (3), (14).

Glukoseteststrimler og glukoseapparater

Når man plasserer en bloddråpe på teststrimmelen, reagerer glukosen i dråpen med et enzym i teststrimmelen kalt glukoseoksidase og det blir produsert glukosyre. I den andre enden av strimmelen er det en elektrisk kontakt som gjør at glukoseapparatet kan registrere styrken på den elektriske strømmen som dannes ved produksjon av glukosyre. Ved hjelp av en algoritme kan instrumentet regne ut blodglukosenivået hvor styrken i den elektriske strømmen er kalibrert mot kjente konsentrasjoner av glukose i blodprøven. Mengden blod som er nødvendig kan variere, men er vanligvis mellom 0,5 µL-1,0 µL (15).

Man må vanligvis gjøre egenmåling flere ganger daglig (4-8 ganger) og i noen situasjoner er det særlig viktig at man måler ofte:

- Høy HbA1c som man ikke vet årsaken til.
- Febersykdom
- Hvis man er gravid
- Har hypoglykemi
- Er i fysisk aktivitet
- Har hyperglykemi
- Før og eventuelt under bilkjøring
- Ved uregelmessigheter i livet som for eksempel reiser
- Hvis man har uklare symptomer som kan skyldes føling
- Ved justering av insulin dosen ved multiinjeksjonsbehandling og insulinpumpebehandling (før og 2 timer etter måltid)

(16)

Det finnes mange ulike apparater og teststrimler man kan benytte seg av. Diabetesforbundet nevner Abbott, Ascensia og Roche (14):

- I) Freestyle Freedom Lite er et glukoseapparat fra Abbott. Den trenger et prøvevolum på 0,3 μL og har et resultatområde fra 1,1-27,8 mmol/L. Den måler både blodsukker og blodketoner. Teststrimlene er Freestyle Freedom Lite som har 2 spisser på strimlene som bryter blodets overflatespenning. Dette gjør at bloddråpen suges enkelt opp og man får resultatet i løpet av 5 sekunder. Ved feilmelding er det mulig med ny påfylling i 60 sekunder, noe som reduserer sløsing. Teststrimlene har en holdbarhet på 24 måneder (17), (18).
- II) Contour-apparatene fra Ascensia brukes sammen med Countour Next strimlene. Apparatene har bluetooth slik at resultatene kan overføres trådløst til app på smarttelefon. Måletiden tar 5 sekunder og blodmengden er minimum 0,6 μL . Strimlene kan brukes på venøst og kapillært blod (19).
- III) Roche har apparatene Accu-Chek. Accu-Chek mobile bruker ikke løse strimler, men har 50 strimmelfrie tester på et langt bånd. Måletiden er 5 sekunder og man forenkler flere trinn siden man ikke trenger å bytte strimlene (20).

2) Multiple daglige injeksjoner (MDI) ved hjelp av insulinpenn eller insulinsprøyte

Etter egenmåling må man beregne insulindosen og sette denne på en passende lokalisasjon på kroppen ved hjelp av insulinpenn eller insulinsprøyte. Det anbefales at man sjekker injeksjonsstedene hyppig og at man har en variasjon av stikkstedene for å unngå infiltrater, også kalt "fettputer". Disse kan føre til at det blir uregelmessig og ustabil blodsukker. Man må passe på å injisere insulinet til riktig dybde, ikke for dypt og ikke for overfladisk. Insulinet skal settes i underhudsfettet for best mulig opptak. Hvis man setter nålen for dypt kan man treffe muskulatur og dette kan være smertefullt. Injeksjon i muskel kan også føre til at opptaket skjer for raskt. Det anbefales at man tar tak i en hudfold der man skal stikke for å unngå å treffe i en muskel. Hvis nålen er for kort, kan man sette insulinet i huden noe som kan føre til at det ikke absorberes godt nok. Med riktig teknikk kan stikket være relativt smertefritt. For å unngå blåmerker kan man kjøle ned huden med isbit før man stikker.

Kanylen bør byttes etter hvert stikk på grunn av at den blir slitt og dermed mindre spiss. Man bør presse ut 1-2 enheter av injeksjonsvæsken for å fjerne eventuelle luftbobler og sikre seg i at kanylen og penn fungerer som den skal. Anbefalt injeksjonssted for hurtigvirkende insulin er i magen og for langtidsvirkende insulin i låret, hoften eller baken. Insulinet skal ha romtemperatur. Hvis den er for kald, kan det svi (21),(22),(23).

Insulinpumpe og kontinuerlig glukosemåling

Helseforetakenes Innkjøpsservice (HINAS) har rangert ulike leverandørers utstyr og lagt føringer for hva man primært skal velge. Innkjøp av insulinpumper, kontinuerlige vevs glukosemålere og tilhørende forbruksmateriell skjer etter anbud (3) (24).

3) Insulinpumpe uten CGM

- I) Roche Diagnostics Norge AS (Accu-Chek Insight)
- II) Rubin Medical AS (Animas Vibe)
- III) Ypsomed AS (OmniPod)

Insulinpumpe

Insulinpumpen er på størrelse med en mobiltelefon og man kan lett feste den til kroppen eller bære den med seg. Til insulinpumpen trenger man batteri, reservoar som inneholder insulin samt en adapter (overføringshette), kanyle som kobles til slangen og festes under huden, slange som kobles til reservoar og kanyle, og eventuelt en innskyter, der kanylen blir lagt i en kopp så man kan skyte kanylen i huden slik at den fester seg (25). Med insulinpumpe får man kontinuerlig subkutan tilførsel av insulin som er hurtigvirkende insulin eller insulinanalog. Pumpen gir en basaldose ved at den programmeres til å gi en insulinmengde hver time i løpet av døgnet. Etter egenmåling setter man, ved hjelp av pumpen, insulin til hvert måltid. Man må som ved insulinpenn/sprøyte justere dosen i forhold til aktivitet og måltidsstørrelse. Pumpebehandling kan gi noen pasienter større fleksibilitet, men det kan for andre være krevende siden det ikke er noe depot av langtidsvirkende insulin. Dersom det skulle forekomme en svikt i pumpesystemet, er man mer utsatt for ketoacidose (3).

