Thieme

Praxisbezogene Empfehlungen zum Ambulanten Glukoseprofil

Practical Recommendations for the Ambulatory Glucose Profile

Autoren

Jens Kroeger[1], Andreas Reichel[2], Thorsten Siegmund[3], Ralph Ziegler[4]

Institute

1 Zentrum für Diabetologie Hamburg-Bergedorf, Hamburg
2 Medizinische Klinik III Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden
3 Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselzentrum am Isarklinikum, München
4 Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster

Schlüsselwörter

AGP, Expertenempfehlung, Ambulantes Glukoseprofil, Time in Range, Flash-Glukosemonitoring, kontinuierliches Glukosemonitoring

Key words

AGP, expert recommendation, ambulatory glucose profile, time in range, flash glucose monitoring, continuous glucose monitoring

eingereicht 14.01.2018
akzeptiert 14.02.2018

Bibliografie

DOI https://doi.org/10.1055/a-0576-6497
Diabetologie 2018; 13: 174–183
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jens Kröger
Zentrum für Diabetologie Hamburg-Bergedorf, Hamburg, Glindersweg 80, 21029 Hamburg
dr.j.kroeger@t-online.de

ZUSAMMENFASSUNG

Kontinuierliches Glukosemonitoring resultiert in großen Datenmengen, die mithilfe des Ambulanten Glukoseprofils (AGP) standardisiert zusammengefasst und grafisch dargestellt werden können. Das AGP ermöglicht die Auswertung der Glukosewerte hinsichtlich verschiedener Parameter wie Hypo- und Hyperglykämien, Zeit im Zielbereich (Time in Range – TIR), Glukosevariabilität, Glukosestabilität und Glucose Exposure. Des Weiteren ermöglicht es eine einfache und verständliche Interpretation des glykämischen Profils. Sich daraus ergebende Therapie- und Verhaltensanpassungen können die glykämische Kontrolle von Menschen mit Diabetes verbessern. Die vorliegenden praxisnahen Empfehlungen zur Auswertung des AGP stellen eine Expertenmeinung dar, die von praxisnahen Diabetologen erstellt wurde. Anhand von Beispielen und Empfehlungen wird das Vorgehen schrittweise erläutert und zusammengefasst.

ABSTRACT

Continuous glucose monitoring results in high amounts of data that can be summarized and visualized in a standardized manner using the ambulatory glucose profile (AGP). AGP enables the analysis of hypo- and hyperglycemia, time in range (TIR), glucose variability, glucose stability and glucose exposure. It allows an easy and understandable interpretation of the glycemic profile. The resulting changes in treatment and behavior may improve the patients' glycemic control. The present practical recommendations for the evaluation of the AGP represent an expert opinion provided by practical diabetologists. Using examples and recommendations, the procedure is explained step-by-step and summarised.

Einführung

Das Ambulante Glukoseprofil (AGP) ermöglicht es, die durch Messungen der Gewebe- oder Blutglukose gewonnenen Daten standardisiert zu verarbeiten, darzustellen und sie hinsichtlich behandlungsrelevanter Faktoren auszuwerten [1, 2]. Es gibt einen umfassenden Überblick über das Glukoseprofil des Patienten und erleichtert dem Arzt/Diabetesteam die klinische Entscheidungsfindung. Auch der Patient erhält durch die visuelle Aufbereitung der Daten ein besseres Verständnis für die eigene glykämische Kontrolle [3 – 6]. Die einzelnen Tages- bzw. Wochenprofile des Patienten sind bei der Analyse des AGP ebenfalls von Bedeutung, da sie eine genauere Charakterisierung der identifizierten Muster ermöglichen. So können die Ursachen individueller hyper- und hypoglykämischer Ereignisse gemeinsam mit dem Patienten analysiert und besprochen werden [2, 5].

Ursprünglich wurde das AGP von Mazze und Kollegen zur Darstellung der durch Selbstmonitoring gemessenen Glukosedaten (Self-Monitoring of Blood Glucose – SMBG) entwickelt [1]. Mit dem Aufkommen des kontinuierlichen Glukosemonitorings (Continuous Glucose Monitoring – CGM; „real-time" CGM – rtCGM und CGM mit intermittierendem Scannen – iCGM) wurde die Methode

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

entsprechend übernommen und angepasst. Die Basis des AGP sind über mehrere Tage/Wochen kontinuierlich gemessene Glukosewerte, die auf ein 24-Stunden-Tagesmodell in Form eines Standardtags projiziert werden. Mit Glukosewerten von 14 Tagen lässt sich eine bis zu 90 % zuverlässige Aussage zu Mustern treffen [7]. Somit ist das AGP nicht nur eine Momentaufnahme, sondern zeigt einen Verlauf an und ermöglicht eine zukünftige Verbesserung des Glukoseverlaufs. In der Originalpublikation von Mazze wird unter normalen Alltagsbedingungen ein voraussichtlicher Glukoseverlauf für bis zu 30 Tage angegeben [3, 7, 8].

Im AGP wird mit dem Konzept eines Standardtags der Median der Glukosewerte von mehreren Tagen grafisch dargestellt [9]. Dieser spiegelt den Verlauf der Glukosewerte mit der vorliegenden Variabilität über den gewählten Zeitraum wider. In der Auswertung der gemessenen Daten können umfangreiche Informationen enthalten sein, wie z. B. die durchschnittlichen Glukosewerte, die Zeiten im Zielbereich (Time in Range – TIR), Ereignisse mit hohem/niedrigem Glukosewert und die durchschnittliche Dauer dieser Ereignisse. TIR kann in Prozent und Stunden der Messwerte im Zielbereich dargestellt werden [3]. Für die Analyse des AGP wurden in den letzten Jahren verschiedene Vorgehensweisen vorgeschlagen (siehe ▶ **Tab. 1**). Dabei wurde ein besonderer Fokus auf die Identifizierung der Hypoglykämiemuster sowie auf die Variabilität der Glukosewerte gelegt.

Ziel der vorliegenden Empfehlung ist es, die Schritte zur Beurteilung eines AGP im Detail darzustellen und anhand von Beispielen zu erläutern.

Datenqualität

Qualität und Quantität der gewonnenen Daten sind von großer Bedeutung. Für eine optimale Analyse nutzen die vorhandenen Programme eine kontinuierliche Datenerhebung von mindestens 14 Tagen [7]. Das Auswerteintervall sollte zwischen 14 und maximal 28 Tagen liegen und einen repräsentativen Zeitraum widerspiegeln. Daten ab einer Sensordatennutzung von mehr als 70 % werden als ausreichend angesehen, sofern die Datenlücken nicht auf einen bestimmten Zeitbereich fokussiert sind. Im Fall erheblicher Datenlücken zu bestimmten Tageszeiten (beispielweise durch längere Scanintervalle) sind die Daten nur eingeschränkt beurteilbar.

