

## Stellungnahme zum Thema: CGM – Parameter

Stand 25.06.22

### Einleitung

Bis zur Einführung des kontinuierlichen Glukosemonitorings (CGM) erfolgte die Diabeteskontrolle durch die den Augenblickszustand charakterisierende kapilläre Glukosemessung (BGM) und durch die Messung des Surrogatparameters HbA1c. Beide Messmethoden gaben nur bedingt die Realität wieder: BGM punktuell zum Zeitpunkt der Messung, der HbA1c gemittelt über einen Zeitraum von 2-3 Monaten, ohne dabei Glukoseschwankungen u.ä. abzubilden. Dagegen bietet CGM einen lückenlosen Glukoseverlauf. Das entstehende Glukoseprofil bietet umfassende Einblicke in die glykämische Regulation eines Patienten. Folglich lassen sich aus den Messungen verschiedene Parameter ableiten, welche den Glukoseverlauf charakterisieren. Hierzu gehören Mittelwert und die Standardabweichung der Glukosekonzentration, der Anteil der Zeit in den verschiedenen Glukosebereichen, der Variationskoeffizient (Quotient aus Standardabweichung und Mittelwert multipliziert mit 100 Prozent) oder auch der aus dem Mittelwert der Glukose errechnete HbA1c-analoge Wert, der Glukose-Management-Indikator GMI [1]. Für die auf CGM-Messungen basierenden Parameter wurden zwei internationale Konsensus-Statements erarbeitet [2,3]. Das vorliegende Papier der AGDT charakterisiert diese und nimmt dazu Stellung.

### Diskussion

CGM liefert durch die kontinuierliche Messung eine Reihe von neuen Parametern zur Beurteilung der Diabeseinstellung. Zu diesen Parametern gehören:

- der die Gesamtheit der Glukosewerte berücksichtigende Mittelwert der Glukosekonzentration und dessen Standardabweichung,
- die glykämische Variabilität, ausgedrückt durch den Variationskoeffizienten VK als Quotient von Standardabweichung zu Mittelwert der Glukosekonzentration ( $VK [\%] = 100 * SD/MW$ )
- die verbrachte Zeit pro Tag in definierten Glukosebereichen:
  - Zeit im Zielbereich (TiR: „Time in Range“): 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l)
  - Zeit im Glukosebereich („Time below Range“, TbR) < 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
  - Zeit im Glukosebereich („Time above Range“, TaR) >180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- die Anzahl an Glukoseauslenkungen/Tag in den Glukosebereich < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (Rate an Hypoglykämien)
- die Anzahl an Glukoseauslenkungen/Tag in den Glukosebereich > 180 mg/dl (10,0 mmol/l) (Rate an Hyperglykämien).

Diese in internationalen Konsensus-Statements aufgeführten CGM-Parameter sind direkt aus den CGM-Profilen ermittelbar und werden mithilfe der CGM-Software berechnet [2,3]. Dabei wurden noch verschiedene Level der Glukosekonzentration eingeführt, so für Hypoglykämien das Level 1 für Werte < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) und das Level 2 für Werte < 54 mg/dl (3,0 mmol/l) und für Hyperglykämien das Level 1 für Werte > 180 mg/dl (10,0 mmol/l) und das Level 2 für Werte >250 mg/dl (13,8 mmol/l).

Ein wichtiger Parameter zur schnellen Beurteilung der Glykämie ist der Anteil der Zeit im Glukosezielbereich von 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l), die „Time in Range“ (TiR). Diese ist auch für Patienten gut nachvollziehbar und damit geeignet, um individuelle Glukoseverläufe zu besprechen.

Grundsätzlich hängt die TiR von der angewendeten Therapieform und vom Therapiemanagement des Patienten ab. Aus der Analyse verschiedener Studien beträgt die erzielbare TiR für eine Kohorte von Patienten mit Typ-1-Diabetes unter der ICT ca. 50%, der Insulinpumpentherapie (CSII) ca. 60% und der Sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) ca. 65%. Bei Verwendung von CGM unter der ICT liegt der Bereich für die TiR zwischen 50-55%. TiR-Werte über 70% bedürfen einer adaptiven, sensorgesteuerten Insulinabgabe, über 80% eines AID-Systems (Automatic Insulin Delivery). Das schließt nicht aus, dass Patienten mit überdurchschnittlichem Engagement bei ihrem Diabetesmanagement unter der jeweiligen Therapie auch deutlich bessere Werte erreichen können. Im Konsensus-Statement wurde als Ziel für die TiR ein Wert >70% festgelegt, sowohl für Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes. Modifiziert ist die TiR für schwangere Diabetespatientinnen, bzw. Frauen mit Gestationsdiabetes. Weniger als 4% der Glukosewerte sollten unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (TbR) und weniger als 25% über 180 mg/dl (10,0 mmol/l) liegen (TaR) [3].