Hvordan bruke insulinpumpe:

Man må fylle insulinreservoaret med insulin fra et hetteglass eller en pennampulle og deretter sette den inn i pumpen. Det er viktig at man ikke får luft inn i systemet siden luften kan erstatte insulinet og gi inntrykk av at man får tilførsel av insulin uten å få det. Kanylen skiftes hver 2.-5. dag og er vanlig å feste på magen eller øverst på baken. Man kan med eller uten en innskytter sette kanylen under huden og plastre den godt fast. Slangen som kobles til kanylen og reservoaret kan tas av i inntil 2 timer dersom det er behov for det ved bading eller andre praktiske formål. Kanylen er fortsatt festet under huden og man kan feste på slangen igjen etter at man er ferdig (25).

Helsedirektoratet har ulike indikasjoner ved tilfeller der man vurderer insulinpumpe:

- Hyppige alvorlige hypoglykemier, eventuelt med manglende evne til å merke følinger.
- Sterkt svingende blodglukosenivå med hyppige følinger særlig om natten.
- Høy HbA1c.
- Dårlig blodglukoseregulering om natten, spesielt ved sterkt varierende fastende blodglukose.
- Pasienter som "glemmer" insulininjeksjonene.
- Pasienter som trenger stor grad av fleksibilitet i insulin doseringen (skiftarbeid, variabel fysisk aktivitet).
- Pasienter som ønsker å prøve insulinpumpe.

Ved insulinpumpe er det noen krav til brukeren, og det er nødvendig med en høy grad av ansvarsfølelse samt samarbeidsevne. Det er spesielt viktig å vurdere risiko for og eventuelle tiltak ved en eventuell utvikling av ketoacidose. Det kreves nøye opplæring og aktiv medvirkning av pasienten som også må kunne beherske bruken av boluskalkulator, et hjelpemiddel for å beregne insulin dosen som trengs ved måltider. Kalkulatoren er basert på insulinfølsomhet, planlagt inntak av karbohydrater, aktuelt blodsukker og kalkulert

insulinmengde i kroppen. Kontraindikasjoner mot pumpebehandling er rus- og alkoholmisbruk (3).

De ulike insulinpumpene:

- I) Roche Diagnostics AS har insulinpumpen Accu-Chek Insight. Denne har et infusjonssett med en kanyle, slange og adapter. Kanylen settes inn i det subkutane vevet og man kobler slangen til. Minimum basalrate er 0,02 enheter insulin/time mens maksimum er 25 enheter/time. Maksimal bolusmengde er 50 enheter. Vanlig bruksmønster er 50 enheter/dag. Bolusrate finnes i: tregest = 3 E/min, treg = 6 E/min, moderat = 9 E/min og standard = 12 E/min. Pumpen er vanntett og maksimum trykk er 350 kPa (26).
- II) Rubin Medical AS har insulinpumpen Animas Vibe. Denne kan programmeres i doseintervallet 0,025-25 enheter/time. Den har et infusjonssett med en kanyle som må byttes hver 2.-3. dag. Den kobles til pumpen med en slange og kan kobles fra i korte perioder. Pumpen er vanntett og har en brukstid på 4 år (27).
- III) Omnipod er insulinpumpen fra Ypsomed AS. Den har ikke slange og består av 2 deler: Pod-en (insulinmagasinet) og PDM-en (personal diabetes manager, fjernkontrollen). Pod-en er en enhet som kombinerer insulinreservoar, kanyle og pumpe. Den kan festes direkte på kroppen og varer opptil 3 dager. Kanylen innføres ved aktivering av pumpen med en subkutan dybde på 6,5 mm. PDM-en kontrollerer Pod-en trådløst via radiofrekvens og gjør at man kan endre eller justere insulindose trådløst. Pod-en har ikke slange og gjør dermed at man ikke trenger å koble fra ved for eksempel bading, og kontaktsport. Pumpen er vanntett og kan også brukes av barn og tenåringer. Maks bolusmengde er 30 enheter og bolusraten er 1,5 E/min med ulike trinn: 0,05/0,1/0,5/1,0 E. Maks basalhastighet er 30 E/t og basalhastighetstrinn er 0,05 E/t. Denne insulinpumpen har integrert i fjernkontrollen et glukoseapparat som heter Freestyle, og man kan bruke Freestyle teststrimlene til å måle glukosekonsentrasjonen i det kapillære fullblodet. Kanylen tar en prøvestørrelse på 0,3 µL og testtiden tar 7 sekunder. Pod-en må skiftes etter 72 timer mens PDM-en har en garanti på 4 år og bruker 2 alkaliske batterier(AAA) som varer i ca 3 uker (28) (29).

4) CGM uten kommunikasjon med insulinpumpe

Kontinuerlig glukosemåling (CGM):

- I) Abbot Norge AS (Freestyle Navigator II)
- II) Nordicinfu Care AB (Dexcom G4 Platinum)
- III) Medtronic Norge AS (Guardian Real Time)

Ved kontinuerlig glukosemåling måles glukosenivået i den interstitielle væsken. Dette gir en semikontinuerlig måling av glukosenivået i vevsvæsken, som identifiserer fluktueringer som ikke er så lett å oppdage ved egenmåling (30).

Helsedirektoratet foreslår at personer med diabetes type 1 bør vurderes for bruk av kontinuerlig vevs glukosemåler (continuous glucose monitoring, CGM), både ved

mangeinjeksjonsbehandling og pumpebehandling. De mener at pasientgrupper som kan ha nytte av denne behandlingen er:

- Hvis man har alvorlige hypoglykemier særlig om natten og sterkt svingende blodglukose.
- Redusert evne til å kjenne følinger.
- Hvis man har et yrke der det kan få alvorlige konsekvenser dersom man får hypoglykemi og følinger.
- Gravide som har diabetes type 1, spesielt viktig i første trimester.
- Dersom man bor alene.
- Hvis man ved fysisk aktivitet stadig opplever hypoglykemier og følinger.