Festlegung des Zielbereichs, von Hypoglykämiegrenzen und Time in Range (TIR)

Wichtig sowohl für die Auswertung der AGP-Daten als auch für daraus folgende Therapieentscheidungen sind die individuelle Einstellung des Zielbereichs der Glukosewerte und die Festlegung von Hypoglykämieschwellen. Die vorgegebenen allgemeinen Empfehlungen müssen/sollten in Einzelfällen an die individuellen Patientenbedürfnisse angepasst werden, mit dem Ziel, den individuellen HbA1c-Zielwert zu erreichen und schwere Hypoglykämien zu vermeiden. In Anlehnung an den „International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring“ und an den Konsensusreport „Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes“ wird empfohlen, die Zielwerte der TIR auf 70 – 140 mg/dl (3,9 – 7,8 mmol/l) bzw. 70 – 180 mg/dl (3,9 – 10 mmol/l) festzulegen [10, 11]. Im AGP kann jeweils nur ein Zielbereich festgelegt und dargestellt werden, wobei nicht zwischen prä- und postprandialen Glukosewerten unterschieden werden kann. Daher sind beide Bereiche der TIR als Kompromiss anzusehen – bis 140 mg/dl (7,8 mmol/l) bei weitgehendem Ausschluss postprandialer Verläufe, bis 180 mg/dl (10 mmol/l) unter Einbeziehung der postprandialen Verläufe. Eine niedrige TIR kann beispielsweise durch eine hohe Glukosevariabilität und/oder häufige Hypo- und Hyperglykämien verursacht werden. Dies kann auch eine erhöhte zukünftige Gefahr von hypo- und hyperglykämischen Ereignissen bedingen. Erste Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Glukosevariabilität (und damit einer geringeren TIR) und diabetesassoziierten Folgeerkrankungen wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie besteht [12, 13]. Das Konzept der TIR ist auch für den Patienten gut verständlich und kann als numerischer Parameter sehr gut in der Beurteilung des Therapieverlaufs genutzt werden. Mit der Einführung von Closed-Loop-Systemen wird die TIR zukünftig eine immer größere Rolle spielen.

▶ **Tab. 1** Vorgehensweisen zur Analyse eines AGP.

Mazze et al., 2008 [2]	**Matthaei et al., 2014 [5] (Siegmund et al., 2015 [6])**
Glukosevariabilität analysieren	Datenqualität prüfen (Festlegung des Zielbereichs, TIR)
Stabilität des Glukoseprofils überprüfen	Hypoglykämien identifizieren und reduzieren
Hypoglykämien identifizieren und reduzieren	TIR und Glukosevariabilität bewerten und optimieren
Zusammenfassendes Therapiegespräch: Kernbotschaften	
AGP des Patienten neu bewerten	

Aus ersten Studien bei Typ-1-Diabetes lässt sich eine mögliche Korrelation zwischen HbA1c und TIR ableiten [14 – 16]. Darauf basierend können aus HbA1c-Werten Hinweise für TIR-Ziele festgelegt werden. Die Expertengruppe empfiehlt derzeit für erwachsene Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sowie für pädiatrische Patienten folgende Ziele für TIR:

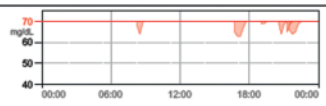
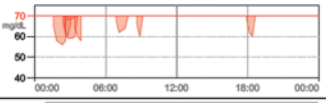
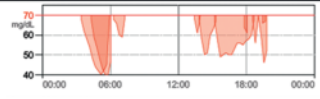
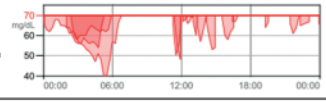
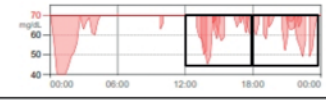
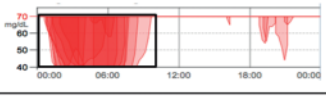
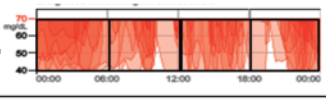
- erwachsene Patienten (Typ-1- oder Typ-2-Diabetes): TIR ≥ 70 %
- pädiatrische Patienten: TIR ≥ 50 %

Diese Ziele sollten als Mindestanforderung gesehen werden, da eine ideale TIR von 100 % bei Menschen mit Diabetes aufgrund der Variabilität der Glukose kaum zu erreichen ist.

Hypoglykämien identifizieren und vermeiden

Eine wesentliche Aufgabe der Therapieanpassung besteht in der Vermeidung von Hypoglykämien [17]; dies ist eine der größten Herausforderungen bei der Diabetesbehandlung [18]. Bereits leichte Hypoglykämien können durch nachfolgende Gegenregulationen destabilisierend wirken. In einem Positionspapier von 2016 wurden drei Level zur Einteilung von Hypoglykämien vorgeschlagen: Level 1 < 70 mg/dl (3,9 mmol/l), Level 2 < 54 mg/dl (3 mmol/l) und Level 3 entsprechend der Definition der „American Diabetes Association“

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Beispiele [Ereignisse mit niedrigem Glukosewert*] [Durchschnittliche Dauer**]	Frequenz [Ereignisse]	Dauer [min]	Tiefe [mg/dL] [mmol/L]	Periode# [≥5 Ereignisse/6h]	Handlungsempfehlung
5* 60 Min** 	≤5	15<60	>54 >3	nein	Ø Hypoglykämie-Problematik keine therapeutische Intervention erforderlich
4* 60 Min**	≤5	≥60	>54 >3	nein	Ø Hypoglykämie-Problematik, individuelle Entscheidung
8* 61 Min** 	<10	≥60	≥54 ≥3	nein	Ø Hypoglykämie-Problematik, individuelle Entscheidung
9* 98 Min** 	<10	≥90	<54 <3	nein	Ja, therapeutische Intervention erforderlich
14* 120 Min** 	>10	≥120	<54 <3	nein	Ja, therapeutische Intervention erforderlich
21* 66 Min** 	>10	≥60	<54 <3	Ja (2 Perioden)	Zunächst Behebung der Hypoglykämien vor weiteren Therapieanpassungen
15* 228 Min** 	≥15	≥120	<54 <3	Ja (1 Periode)	Nächtliche Hypoglykämien, Sofortige therapeutische Intervention notwendig
49* 153 Min** 	≥40	≥120	<54 <3	Ja (4 Perioden)	Hypowahrnehmungsstörung, Sofortige therapeutische Intervention notwendig