Die Angabe zur TiR allein charakterisiert nicht vollständig die Glukosesituation. Zum Beispiel lässt eine TiR von 70% offen, ob alle anderen Werte oberhalb 180 mg/dl (10 mmol/l) liegen, oder ob auch hypoglykämische Werte (Werte < 70 mg/dl (3,9 mmol/l); aufgetreten sind. Weil die Summe von TbR plus TiR plus TaR immer 100% (bzw. 1440 min) beträgt, genügt es zwei dieser Parameter anzugeben, der dritte ergibt sich daraus. Sinnvoll wäre zum Beispiel die Angabe TbR/TiR.

In der Literatur finden sich Publikationen, in welchen versucht wird die TiR mit dem HbA1c zu korrelieren [6,7], um aus der TiR den Zusammenhang zum Risiko von Diabetes bedingten Folgeerkrankungen herzustellen. Die dabei gefundenen positiven Korrelationen sind aber kontrovers zu diskutieren, ist doch mit dem HbA1c der Zusammenhang zum Mittelwert der Glukose gegeben, nicht jedoch zum Beispiel zur Standardabweichung. So ergab eine Analyse des Zusammenhangs von der TiR mit dem HbA1c zwar einen Korrelationskoeffizienten von 0,78 [7]. Bei Betrachtung einer vorgegebenen TiR, z.B. von 50% ergeben sich aber in den Grenzen eines 95%igen Konfidenzintervalls HbA1c-Werte von 7,95% bis 8,55%. Eine solche Differenz würde jede therapeutische Intervention als erfolgreich beschreiben, ist in diesem Fall aber die Differenz bei der gleichen TiR. TiR und HbA1c sollten daher weiterhin parallel bestimmt und ausgewiesen werden.

Ein weiteres, im internationalen Konsensus-Statement vorgeschlagenes, Statistiktool ist das Ambulante Glukoseprofil (AGP) [4]. AGP gibt einen ersten groben Überblick über die Qualität der Diabeteseinstellung. Aktuell ist dieses in allen wesentlichen Softwarelösungen für die Analyse von CGM-Daten enthalten. AGP bildet mit den Flächen die Variation aus den übereinandergelegten Tageskurven eines definierten Zeitraumes ab. Sinnvoll für die AGP Analyse sind Daten von mindestens 14 Tagen zu verwenden.

Es wird der Median dargestellt. Zusätzlich werden zwei Bereiche als Fläche eingezeichnet:

- der Interquartilsbereich (IQR), welcher alle Daten zwischen der 25.-75. Perzentile umfasst (50% aller Glukosewerte des dargestellten Zeitraumes liegen in diesem Bereich)
- der Interdezilbereich (IDR), welcher durch die 10. und 90. Perzentile begrenzt wird (80 % aller Glukosewerte liegen in diesem Bereich).

Sind die beiden Bereiche schmal, so liegt eine niedrige Tag-zu-Tag Variabilität vor. Das charakterisiert eine stabile Glukoseeinstellung. Eine hohe Variabilität beider Bereiche macht dagegen eine Therapieanpassung notwendig. Ist einer von beiden Bereichen breit, so ist entweder eine Therapieanpassung (hoher IQR) oder eine Verhaltensanpassung (hoher IDR) indiziert. Einen didaktisch gut erarbeiteten Überblick zur Vorgehensweise bei der Analyse der Daten mittels AGP liefert einschlägige deutschsprachige Literatur [5].

Im ersten Konsensus-Statement findet sich ein aus der Glukosekonzentration berechneter Parameter der eHbA1c [2]. Erfolgte dies in der Vergangenheit anhand einer im Rahmen der ADAG-Studie [1] abgeleiteten Beziehung, so ließ sich diese in den letzten Jahren aufgrund deutlich mehr verfügbarer CGM-Profilen, gemessen mit einer höheren Genauigkeit modifizieren. Dieser Parameter wurde in „Glukose-Management-Indikator“ (GMI) umbenannt, um auch den Unterschied zum HbA1c zu deklarieren [8].

Der GMI ist folglich beeinflusst durch die CGM-Messung und damit durch deren Genauigkeit [9]. Chargen-bedingte Abweichungen bei den Glukosesensoren, Messgenauigkeitsabweichungen während der Zeit der Anwendung eines Glukosesensors, Messwertabweichungen durch die Wechselwirkung mit verschiedenen Medikamenten und Substanzen können somit einen Einfluss auf den GMI haben. Gleichfalls einen Einfluss kann die Kalibrierung des Glukosesensors haben, sowohl bei Werkskalibration, als auch durch Kalibration des Anwenders des CGM-Systems. Letzteres setzt eine vorschriftsmäßige BGM in einer möglichst stabilen Glukosephase voraus.