(31)

Har man tidligere hatt episode med alvorlig hypoglykemi, kan bruken av CGM gi dispensasjon for å beholde førerkortet hvis det har vist at CGM reduserer risikoen for hypoglykemi (31). The Endocrine Society Guidelines mener også at CGM anbefales til voksne med type 1 diabetes som har HbA1c nivåer $\leq 7\%$ og som har demonstrert at de kan bruke instrumentet daglig. De anbefaler ikke CGM til pasienter som er umotiverte eller de med dårlig sykdomsinnsett (16).

Utstyr som er tilgjengelig på det norske markedet fungerer slik (per 2015):

- Signaler går trådløst fra en sender tilknyttet sensoren til separat skjerm eller kan knyttes til en insulinpumpe.
- Estimert vevsglukosekonsentrasjon leses av som en tallverdi (mmol/L) og/eller en kurve på skjermen, som oppdateres rundt hvert 5. minutt.
- Tallverdien angir estimert blodglukose målt 10-12 minutter tidligere ved hjelp av egenmåling, og er mindre pålitelig enn trenden (blodsukker stabilt eller på vei opp eller ned) som vises med kurve og piler.
- Man kan lagre data i skjermen/pumpen slik at man senere kan ta utskrift og analysere verdiene.
- Når estimert blodglukosenivå går utenfor et ønsket målområde kan man programmere systemet slik at brukeren varsles (lyd og/eller vibrasjon)
- Sensor (elektrode) må kalibreres 1-2 ganger per døgn ved egenmåling. Sensoren må byttes med 6-7 dagers intervall, noen ganger tidligere ved driftsproblemer.

Det er kostnadskrevenende å bruke en kontinuerlig vevsglukosemåler uavbrutt. Kostnadene er hovedsakelig knyttet til bytte av sensor. Det kreves også noe ulik tid til opplæring av brukerne, og de opplever at apparatene har noe ulik brukervennlighet og pålitelighet (3).

De ulike CGM-ene:

- 1) Freestyle Navigator II fra Abbott AS er en kontinuerlig glukosemåler. Denne kobles til en sensor som måler glukosen i vevsvæsken. Sensoren varer i 5 dager før man må bytte den. Man må kalibrere gjennomsnittlig 1 gang per dag ved hjelp av egenmåling. CGM'en kan brukes på barn fra 6 år og oppover(32, 33) (17).

- II) Nordicinfu Care har en kontinuerlig glukosemåler som heter Dexcom G4 Platinum. Denne sensoren trenger ikke byttes før det har gått 7 dager. Den er oppladbar og trenger 2 kalibreringer per døgn. Den kan brukes med insulinpumpe og insulinpenn. Dexcom kan brukes på barn fra 2 år og oppover (34).
- III) Medtronic Norge AS har Guardian Real Time glukosesensor. Den varer i 6 dager, er vanntett og overfører glukosedata trådløst hvert 5. minutt (35).

Abbott AS har kommet med Freestyle Libre Flash. Dette er en kontinuerlig glukosemåler med skannerfunksjon. Sensoren festes med en applikator 5 mm. under huden der den kan ligge i opptil 14 dager. Man kan skanne den med en avleser og få glukoseverdien i den interstitielle væsken når man vil. Den lagrer 8 timers glukosehistorikk, er vanntett og kan brukes fra 4 årsalder. Abbott hevder man ikke trenger kalibrere den med blodglukosemålinger og at man dermed slipper egenmålinger (36). Denne er foreløpig ikke med i HINAS.

5) Insulinpumpe og CGM

- I) Rubin Medical AS (Animas Vibe + Dexcom G4)
- II) Medtronic Norge AS (Minimed + Enlight)

Man kan kombinere insulinpumpe og CGM:

- I) Rubin Medical AS har insulinpumpebehandling og CGM. Insulinpumpen heter Animas Vibe og kombineres med sensoren Dexcom G4. Sensoren festes på magen eller rumpen der den plasseres i underhuds fett og kontinuerlig avleser glukosenivåene i interstitialvæsken. Man setter så en sender på sensoren som sender sensorverdiene til pumpen hvert 5. minutt. På denne måten kan man se de forskjellige trendene i forskjellige tidsperioder, og ved samtidig hjelp av egenmåling kan man justere insulinbehovet. Sensoren trenger ikke byttes ut før det har gått 7 dager. Det følger med sensoren en integrert nål og applikator som er til engangsbruk. Nålen appliseres under huden ved hjelp av applikatoren, og holdes på plass med tape. Ved 2 daglige kalibreringer kan man synkronisere CGM systemet som måler vevsglukosen med egenmålinger av blodglukosen. Det anbefales at man bruker CGM sammen med egenmåling av glukose fordi vevsglukose og blodglukosekonsentrasjonene ikke alltid er det samme. Dexcom sensoren kan kalibreres når som helst når blodglukosen ligger mellom 2,2-22,2 mmol/L. Den kan brukes på barn fra 2 års alder (37).
- II) Medtronic AS har også insulinpumpe med CGM. Insulinpumpen heter Minimed og kan brukes sammen med Enlite-glukosesensor og Guardian 2 Link-senderen. Verdiene oppdateres også her hvert 5. minutt. Man kan stille inn høye og lave glukosegrenser slik at man blir varslet med en alarm. Den lave glukosegrensen kan settes til mellom 2,2-21,6 mmol/L, mens den høye glukosegrensen mellom 2,8-22,2 mmol/L. Dette systemet krever også at man tester blodglukose ved hjelp av egenmåling som man taster inn på pumpen. Dette gjør at pumpen kan kalibrere verdiene slik at man får synkronisert vevsglukosekonsentrasjonen med blodglukosen. Man må kalibrere minimum hver 12.time, men sensorens

nøyaktighet bedres ved 2-4 kalibreringer per dag. Pumpen aksepterer blodglukoseverdier mellom 2,2-22,2 mmol/L. Enlite-glukosesensoren varer i 6 dager før den må byttes ut. Enlite-sensoren kan brukes fra man er 16 år gammel (35, 38).

Blodglukose vs. vevsglukose

Ved egenmåling av blodglukose får man verdier som er kalibrert til å gjenspeile nivået av glukose i venøs plasma. Det er en forskjell på 0,17-0,28 mmol/L mellom arterielle og venøse glukosenivåer. Nivået er høyere i arterielt blod fordi noe av glukosen diffunderer fra plasma og til den interstitielle væsken når blodet sirkulerer gjennom kapillærsystemet.