▶ **Abb. 1** Dargestellt sind Beispiele hypoglykämischer Ereignisse individueller AGPs, die von der Expertengruppe nach Frequenz, Dauer, Tiefe und periodischem Auftreten mit entsprechenden Handlungsempfehlungen beurteilt wurden. Grün: keine therapeutische Intervention notwendig (je intensiver der grüne Farbton, desto unbedenklicher ist die Situation). Orange: therapeutische Intervention notwendig (je intensiver der orange Farbton, desto bedenklicher ist die Situation). Rot: sofortige therapeutische Intervention notwendig. *Ereignisse mit niedrigem Glukosewert <70 mg/dl (3,9 mmol/l); **Durchschnittliche Dauer der Ereignisse mit niedrigem Glukosewert <70 mg/dl (3,9 mmol/l); #Periode ist definiert als ≥5 hypoglykämische Ereignisse (Glukosespiegel <54 mg/dl/ <3 mmol/l) in einem Zeitintervall von 6 h und einen Zeitraum von 14 Tagen.

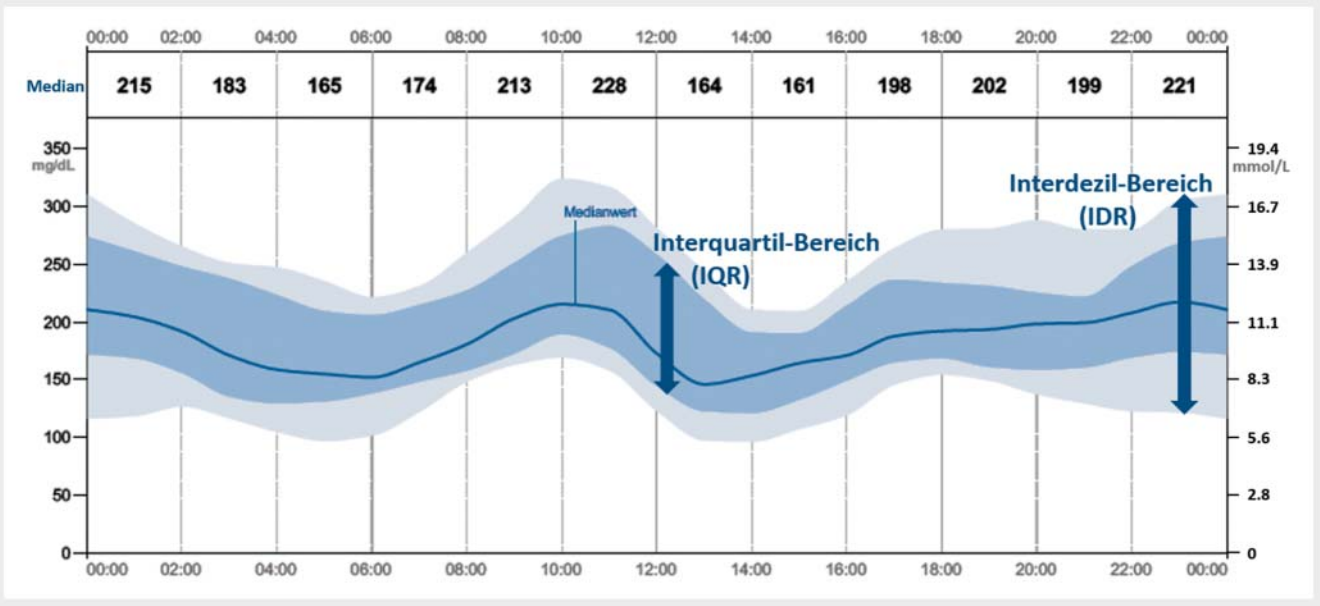
(ADA) einer schweren Hypoglykämie, bei der der Patient auf externe Hilfe angewiesen ist [10, 11, 19].

Das AGP ermöglicht eine detaillierte Betrachtung von Hypoglykämien hinsichtlich Frequenz [Häufigkeit der Ereignisse], Dauer [in Minuten], Tiefe [Glukosewert] und Periodizität [Zahl der Ereignisse pro Zeitintervall]. Darauf basierend können therapeutische Empfehlungen angepasst werden (▶ **Abb. 1**). Sollten im Vorfeld eine erhöhte Frequenz, asymptomatische oder schwere Hypoglykämien aufgetreten sein, ist die Vermeidung von weiteren Hypoglykämien zunächst in den Behandlungsfokus zu stellen. Neben der potenziellen Gefahr von Rezidiven sind Hypoglykämien häufig für eine erhöhte Instabilität (endogene Glukosefreisetzungen/ exogene Kohlenhydratzufuhr) verantwortlich. Allein die Beseitigung einer vorliegenden Hypoglykämieproblematik kann bei vielen Patienten bereits zu einem deutlich verbesserten Glukoseprofil führen.

Die differenzierte Beurteilung von Hypoglykämien eines über 14 Tage gewonnenen AGPs und mögliche therapeutische Konsequenzen sind in ▶ **Abb. 1** beschrieben: liegt der Glukosewert weniger als 60 Minuten zwischen 70 (3,9) und 54 mg/dl (3 mmol/l), sind keine therapeutischen Interventionen erforderlich (▶ **Abb. 1,** Zeile 1). Befinden sich die Glukosewerte des Patienten länger als 60 Minuten zwischen 70 (3,9) und 54 mg/dl (3 mmol/l), ist die weitere Vorgehensweise individuell zu bestimmen (▶ **Abb. 1,** Zeile 2). Dies ist ebenfalls angeraten, wenn sich die Frequenz dieser Ereignisse auf 5 bis 10 erhöht (▶ **Abb. 1,** Zeile 3). Fällt der Glukosewert unter 54 mg/dl (3 mmol/l), verlängern sich die Episoden und/oder erhöht sich die Frequenz, werden therapeutische Interventionen erforderlich (▶ **Abb. 1,** Zeilen 4 und 5). Das Auftreten von periodischen Ereignissen mit Glukosewerten unter 54 mg/dl (3 mmol/l) erfordert eine sofortige therapeutische Intervention unabhängig von der Dauer dieser Ereignisse (▶ **Abb. 1,** Zeilen 6 – 8). Bei einer Messdauer von 14 Tagen würde eine Frequenz von 10 bedeuten, dass der Patient alle zwei Tage eine Hypoglykämie erleidet. Bei einer Frequenz von 15 wäre es bereits eine Hypoglykämie pro Tag.