Demgegenüber gibt es bei der Messung des HbA1c zahlreiche Einflüsse auf die Glykierung von Proteinen, welche damit das Messergebnis beeinflussen können, wie z.B. Anämie, Hämolyse, Medikamente wie Erythropoetin, usw.

Damit sind Abweichungen zwischen einem im Labor gemessenen HbA1c-Wert und dem aus CGM-Messungen ermittelten GMI zu erwarten. Klinische Erfahrung zeigt, dass Abweichungen zwischen HbA1c und GMI von 0 bis 1% möglich sind. Bei Abweichungen >1% sollte eine Fehleranalyse erfolgen.

## Schlussfolgerung/ Fazit

Die sich aus der Diskussion ergebenden Schlussfolgerungen seien zusammengefasst:

- Für die schnelle Interpretation von Glukoseprofilen über einen Messzeitraum von mehreren Tagen eignet sich das in allen Softwarelösungen verfügbare AGP. Es liefert einen ersten Überblick. Details ergeben sich aus den einzelnen Tagesprofilen.
- Durch CGM werden eine Reihe von Parametern ausgewiesen, welche die glykämische Regulation bei den Patienten umfassend beschreiben.
- Eine besondere Bedeutung besitzt die „Time in Range“ (70-180 mg/dl; 3,9-10,0 mmol/l). Diese ist auch für Patienten gut nachvollziehbar und damit gut geeignet, um mit ihm individuelle Glukoseverläufe zu besprechen, zur Schulung usw. Weiterhin ist die TiR ein Parameter, der durch internationale Konsensus-Statements als Erfolgsparameter ausgewiesen ist [3].
- Der Glukoseverlauf wird erst vollständig durch Parameter beschrieben, wenn neben der TiR ein weiterer Parameter ausgewiesen wird, entweder die „Time below Range“ (TbR; < 70 mg/dl; 3,9 mmol/l) oder die „Time above Range“ (TaR; > 180 mg/dl; 10,0 mmol/l). Sinnvoll ist wegen der besonderen Bedeutung hypoglykämischer Werte auf den Glukoseverlauf die TbR. Auch für die TbR und die TaR sind im internationale Konsensus-Statements Grenzwerte ausgewiesen [3].
- Valide ist die Ableitung des „Glukose-Management-Indikators“ aus dem mit CGM gemessenen Mittelwert der Glukosekonzentration. Dieser hängt damit aber von der Qualität der CGM-Messung ab (bei Glukosesensoren, die mit BGM kalibriert werden auch von der Qualität der Kalibrierung).
- Die Messung des HbA1c mit Labormethoden unterliegt ebenfalls einer Reihe von Einflüssen. Folglich kann es zu Abweichungen zwischen dem GMI und dem HbA1c kommen, die aber im Toleranzbereich für die sichere Beurteilung der glykämischen Regulation liegen sollten.
- Um den Zusammenhang mit dem Risiko für die Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen zu beschreiben sollte weiterhin der HbA1c-Wert mit Labormethoden bestimmt werden. Eine solche Messung hat weiterhin den Vorteil unabhängig vom CGM zu sein.

Um die glykämische Regulation eines Patienten mit Diabetes zu deklarieren, sind mehrere Parameter sinnvoll:

- die TiR,
- vorzugsweise die TbR, oder auch die TaR,
- den GMI (aus dem Mittelwert der Glukosekonzentration des CGM berechnete HbA1c),
- der mit einem Laborgerät gemessene HbA1c.

## Literatur:

- [1] Nathan DM, Turgeon H, Regan S: Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239-2244.
- [2] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640.
- [3] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Klinische Zielwerte für die Interpretation von Daten des kontinuierlichen Glukosemonitorings: Empfehlungen zur Time in Range (Zeit im Zielbereich) der internationalen Konsensusgruppe. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603.
- [4] Bergenstal R, Ahman AJ. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technology and Therapeutics*,2013;15(3): 198-211.
- [5] Kröger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. AGP Fibel. ISBN 978-3-87409-670-6, Kirchheim-Verlag Mainz 2018.
- [6] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2019; 42(3):400-405.
- [7] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*.2019;21(2):81-85.
- [8] Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2018;41(11):2275-2280.
- [9] Stellungnahme der AGDT zu dem Thema „Replacement – Blutglukosemessung bei CGM Nutzung“