Glukosekonsentrasjonene i arterielt blod og kapillært blod har vist seg å være nesten identiske, selv om distribusjonen av glukose til de systemiske kapillærene ikke skjer med en gang.

Ved egenmåling av glukose i blodet fra kapillærene i dermis vil det inkluderes en liten mengde blod fra arterioler og venyler. Ved glukosestabile situasjoner korrelerer kapillært blod fra fingertuppen godt med det systemiske arterielle blodglukosenivået også når man endrer prøvetakingsstedet mellom for eksempel underarm og fingertupp. Derimot vil det ved raske endringer, hovedsakelig grunnet variasjon i flow, kunne bli ganske forskjellige konsentrasjoner avhengig av hvor man stikker seg og måler. For eksempel vil den kapillære blodglukosen bli lavere i underarmen enn i fingertuppen (39).

Ved CGM måles glukosekonsentrasjonen i den interstitielle væsken. Dette er ikke det samme nivået som er i blodet. IF er et tynt lag med væske som er rundt kroppens celler og spiller en viktig rolle ved å utgjøre rundt 40 % av vannet i kroppen, det vil si ca. 1/6-del av kroppsvekten. Det er denne væsken som brukes ved CGM. IF fungerer som et medium for stoffer som skal til og fra cellene og inneholder næringsstoffer som fettsyrer, ioner som, – kalsium, magnesium, kalium og sist men ikke minst glukose. Næringsstoffene i IF kommer fra kapillærer og kan også inneholde avfallsstoffer fra metabolismen (40).

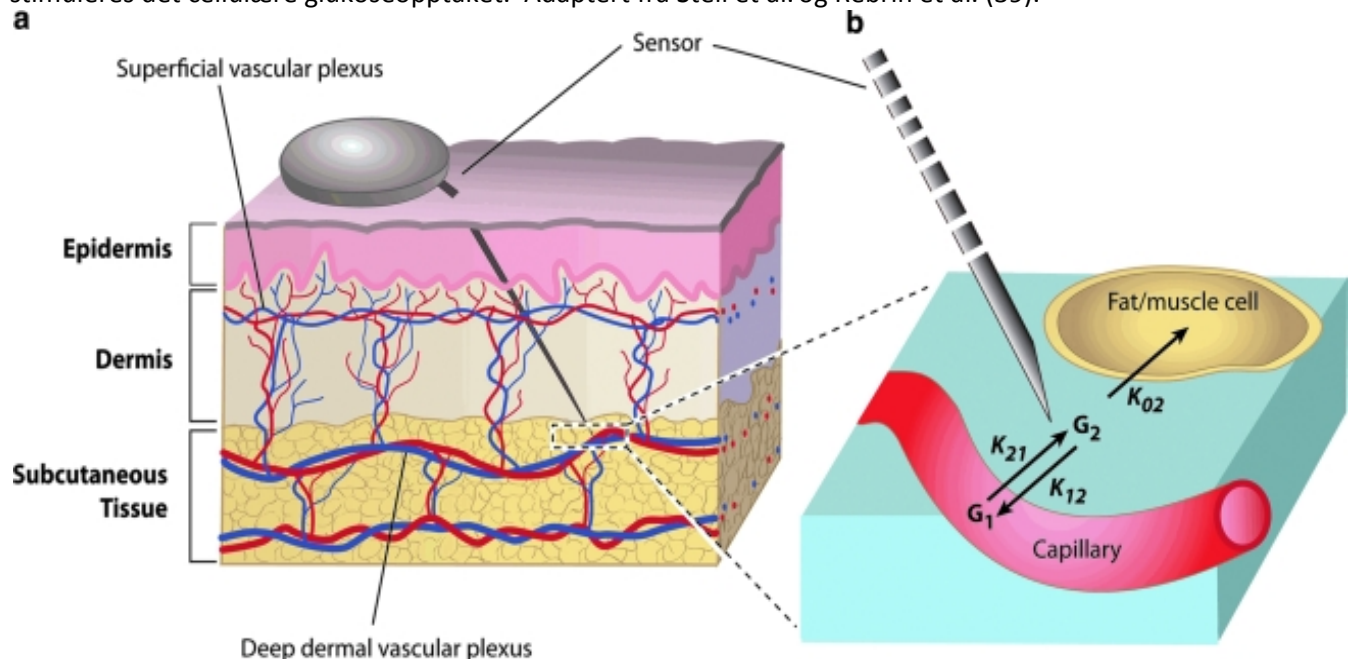
IF bader cellene og lager en stasjon mellom cellene og kapillærene. Det er mindre IF i det subkutane vevet enn i dermis. Adipøst vev rett under dermis og størrelsen på adipocytterne kan påvirke mengden IF i det subkutane vevet slik at overvekt og fedme kan affisere glukosekonsentrasjon i IF (39).

Plasma og IF har forskjellige karakteristika og kan ses på som forskjellige glukoserom. Glukose overføres fra kapillært endotel til IF ved å diffundere passivt ved hjelp av konsentrasjonsgradienter. Blodtilførsel til et område bestemmer mengden glukose som leveres. Det betyr at den metabolske raten til cellene, kapillærenes permeabilitet og insulin påvirker cellenes opptak av glukose, og påvirker dermed glukosekonsentrasjonen i den interstitielle væsken. Tiden det tar for glukose å diffundere fra kapillærene og til vevet spiller en viktig rolle for tiden det tar mellom endringer i glukosenivået i plasma og i IF. Årsaken til denne forsinkelsen er hovedsakelig på grunn av forskjellene i konsentrasjonen i de ulike vevstypene ved et gitt tidspunkt.

Bilde 1)

(a) Hudlagene der IF-rommet er forstørret. CGM innsatt i det subkutane vevet.

(b) Diffusjon av glukose fra plasma til IF er proporsjonalt med konsentrasjonen i hvert rom. IF-glukosen transporteres til de tiliggende cellene. Etter at insulin har bundet seg overflatereseptoren sin, stimuleres det cellulære glukoseopptaket. Adaptert fra Steil et al. og Rebrin et al. (39).