Es wird darauf hingewiesen, dass bereits bei einer ausgeprägten Hypoglykämie (definiert als >60 min und <54 mg/dl (3 mmol/l) im Rahmen dieser Expertenempfehlung) eine thera-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 2** Dargestellt sind der Medianwert sowie der Interquartil- bzw. der Interdezilbereich der gemessenen Glukosewerte eines Menschen mit Diabetes (dunkel- und hellblaue Bereiche). Die Glukosewerte sind in mg/dl bzw. mmol/l über einen standardisierten Tag aufgetragen.

peutische Intervention notwendig sein kann und die Vermeidung weiterer Hypoglykämien vorrangiges Ziel ist.

Glukosevariabilität analysieren

Epidemiologische Daten konnten zeigen, dass – unabhängig vom HbA1c-Wert – starke, tageszeitliche Schwankungen im Glukoseprofil (erhöhte Variabilität der Glukose) vor allem vor und nach Mahlzeiten in engem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Diabeteskomplikationen stehen [20 – 23]. Ein essenzieller Baustein in der AGP-Bewertung ist daher die Variabilität des Glukoseverlaufs [2, 5, 6]. Dabei sind Schwankungen sowohl innerhalb eines Tages (intraday) als auch zwischen den unterschiedlichen Tagen zu beachten (interday).

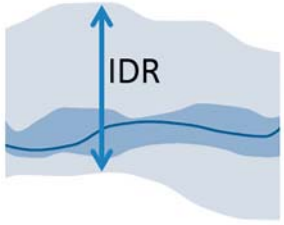
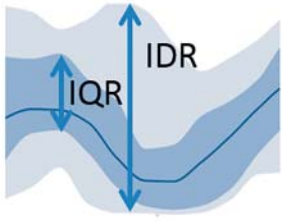
Die Glukosevariabilität ist ein Maß für die Streuung der Glukosewerte und wird in den Interdezil-Bereich (Interdecile Range – IDR, 10.–90. Perzentile) und den Interquartil-Bereich (Interquartile Range – IQR, 25.–75. Perzentile) unterschieden, die sich um den Median anordnen (▶ **Abb. 2**). Der IDR wird im vorliegend abgebildeten AGP als hellblauer Bereich dargestellt und spiegelt 80 % der Glukosewerte wider. Er kann durch individuelles Verhalten, wie beispielsweise nicht abgedeckte Mahlzeiten, unpassenden Spritz-Ess-Abstand (SEA), unregelmäßige Tagesabläufe mit z. B. variierenden Zeitpunkten der Mahlzeiten, Bewegung oder Alkohol, aber auch falsche Kohlenhydrat-/Broteinheit(KE/BE)-Faktoren beeinflusst werden (▶ **Abb. 3**).

Der IQR wird in ▶ **Abb. 2** als dunkelblauer Bereich dargestellt und bildet 50 % der gemessenen Glukosewerte ab. Der IQR kann vordergründig durch Therapievorgaben wie KE/BE-Faktoren, Korrekturfaktoren, Basalrate bzw. Basalinsulindosis beeinflusst werden (▶ **Abb. 3**).

IQR und IDR können dem Arzt/Diabetesteam einen Hinweis geben, ob die Glukoseschwankungen eher therapie- oder verhaltensbedingt sind, und erlauben somit zielgerichtetere Behandlungsentscheidungen (▶ **Abb. 3**). Die Faktoren, die zu ausgeprägten Schwankungen im IDR-Bereich führen, können daher als seltenere Ausnahmen im Tagesablauf bezeichnet werden, wogegen der IQR regelmäßige „Fehler“ in der Behandlung widerspiegelt. Treten zum Beispiel Zeiten auf, in denen der IQR in den hypoglykämischen Bereich gelangt, wird eine Anpassung der Insulindosis vor diesem Zeitpunkt empfohlen [4]. Zu beachten ist, dass unregelmäßige Tagesabläufe und Mahlzeiten ebenfalls zu einem veränderten IQR beitragen können. Tritt trotz eines regelmäßigen Tagesablaufs ein hoher IQR auf, ist eine zusätzliche Schulung des Patienten in Betracht zu ziehen, um z. B. das Abschätzen und Berechnen von KE/BE-Faktoren zu wiederholen. Ist die Diskrepanz zwischen IQR und IDR zu groß, können die einzelnen Tagesprofile einen Aufschluss darüber geben, welche Muster der Glukosevariabilität zugrunde liegen, z. B. an bestimmten Wochentagen oder zu anderen wiederkehrenden Ereignissen. Als Therapieziel wurde von der Gruppe um Monnier eine Glukosevariabilität in Form der „Mean Amplitude of Glycemic Excursion“ (MAGE) von ≤ 40 mg/dl (≤ 2,2 mmol/l) vorgeschlagen [24]. Im Folgenden wurde der Variationskoeffizienten (VK% = Standardabweichung : Durchschnittswert × 100) als Parameter zur Darstellung der Glukosevariabilität vorgeschlagen, da dieser unabhängig vom Durchschnittswert ist [25]. Der VK wird im neuen internationalen CGM-Konsensus als Parameter der Variabilität aufgeführt [10]. Es wurde ein prozentualer Grenzwert des VK von < 36 % zur Unterscheidung zwischen stabiler und instabiler Glukosevariabilität vorgeschlagen [26]. Hintergrund der Empfehlung war die Beobachtung, dass die Frequenz von Hypoglykämien signifikant ansteigt, wenn dieser Wert überschritten wird [26].

Aus klinischer Perspektive der Expertengruppe sollte, wenn möglich, der VK als Parameter für Glukosevariabilität herangezogen werden, wobei versucht werden sollte, die Glukoseschwankungen möglichst gering zu halten und sich dem Niveau

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

AGP-Profil	Beurteilung	Mögliche Ursachen
	• Geringe Variabilität in IDR und IQR • Geringe Glukosevariabilität • Vergleichbar mit der Glukose-variabilität eines Stoffwechsel-gesunden	
	• Geringe Variabilität im IDR • Hohe Variabilität im IQR • Therapieanpassung erforderlich	Therapiebedingt*: • Insulindosierung • Falscher KE/BE Faktor • Falscher Korrekturfaktor • Sich ständig ändernde Zeiten/Tagesmuster
	• Geringe Variabilität im IQR • Hohe Variabilität im IDR • Anpassung erforderlich	Verhaltensbedingt*: • Nicht abgedeckte Mahlzeiten • Unpassender SEA • Unregelmäßige Mahlzeiten: gelegentlich andere Zeiten/Tagesmuster • Bewegung • Alkohol • Falscher KE/BE Faktor
	• Hohe Variabilität im IDR und IQR • Therapieanpassung erforderlich	Therapie- und Verhaltensbedingt*: • Insulindosierung • Falscher KE/BE Faktor • Falscher Korrekturfaktor • Nicht abgedeckte Mahlzeiten • Unpassender SEA • Unregelmäßige Mahlzeiten • Bewegung • Alkohol

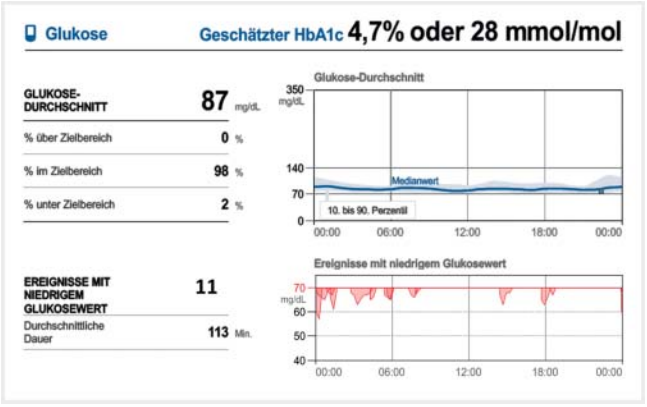
▶ **Abb. 3** Exemplarische Beispiele der Interquartil- bzw. Interdezil-Glukosevariabilität sowie mögliche Ursachen dieser Glukoseschwankungen. KE: Kohlenhydrateinheit, BE: Broteinheit, SEA: Spritz-Ess-Abstand. *Die Beurteilung des AGP wird durch einen „unregelmäßigen" Tagesablauf eingeschränkt.

eines Stoffwechselgesunden anzunähern (vergleiche ▶ **Abb. 2,** ▶ **Abb. 4**).

Auch bei Stoffwechselgesunden unterliegen die Glukosewerte unter physiologischen Bedingungen Schwankungen (z. B. höhere Glukosewerte nach Mahlzeiten und auch Werte unter 70 mg/dl (3,9 mmol/l)), doch treten Werte unter 54 mg/dl (3 mmol/l) sehr selten auf (▶ **Abb. 4** [27, 28]). Ein Vergleich der Glukoseverläufe eines stoffwechselgesunden Menschen (▶ **Abb. 4**) mit dem Fallbeispiel eines Menschen mit Diabetes (▶ **Abb. 2**) verdeutlicht die erhöhte Glukosevariabilität beim Menschen mit Diabetes.

Im Folgenden soll das Vorgehen zur Bewertung der Glukosevariabilität anhand eines Fallbeispiels erläutert werden (▶ **Abb. 5**):

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 4** Exemplarische Darstellung eines AGP eines Stoffwechselgesunden.

- Anhand des AGP, das die über 14 Tage gemessenen Glukosewerte zeigt, wird deutlich, dass der Patient eine hohe Glukosevariabilität über den gesamten Tag aufweist, wobei die höchste Variabilität zwischen 17:00 und 2:00 Uhr beobachtet wurde. Besonders auffällig ist dabei, dass die IQR stark ausgeprägt ist (dunkelblauer Bereich).
- Das Patientengespräch ergab, dass im Zeitraum der Dokumentation häufig nicht abgedeckte kohlenhydrathaltige Snacks und Getränke verzehrt wurden. Des Weiteren wurde zweimal wöchentlich Sport getrieben, ohne die Insulindosis anzupassen.
- Empfehlung: Nachschulung zu KE/BE und Hinweis auf Anpassung der Insulindosis bei sportlicher Betätigung (▶ **Abb. 5A**).
- 2 Monate nach diesen Empfehlungen wurde erneut ein AGP mit Glukosemessungen von 14 Tagen erstellt (▶ **Abb. 5B**). Die Glukosevariabilität des Patienten hat sich im Verlauf deutlich verbessert. Die Insulin- und Verhaltensanpassungen haben sich positiv auf die Glukosewerte ausgewirkt; IDR und IQR sind deutlich geringer. Dennoch wird anhand des Medians ersichtlich, dass sich weiterhin insbesondere nach dem Frühstück Anstiege im Glukoseverlauf zeigen, die aus klinischer Sicht reduziert werden sollten. Daher erfolgte durch den Patienten nach 4 Stunden eine Korrektur durch die Gabe eines Korrekturinsulins. Das Beispiel zeigt, dass eine Dokumentation von Insulingabe und KE/BE-Aufnahme erforderlich und wünschenswert ist, da dies sonst nicht ersichtlich wäre. Diese anamnestischen Informationen sind Voraussetzung für optimierte Empfehlungen zur Therapieanpassung. Im Fallbeispiel wird empfohlen den KE/BE-Faktor zum Frühstück z. B. um 0,5 anzuheben, um auch diesen Anstieg der Glukose zu reduzieren.

Stabilität des Glukoseprofils überprüfen

Der nächste Schritt in der AGP-Auswertung ist die Bewertung der Stabilität des Glukoseprofils. Dabei sollten die Höhe und der Zeitpunkt sowie die Steilheit der Glukoseanstiege bzw. -abfälle betrachtet werden. Letzteres wird als absolute Veränderung des Median pro Stunde definiert und anhand des Verlaufs der Medankurve beurteilt (mg/dl/h; ▶ **Abb. 6**; [2]).

Zunächst werden bei der Betrachtung des Medians die präprandialen Werte hinsichtlich Basis bzw. Korrekturbolus bewertet. Des Weiteren werden der Zeitpunkt der postprandialen Anstiege und die postprandialen Glukosewerte über 3 bis 4 Stunden analysiert.

Die Verbesserung der Stabilität kann nur nach der Betrachtung und Verbesserung der Glukosevariabilität erfolgen. In einer Studie zu ersten klinischen Erfahrungen mit iCGM und AGP lag die Stabilität der Glukose in der Teilnehmergruppe (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) bei 14,04 mg/dl/h [29]. Ein Normalwert wurde bisher nicht festgelegt; auch mit den momentan zur Verfügung stehenden Programmen kann die Glukosestabilität nicht quantitativ ausgewertet werden. Beispielhaft wird daher das Vorgehen zur Bewertung der Glukosestabilität anhand eines Fallbeispiels erläutert (▶ **Abb. 7**). Im Fallbeispiel wurde versucht, den hohen postprandialen Glukoseanstieg nach dem Frühstück durch eine Anhebung des KE/BE-Faktors von 2 auf 3 und der KE/BE-Aufnahme mit niedrigem glykämischem Index zu beheben (siehe ▶ **Abb. 7**). Nach Erhöhung des KE/BE-Faktors erreichten die postprandialen Glukosewerte des Patienten den Ausgangswert innerhalb von 2 Stunden und waren auch danach stabil, d. h., die Glukosestabilität wurde verbessert (Steigerung des Medians reduziert).