Reprinted with permission from DIABETES TECHNOLOGY & THERAPUETICS, Volume 11 Issue 1. Dia.2019.0002, published by Mary Ann Liebert, Inc., New Rochelle, NY

Tokammermodellen (som vist i figur 1) (b)) beskrevet av Steil et al og Rebrin et al gir et innblikk i glukosedynamikken mellom plasma og IF. De har laget en likning som viser at konsentrasjonen av glukose er proporsjonal i hvert av rommene:

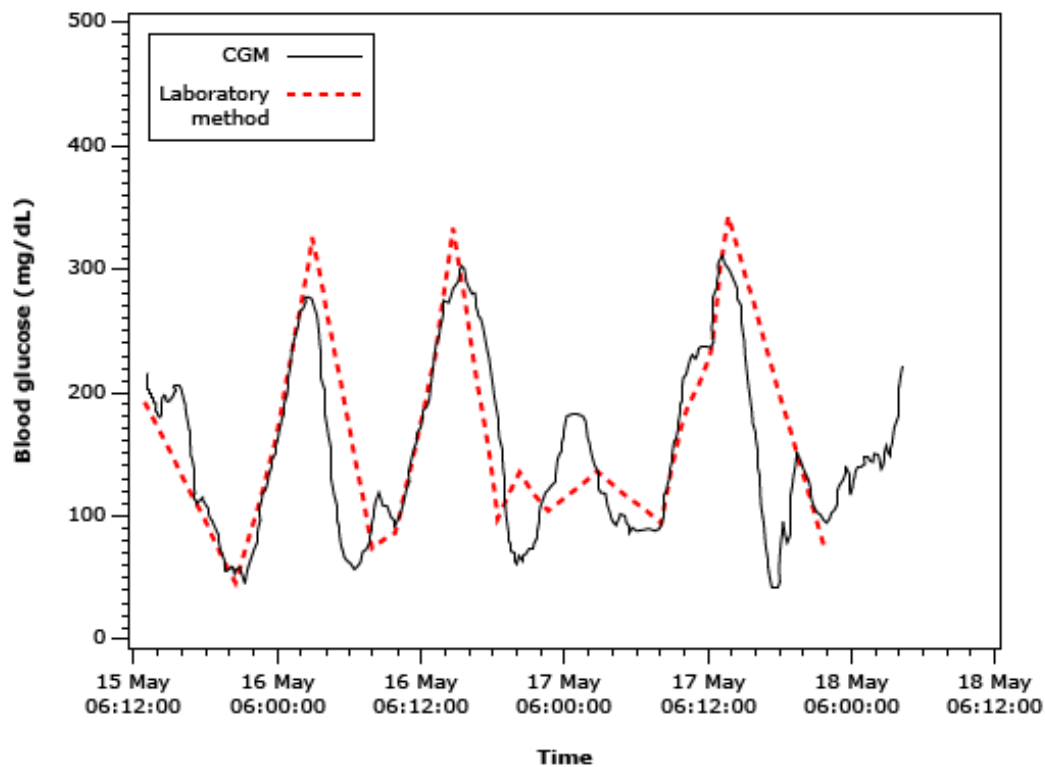
$$dV_2G_2/dt = K_{21}V_1G_1 - (K_{12} + K_{02})V_2G_2$$

der G_1 = plasmaglukosekonsentrasjon, G_2 = IF glukosekonsentrasjon, K_{12} = fremover fluksrate for glukosetransport over kapillærene, K_{21} = revers fluksrate for glukose transport over kapillærene, K_{02} = glukoseopptak inn til det subkutane vevet, V_1 = plasmavolum, and V_2 = IF-volum.

(39)

Når blodglukosen er raskt på vei oppover viser sensorene i CGM at det interstitielle glukosenivået er lavere sammenlignet med den venøse plasmaglukosen. Dette skyldes forsinkelsen i likevekt mellom de forskjellige fysiologiske rommene (16).

Bilde 2) Nøyaktigheten til CGM: Korrelasjon mellom CGM og samtidig plasmaglukose.



Reproduced with permission from McCulloch DK. Self-monitoring of blood glucose in management of adults with diabetes mellitus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on 01.02.18) Copyright © 2018 UpToDate, Inc. For more information visit www.uptodate.com.

(41) (16)

Nøyaktigheten til CGM har blitt bedre de siste årene. I en retrospektiv studie, utført av Medtronic Diabetes i California publisert i *Diabetes Technology and Therapeutics* i 2008, ville Mastrototaro, J. et al undersøke nøyaktigheten og effektiviteten til CGM kombinert med insulinpumpe. Det ble testet over 60.000 Medtronic CGM sensorer. Typen sensor de brukte heter MiniLink Transmitter, og insulinpumpen heter MiniMed Paradigm. Antall pasienter inkludert i studien var 72 stykker, alle med diabetes type 1 og hadde tidligere kun brukt insulinpumpe. De var mellom 12 og 80 år, der 52 var voksne og 20 var ungdommer. Glukoseapparat ble brukt som referanse til CGM og pasientene gjorde egenmålinger minst 4 ganger per dag inkludert sensorkalibrering. De brukte glukosesensor i 6 dager per uke og byttet den hver 3. dag. Annenhver uke i 6 måneder lastet pasientene opp på nettet sensorverdiene og egenmålingene av plasmaglukosen. Resultatet av studien viste at glukosemålingene til CGM stemte med 75,6 % og 86,6 % (SD ± 20 og ± 30 %) sammenlignet med plasmaglukosen. Den høyeste raten av samstemmighet var i de høyeste konsentrasjonene av glukose (240-400 mg/dL eller 13,2-22,2 mmol/L). Forfatterne konkluderte med at CGM er trygt å bruke og gir verdier som stemmer godt overens med plasmaglukosen (42) (16).

I en studie fra 2014 publisert i *Diabetes Technology and Therapeutics*, sammenlignet Matuleviciene, V. et al CGM-sensorene Dexcom G4 (Dexcom G4 system fra Rubin Medical AS) med Enlite (Guardian REAL-time system fra Medtronic AS). Antall pasienter var 38 stykker

mellom 18 og 78 år, med diabetes type 1. Undersøkelsen ble utført i Sverige og den var ikke randomisert eller blindet. Den varte i 6 dager der pasientene skulle bruke begge CGM-sensorene i 4-6 dager og måle blodglukosen ved hjelp av egenmålinger 6-10 ganger per dag. De skulle skrive verdiene i en dagbok der de også inkluderte måltider og aktivitet. Under studien måtte pasientene møte opp på sykehus 2 ganger, først på starten av studien (dag 1-3), så på slutten (dag 4-6), der det ble tatt 7 blodprøver med 15 minutters mellomrom. Det ble også tatt 3 fingerstikk og dataen fra CGM ble samlet inn. Kapillær blodglukose ble brukt som referanse. For å undersøke og sammenligne brukervennlighet mellom de 2 sensorene svarte pasientene på 13 forskjellige spørsmål.

Resultatet viste at begge sensorene var mer korrekte i det normoglykemiske området enn i det hypoglykemiske området. For nivåer <4 mmol/L var den gjennomsnittlige absolutte relative forskjellen (Mean Absolute Relative Difference, MARD-verdi) mellom sensorglukosen og kapillærblodglukosen 20 % for Dexcom G4 og 34,7 % for Enlite. I det normoglykemiske området (4-10 mmol/L) var MARD-verdien 14,1 % for Dexcom G4 og 17,3 % for Enlite. Forfatterne konkluderte med at Dexcom G4 sensoren viste mer nøyaktige målinger enn Enlite-sensoren, både i det normoglykemiske området og det hypoglykemiske området. Pasientene rapporterte mer positive tilbakemeldinger til Dexcom enn til Enlite. (16) (43).

I en annen review med metaanalyse av Yeh, H. C et al publisert 2012 i *Annals of Internal Medicine*, ville forfatterne se på effekten av glukoseapparater på HbA1c, hypoglykemi, hyperglykemi og QoL (Quality of Life, QoL). De sammenlignet blant annet SMBG/MDI med CGM alene eller kombinert med insulinpumpe. Forfatterne søkte i Medline, Embase og Cochrane Central Register of Controlled Trials uten språkrestriksjoner. De endte med totalt 33 studier fra 37 artikler, av disse var 24 randomiserte kontrollerte studier og 9 randomiserte cross overs. Fire av studiene inkludert spørsmål om livskvalitet.

Ti av studiene så på SMBG og CGM uten insulinpumpe der man måtte gjøre egenmålinger av glukose med punktmålinger etter fingerstikk minst 3 ganger per dag. Effektestimatene var HbA1c, hyperglykemi, hypoglykemi og QoL. I 5 av studiene brukte pasientene CII mens i 5 brukte de CII og MDI. To av studiene ble ekskludert på grunn av heterogenitet i studiedesignet. I de 8 studiene som var igjen var det til sammen 1066 pasienter. Subgruppene var >18 år og <18 år, mens 1 studie brukte pasienter <14 år ($n=138$), og 1 brukte pasienter 15-24 år ($n=55$). Resultatet de fikk var en reduksjon i HbA1c som var på -0,26 %-enheter (95 % CI -0,33,-0,19). Ni studier så på hypoglykemi og fant ingen signifikant forskjell mellom CGM og SMBG. Syv studier så på hyperglykemi, der 3 ble ekskludert. Det ble funnet signifikant reduksjon i tiden tilbrakt i det hyperglykemiske området, definert som glukosenivåer $>10,0$ mmol/L med en gjennomsnittlig gruppeforskjell (Mean Difference, MD) på -68,46 min/dag (CI, -101,17, -35,96 min/dag). Det var ikke rapportert noen forskjell i QoL. Forfatterne konkluderte med at det er signifikant effekt og absolutt forskjell på -0,26 %-enheter, men at den faller under 0,5 %-forskjellen som de definerte til å ha en klinisk betydning. Det var en signifikant reduksjon i tiden tilbrakt i det hyperglykemiske området på gjennomsnittlig 1 time per døgn ved bruk av CGM. Det var ikke en signifikant forskjell i hypoglykemi eller QoL.

Fire av studiene var RCT`er som så på CGM kombinert med insulinpumpe og sammenlignet dette med SMBG og MDI. Antall pasienter var 612 og de var i alle alderstrinn fra ungdom til voksne. CGM`en som ble brukt var MiniMed Paradigm REAL-Time System (Medtronic AS). Effektestimatene var HbA1c, hyperglykemi, hypoglykemi og QoL. Resultatet de fikk viste en klinisk signifikant reduksjon i HbA1c på -0,68 %-enheter (95 % CI 0,81 %, -0,54

%) ved bruk av CGM kombinert med insulinpumpe. To av studiene viste at tiden tilbrakt med hyperglykemi var signifikant kortere med CGM og insulinpumpe enn ved MDI eller SMBG ($P < 0,001$). Ingen av studiene viste forskjell når det gjaldt hypoglykemi. Det var ikke rapportert noen forskjell i QoL. Forfatterne konkluderte med at det er en klinisk signifikant reduksjon av HbA1c på $-0,68$ %-enheter. Det var ikke nok evidens til å konkludere noe når det gjaldt hypoglykemi eller QoL (13), (31).

Økonomiske aspekter:

Det er høye kostnader knyttet til behandling av diabetes.

I 2014 i Norge kostet det gjennomsnittlig, for type 1 og 2 diabetes, 3811 kr per pasient. Ser man på blodsuktermåling er kostnadene på til sammen ca. 350 millioner kroner. Kostnadene til engangsmateriell som strips, er på 7-8 kr per stykk. Ser man på kontinuerlig vevsglukosemåling (2015) er det for 1 års sammenhengende bruk per pasient en kostnad på ca. 25 000-35 000 kr. Kostnadene er hovedsakelig knyttet til bytte av sensor.