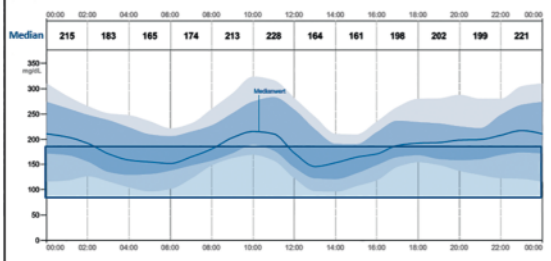
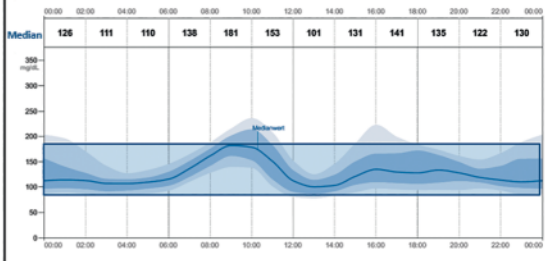
Glucose Exposure bewerten

Ein weiterer Wert, der aus dem AGP gewonnen werden kann, ist die Glucose Exposure. Diese wird definiert als die Fläche unterhalb der Mediankurve (AUCMedian), die nach der Trapezmethode abgeschätzt wird [2, 30]. Sie ist einerseits abhängig von der Höhe des Medianwerts, andererseits von der Glukosestabilität. Daher sollte vor einer Absenkung der Glucose Exposure zunächst die Optimierung der Variabilität (reduziert auch das Hypoglykämierisiko) und Stabilität erfolgen. Beides hat indirekten Einfluss auf die Glucose Exposure. Im Unterschied zur Glukosestabilität ermöglicht die Glucose Exposure eine Betrachtung der gemessenen Werte über einen Zeitraum von 24 h hinweg (mg/dl/h im Vergleich zu mg/dl × 24 h). Ähnlich der Glukosestabilität ist eine quantitative Auswertung und anhand dessen eine Bewertung der Glucose Exposure mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Softwareauswertungen noch nicht möglich.

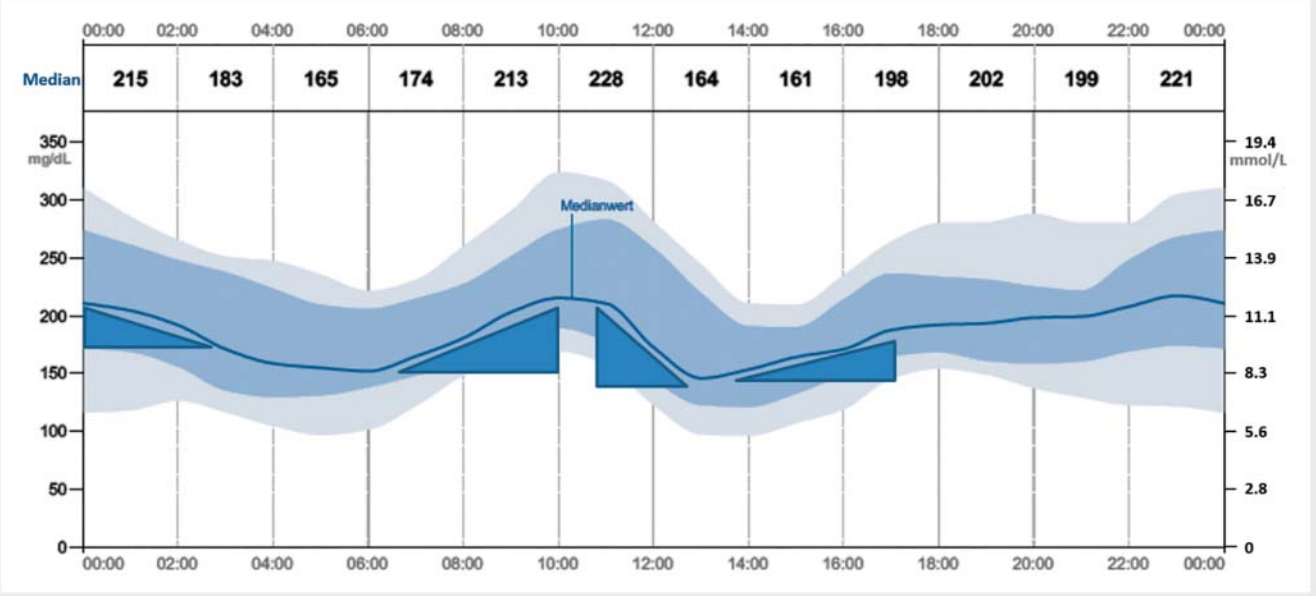
Zusammenfassende Erörterung

Die kontinuierliche Messung der Glukosewerte resultiert in einer großen Datenmenge, die durch das AGP systematisch und strukturiert analysiert werden kann. Bei der Datengewinnung sollte beachtet werden, dass das Auswerteintervall zwischen 14 und maximal 28 Tagen liegt und einen repräsentativen Zeitraum widerspiegelt. Es ist empfehlenswert, bei der Auswertung und Therapieanpassung nicht mehr als 1 bis 2 Änderungen pro AGP-Beurteilungstermin vorzunehmen. Bei der Betrachtung des AGP und der Auswertung der Daten wird weiterhin empfohlen, in der nachfolgenden Reihenfolge vorzugehen:

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

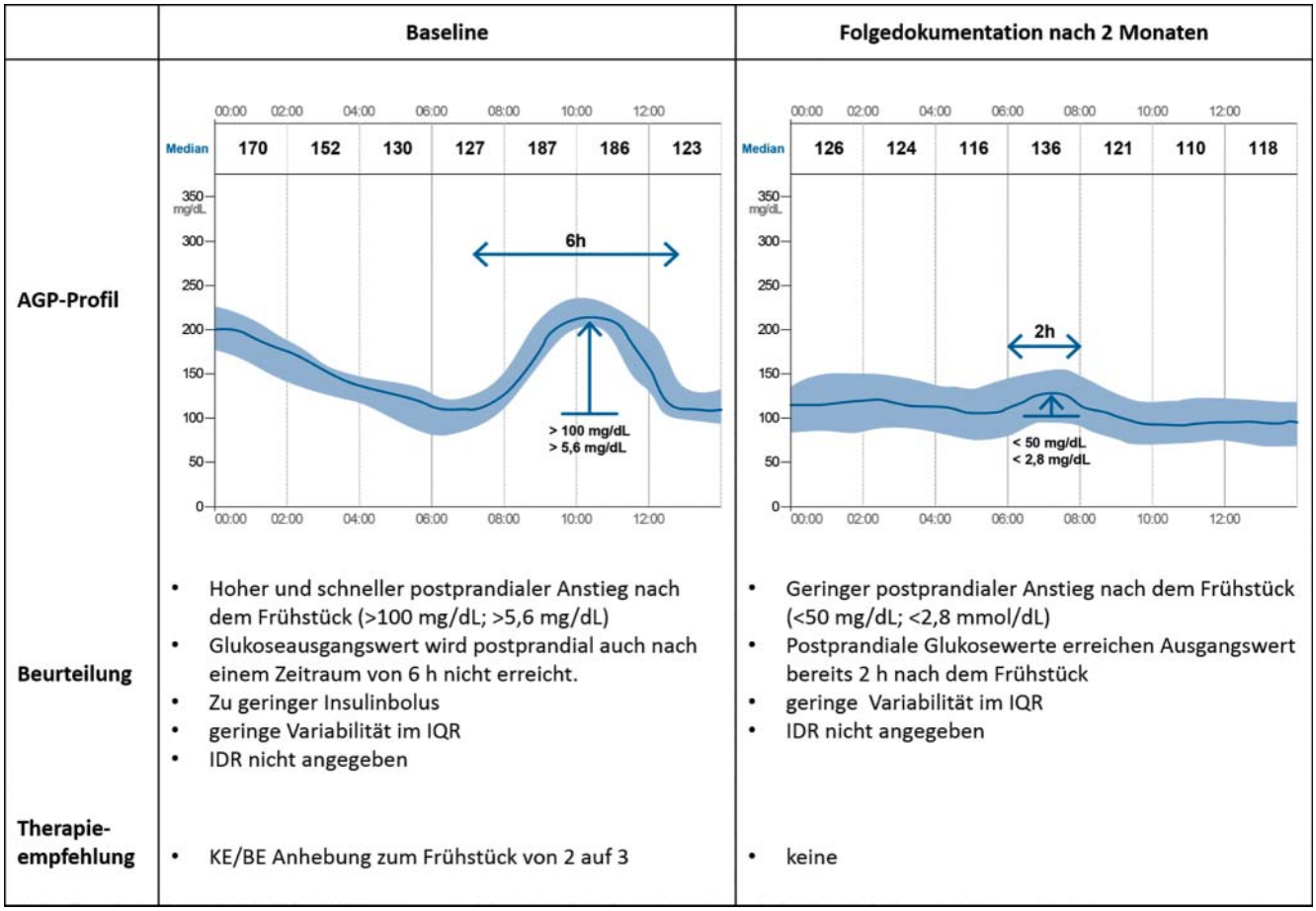
	A Baseline	B Folgedokumentation nach 2 Monaten
AGP-Profil		
Beurteilung der Variabilität	• Hohe Glukosevariabilität • Höchste Glukosevariabilität 17.00-2.00 Uhr ○ IDR stark ausgeprägt	• deutlich verbesserte Glukosevariabilität • stärkerer postprandialer Anstieg insbesondere nach dem Frühstück
Ursachenanalyse	• Verzehr von nicht abgedeckten kohlenhydrathaltige Snacks und Getränken • zweimal wöchentlicher Sport, ohne das eine Insulindosisanpassung erfolgte • Unsicherheiten in der KE-Berechnung	
Therapie-empfehlung	• KE/BE Nachschulung	• KE/BE zum Frühstück um 0,5 anheben

▶ **Abb. 5** Exemplarisches Fallbeispiel eines AGP vor und nach einer Therapieempfehlung mit dem Fokus auf Glukosevariabilität. Die Daten wurden mit einem Abstand von 2 Monaten jeweils über 14 Tage gewonnen.



▶ **Abb. 6** Dargestellt ist die Glukosestabilität anhand der positiven und negativen Steigung der Mediankurve. Die Glukosewerte sind in mg/dl bzw. mmol/l über einen standardisierten Tag aufgetragen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 7** Exemplarisches Fallbeispiel eines AGP vor und nach einer Therapieempfehlung mit dem Fokus auf Glukosestabilität. Die Daten wurden mit einem Abstand von 2 Monaten jeweils über 14 Tage gewonnen.

1. Überprüfung der Datenqualität, Festlegung von Zielbereichen (TIR)

Voraussetzung für die Auswertung des AGP ist eine Datengewinnung über 14 Tage mit einer Sensordatennutzung von mindestens 70 %. Weiterhin setzt eine effektive Nutzung des AGPs die Festlegung der Zielbereiche voraus. Es stellt ein Problem dar, dass bisher im AGP nicht zwischen prä- und postprandialen Glukosewerten unterschieden werden kann. So sind als Zielbereich 70 – 140 mg/dl bzw. 70 – 180 mg/dl (3,9 – 7,8 mmol/l bzw. 3,9 – 10 mmol/l) zu empfehlen (TIR). Diese allgemeine Empfehlung muss/sollte in Einzelfällen an die individuellen Patientenbedürfnisse angepasst werden.

Die Expertengruppe empfiehlt derzeit für erwachsene Menschen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes sowie für pädiatrische Patienten folgende Ziele für die TIR:

- erwachsene Patienten (Typ-1- oder Typ-2-Diabetes): TIR ≥ 70 %
- pädiatrische Patienten: TIR ≥ 50 %

Da eine ideale TIR von 100 % bei Menschen mit Diabetes kein realistisches Ziel darstellt, sollten die TIR-Ziele als Mindestanforderung verstanden werden. Es konnten erste Hinweise für eine Assoziation von TIR und klinischen Studien-Outcomes beobachtet werden [11, 31, 32]. Zurzeit ist die Studienlage zu TIR und Outcomes jedoch noch limitiert, sodass weitere Publikationen zu klinischen Erfahrungen von Bedeutung sein werden, um diese Empfehlungen zu verifizieren.

2. Hypoglykämiemuster identifizieren und reduzieren

Das AGP erlaubt eine differenzierte Betrachtung von Hypoglykämien nach Frequenz, Dauer, Tiefe und Periodizität und ermöglicht somit eine Anpassung der therapeutischen Empfehlungen. Bereits beim Auftreten einer ausgeprägten Hypoglykämie (definiert als: > 60 min und < 54 mg/dl (3 mmol/l) im Rahmen dieser Expertenempfehlung) kann eine therapeutische Intervention notwendig sein und die Vermeidung weiterer Hypoglykämien tritt in den Behandlungsfokus.