Kostnadene blir dekket av helseforetakene hvis man søker på medisinsk indikasjon. I tillegg til utstyret kommer opplæring samt oppfølging som fører til høyt ressursbruk på sykehuspoliklinikkene. På lang sikt vil den gjennomsnittlige HbA1c-reduksjonen kunne redusere de alvorlige senkomplikasjonene som pasienter med diabetes er utsatt for. Men det er ikke vist direkte i studier at CGM reduserer forekomst av disse senkomplikasjonene. På kort sikt er det heller ikke vist noen reduksjon i bruk av sykehustjenester ved bruk av CGM.

Kostnader knyttet til CGM er sterkt økende. Nettokostnadene blir lavere hvis bruken av CGM kan føre til færre egenmålinger av glukose, men dette vil for de fleste bli en minimal innsparing (31).

Avslutning

Sammenlignbare metoder. Bedre behandling?

Man må måle blodglukosen flere ganger daglig ved egenmåling, vanligvis mellom 4-8 ganger for at man skal kunne justere insulininjeksjon med behov. Som nevnt tidligere vil det også i noen situasjoner være nødvendig med hyppigere målinger. Ved bruk av CGM må man også flere ganger daglig måle blodglukosen ved hjelp av egenmåling for å kalibrere sensorene, men dette er fra 2-4 ganger per døgn.

Hvis man ser på randomiserte studier som har varighet 3-12 måneder ser det ut til at CGM er forbundet med en liten reduksjon av HbA1c som sannsynligvis har en klinisk relevant effekt sammenlignet med egenmåling. Kombinasjonen CGM og insulinpumpe ser ut til å ha additiv effekt med hensyn til reduksjon av HbA1c der den samlede gjennomsnittlige reduksjonen er $0,68$ %-enheter, - sammenlignet med SMBG og MDI.

Bruk av CGM ser det ikke ut til å redusere forekomsten av hypoglykemier, verken de milde eller de alvorlige. Ser man derimot på tiden pasientene har med blodsukker >10 mmol/L, reduseres denne med gjennomsnittlig 1 time per døgn. Det betyr at pasienter med CGM har daglig 1 time mindre med blodsukker >10 mmol/L enn pasienter som bruker egenmåling og mangeinjeksjoner. Det er viktig å være oppmerksom på at studier i seg selv kan gi økt oppmerksomhet om behandlingen av diabetes og en tettere oppfølging. Dette er effekter som kan avta over tid. (31), (13).

For pasienter med diabetes er det meget viktig å ha utstyr man kan forstå, stole på og er lett å bruke. Utstyret skal brukes i løpet av en hektisk hverdag der man skal prestere på skole, jobb og fritid. Det er mye som virker inn på blodglukosen alt fra aktivitet, mat og sykdom. For noen er det likevel vanskelig å finne motivasjon til å måle, mens for andre kan det bli en avhengighet i å måle for ofte. Ser man på livskvalitetsundersøkelser (QoL) kan lavere blodglukose føre til en bedring i livskvaliteten. Det CGM derimot også kan føre til er mer stell og pass, samt alarmer der ikke alle er viktige og som stadig minner pasienten på sykdommen sin. Falske og uviktige alarmer oppfattes derimot svært ulikt av brukerne, og ser man på generell eller diabetesspesifikk livskvalitet er det ikke vist noen sikker effekt av CGM.

Effekten av CGM avhenger også av om pasientene faktisk bruker utstyret sitt. Den beste effekten er hvis utstyret blir brukt minst 70-80 % av tiden. Det som er avgjørende er pasientens holdning og motivasjon til bruk av utstyret. Hvis man har problemer med regulering av blodsukkeret som går utover arbeid og skole, så kan CGM være gunstig. Brukere med angst og frykt for hypoglykemier om natten kan også ha god nytte og bedre livskvalitet ved bruk av CGM (31).

CGM er relativt dyrt og siden de fleste maskinene må kalibreres, må man likevel stikke seg i fingeren og gjøre egenmåling en gang i blant dog ikke like ofte som ved SMBG og MDI. Det er viktig å selektere de pasientene som kan få mest ut av CGM, som forstår teknologien, er motiverte og som bruker informasjonen fra CGM til å justere insulintilførselen. CGM vil derfor ikke være aktuelt for alle med diabetes type 1. Diabetespasienter som har godt regulert HbA1c uten relevante svingninger ved bruk av SMBG og MDI burde fortsette med dette hvis det gir god funksjon og kontroll i hverdagen. Pasienter som derimot ikke får tilfredsstillende regulering av sin blodglukose ved bruk egenmåling og injeksjoner, som også er motiverte til å prøve, burde få mulighet til å prøve CGM. Selv om CGM måler glukosen i den interstitielle væsken og viser noe lavere verdier når blodglukosen er raskt på vei oppover sammenlignet med den venøse plasmaglukosen, har bruken vist en klinisk relevant gjennomsnittlig reduksjon av HbA1c.

Kilder:

1. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*.104(6):787-94.
2. Lars Christian Stene HS, Hanne Løvdaal Gulseth. Diabetes i Norge: Folkehelseinstituttet; 2014 [updated 10.12.2015; cited 2016 12.12.]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/helse-og-sykdom/diabetes-i-norge---folkehelse-rapport/#vel-4-prosent-av-befolkningen-har-diagnosen-diabetes>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for diabetes 2016 [updated 20.09.2016; cited 2016 12.12.]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>.
4. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus, Abbreviated report of a WHO consultation: WHO; 2011 [cited 2016 12.12.]. Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/.
5. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Type 1A Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1646-54.
6. Tisch R, McDevitt H. Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Cell*.85(3):291-7.
7. Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
8. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. 2006;29(5):1150-9.
9. Control TD, Group CTR. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
10. Redaksjonen Hn. Diabetes type 1 Helsebiblioteket2014 [updated 26.08.2014; cited 2016 13.12.]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/endokrinologi/diabetes-type-1>.
11. Legemiddelhandbok N. Diabetes mellitus 2015 [updated 29.11.2016; cited 2016 13.12.]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/4549>.
12. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):1845-59.
13. Yeh H, Brown TT, Maruthur N, 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.
14. Diabetesforbundet. Blodsukkerapparat (bruk av) Diabetes.no [updated 14.09.16; cited 2017 24.01.]. Available from: <http://diabetes.no/leksikon/b/blodsukkerapparat-bruk-av/>.
15. Community TGD. Diabetes Test Strips Diabetes.co.uk [cited 2017 24.01.]. Available from: http://www.diabetes.co.uk/diabetes_care/diabetes-test-strips.html.
16. Date UT. Self-monitoring of blood glucose in management of adults with diabetes mellitus [Available from: https://www.uptodate.com/contents/self-monitoring-of-blood-glucose-in-management-of-adults-with-diabetes-mellitus?search=continuous%20glucose%20monitoring&source=search_result&selectedTitle=1~49#H13].
17. AS A. Produktinformasjon og brukervejledninger [Available from: <https://abbottdiabetescare.no/vare-produkter/produktinformasjon-og-brukervejledninger>].
18. AS A. Freestyle Lite teststrimler med ZipWik funksjon [cited 2017 24.01.]. Available from: <https://abbottdiabetescare.no/vare-produkter/teststrimler/freestyle-lite-teststrimler-med-zipwik-funksjon>.
19. care AD. Contour diabetes solutions: Ascensia Diabetes Care; [20.12.2017]. Available from: <https://diabetes.ascensia.no/blodsukkerapparat/CONTOUR-NEXT-ONE/>.
20. Care RD. Accu-Chek Mobile [20.12.2017]. Available from: <https://www.accu-chek.no/blodsukkerapparat/mobile>.