3. Glukosevariabilität reduzieren

Die Glukosevariabilität wird durch IQR und IDR wiedergegeben und kann sowohl therapie- als auch verhaltensbedingt beeinflusst werden. Während beim IQR vordergründig die Therapie als ursächlich zu sehen ist, wird der IDR besonders durch verhaltensbedingte Einflüsse geprägt. Derzeit wird als Therapieziel eine VK von < 36 % empfohlen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

4. Glukosestabilität überprüfen

Die Verbesserung der Stabilität (Höhe und Zeitpunkt sowie Steilheit der Glukoseanstiege und -abfälle) kann nur nach der Betrachtung und Verbesserung der Glukosevariabilität erfolgen. Es wird empfohlen, die Steigung der Mediankurve so gering wie möglich zu halten und den Werten eines Stoffwechselgesunden anzunähern. Eine visuelle Einschätzung der Glukosestabilität anhand des AGP ist möglich, obwohl bisher keine Softwaresysteme zur quantitativen Analyse zur Verfügung stehen.

5. Glucose Exposure überprüfen

Sobald in Zukunft eine entsprechende Softwareauswertung zur Verfügung steht, sollte die Glucose Exposure als weiterer Parameter der AGP-Auswertung genutzt werden.

Fazit

Das AGP nutzt die Menge der Daten, die aus kontinuierlichem Glukosemonitoring gewonnen wird, aus und ermöglicht einen schnellen Überblick über das Glukoseprofil und das Erkennen von Mustern. Die Auswertung des AGP sollte gemeinsam vom Patienten und dem behandelnden Arzt/Diabetesteam durchgeführt werden. Dies erlaubt es, auf Auffälligkeiten einzugehen, diese abzuklären, mögliche Therapieanpassungen vorzunehmen und neue individuelle Therapieziele zu definieren. Dies ermöglicht eine erhöhte Therapiezufriedenheit, Lebensqualität und einer Verbesserung der Stoffwechseleinstellung.

ABKÜRZUNGEN

ADA	American Diabetes Association
AGP	Ambulantes Glukoseprofil
AUC	Area under the Curve
BE	Broteinheit
CGM	Continuous Glucose Monitoring
IDR	Interdecile Range
iCGM	Intermittently viewed Continuous Glucose Monitoring
IDF	International Diabetes Federation
IQR	Interquartile Range
KE	Kohlenhydrateinheiten
MAGE	Mean Amplitude of Glycemic Excursion
rtCGM	real-time Continuous Glucose Monitoring
SMBG	Self-Monitoring of Blood Glucose
SEA	Spritz-Ess-Abstand
TIR	Time in Range
VK	Variationskoeffizient

Interessenkonflikt

Die Autoren sind Mitglieder des nationalen Advisory Board von Abbott Diabetes Care. Die Ausarbeitung dieses Manuskripts wurde durch Abbott Diabetes Care unterstützt.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Katharina Fritzen und Prof. Oliver Schnell, Sciarc GmbH, Baierbrunn, für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des Manuskripts.

Literatur

[1] Mazze RS, Lucido D, Langer O et al. Ambulatory glucose profile: representation of verified self-monitored blood glucose data. Diabetes Care 1987; 10: 111 – 117

[2] Mazze RS, Strock E, Wesley D et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. Diabetes Technology & Therapeutics 2008; 10: 149 – 159

[3] Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T et al. Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile. Journal of Diabetes Science and Technology 2013; 7: 562 – 578

[4] Matthaei S. Assessing the value of the Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2014; 14: 148 – 152

[5] Matthaei S, Dealaiz RA, Bosi E et al. Consensus recommendations for the use of Ambulatory Glucose Profile in clinical practice. The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2014; 14: 153 – 157

[6] Siegmund T, Matthaei S, Reuter M et al. Ambulantes Glukoseprofil (AGP): Empfehlungen zum Einsatz in der klinischen Praxis. Diabetes Stoffwechsel und Herz 2015; 24: 115 – 120

[7] Dunn TC, Crouther N. Assessment of the variance of the ambulatory glucose profile over 3 to 20 days of continuous glucose monitoring. Diabetologia 2010; 53: 421

[8] Mazze RS, Strock ES, Bergenstal RM et al. Characterization of Glucose Metabolism. In: Staged Diabetes Management. Wiley-Blackwell; 2011: 29 – 39

[9] Evans M, Cranston I, Bailey CJ. Amulatory glucose profile (AGP): utility in UK clinical practice. The British Journal of Diabetes 2017; 17: 28 – 33

[10] Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care 2017; 40: 1631 – 1640

[11] Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care 2017; 40: 1622 – 1630

[12] Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y et al. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Diabetes Sci Technol 2011; 5: 952 – 965

[13] Sartore G, Chilelli NC, Burlina S et al. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). Acta diabetologica 2012; 49 (Suppl. 1): S153 – S160

[14] Beck RW, Hirsch IB, Laffel L et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1378 – 1383

[15] O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia 2009; 52: 1250 – 1257

[16] Group TJDRFCGMS. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. New England Journal of Medicine 2008; 359: 1464 – 1476

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

[17] Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. The New England journal of medicine 2008; 359: 1577 – 1589

[18] Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M et al. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. Journal of diabetes and metabolic disorders 2012; 11: 1 – 7

[19] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40: 155 – 157

[20] Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. The American journal of medicine 2001; 111: 1 – 9

[21] Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Diabetologia 2008; 51: 365 – 371

[22] Lin CC, Li CI, Yang SY et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes. The American journal of medicine 2012; 125: 416.e419 – 418

[23] Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. Diabetologia 1996; 39: 1577 – 1583

[24] Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 2008; 31 (Suppl. 2): S150 – S154

[25] DeVries JH. Glucose Variability: Where It Is Important and How to Measure It. Diabetes 2013; 62: 1405 – 1408

[26] Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. Diabetes Care 2017; 40: 832 – 838

[27] Marks V. Glycaemic stability in healthy subjects: fluctuations in blood glucose concentration during the day. In: Andreani D, Marks V, Lefèbvre P, Hrsg Hypoglycemia. New York: Raven Press; 1987: 19 – 24

[28] Thomas L. Labor und Diagnose. 8. Auflage. Aufl: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012

[29] Distiller LA, Cranston I, Mazze R. First Clinical Experience with Retrospective Flash Glucose Monitoring (FGM) Analysis in South Africa: Characterizing Glycemic Control with Ambulatory Glucose Profile. Journal of Diabetes Science and Technology 2016; 10: 1294 – 1302

[30] Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ et al. Analysis of serial measurements in medical research. BMJ (Clinical research ed) 1990; 300: 230 – 235

[31] Omar AS, Salama A, Allam M et al. Association of time in blood glucose range with outcomes following cardiac surgery. BMC Anesthesiology 2015; 15: 14

[32] Rickels MR, Peleckis AJ, Markmann E et al. Long-Term Improvement in Glucose Control and Counterregulation by Islet Transplantation for Type 1 Diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2016; 101: 4421 – 4430

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.