21. Diabetesforbundet. Injeksjon og injeksjonssteder Diabetesforbundet2015 [updated 13.11.17. Available from: <https://www.diabetes.no/leksikon/i/injeksjon-og-injeksjonssteder/>.
22. Kvam M. Riktig injeksjonsteknikk ved bruk av insulinpenn nhi.no: nhi.no; 2014 [cited 2018 08.01.]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diabetes-type-1/riktig-injeksjonsteknikk-ved-bruk-av-insulinpenn/?page=1>.
23. diabetes.co.uk. How To Inject Insulin diabetes.co.uk [cited 2018 08.01.]. Available from: https://www.diabetes.co.uk/insulin/how-to-inject-insulin.html?utm_source=top&utm_medium=dd&utm_campaign=dd.
24. Sykehusinnkjøp. Insulinpumper og forbruksmateriell til insulinpumper [cited 2017 20.12.]. Available from: <http://www.hinas.no/index.php/component/anskaffelser/avtaler/16>.
25. 1 A. Slik bruker du en insulinpumpe [updated Oktober 2014; cited 2017 23.01.]. Available from: <https://www.apotek1.no/video/slik-bruker-du-insulinpumpe>.
26. Accu-Check. About pump therapy [cited 2017 20.12.]. Available from: <https://www.accu-chek.co.uk/insulin-pumps/insight>.
27. Rubin Medical AC. Bli kjent med animasvibe insulinpumpe og GCM system [updated 18.10.13 09.45 AM; cited 2017 24.01.]. Available from: http://rubinmedical.se/wp-content/uploads/2016/04/DCF-13-2495A_NO-skid%C3%A5karen.pdf.
28. AS Y. Mylife OmniPod, produktoversikt [updated 26.08.2016; cited 2017 23.01.]. Available from: <http://www.mylife-diabetescare.no/mylife-omnipod-vanlige-sporsmal.html>.
29. AS Y. mylife OmniPod-brosjyre [Available from: <http://www.mylife-diabetescare.no/mylife-omnipod-produktoversikt.html>].
30. Langendam M, Luijck YM, Hooft L, DeVries JH, Mudde AH, Scholten RJPM. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(1).
31. Helsedirektoraet. Insulinbehandling og behandlingsmål ved diabetes type 1 [cited 2017 22.12.]. Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/seksjon?Tittel=insulinbehandling-og-behandlingsmal-ved-3240#egenm%C3%A5ling-av-blodsukker-og-bruk-av-kontinuerlig-vevsglukosem%C3%A5ling-ved-diabetes-type-1sterk-anbefaling>.
32. AS A. Continuous Glucose Monitoring [cited 2017 19.01.]. Available from: <https://freestylediabetes.co.uk/managing-and-monitoring/continuous-glucose-monitoring>.
33. AS A. Abbott Freestyle Navigator II Produktfolder [cited 2017 19.01.]. Available from: <https://abbottdiabetescare.no/leve-med-diabetes/system-for-kontinuerlig-glukosemaling>.
34. Care N. Kortfakta om Dexcom G4 Platinum [cited 2017 19.01.]. Available from: <http://www.infucare.se/diabetes/kortfakta-om-dexcom-g4-platinum/>.
35. AS M. Medtronic [cited 2017 18.01.]. Available from: <https://www.medtronicdiabetes.com/home>.
36. AS A. Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring System Freestylelibre.no [cited 2017 20.01.]. Available from: <http://www.freestylelibre.no/>.
37. AS RM. Kontinuerlig glukosemåling, CGM: Rubin Medical; [cited 2017 18.01.]. Available from: <http://rubinmedical.no/produkt/kontinuerlig-glukosemaaling-cgm/>.
38. AS M. Getting started with continuous glucose monitoring [cited 2017 19.01.]. Available from: https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/workbooks/MP9501486-011_b.pdf.
39. Cengiz E, Tamborlane WV. A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring. Diabetes Technol Ther. 2009;11(Suppl 1):S-11-S-6.
40. community Dcutgd. Interstitial Fluid [cited 2018 04.01.]. Available from: <https://www.diabetes.co.uk/body/interstitial-fluid.html>.
41. David Nathan M. Accuracy of CGM: Correlation of CGM and simultaneous hemocue. In: hemocue AoCCoCas, editor. UpToDate: UpToDate; 2018. p. Results of CGM compared with intermittent values checked with a laboratory-quality assay.
42. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2008;10(5):385-90.

43. Matuleviciene V, Joseph JI, Andelin M, Hirsch IB, Attvall S, Pivodic A, et al. A Clinical Trial of the Accuracy and Treatment Experience of the Dexcom G4 Sensor (Dexcom G4 System) and Enlite Sensor (Guardian REAL-Time System) Tested Simultaneously in Ambulatory Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(11):759-67.