

Durch kontinuierliches Glukosemonitoring Paradigmenwechsel in der Diabetologie?

CGM führt zu einem Paradigmenwechsel in der Diabetologie und stellt eine Säule der Therapie dar.

R. Kolassa¹, T. Siegmund², A. Thomas³

Diabetes Stoffw Herz 2013; 22: 213–223



R. Kolassa

Einleitung

Systeme für das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM) sind seit 1999 verfügbar. Damals kam mit dem CGMS[®] des Unternehmens MiniMed ein Glukosesensor auf den Markt, welchen sich der Patient selbständig in das Unterhautfettgewebe applizieren konnte, vergleichbar mit dem Legen einer Infusionskanüle bei der Insulinpumpentherapie. Alle 10 Sekunden erfolgte eine Messung. Diese Einzelmesswerte wurden zu einem gemittelten Messwert über 5 Minuten zusammengefasst. Ein Sensor wurde damals über 3 Tage angewendet (1). Durch mehrfach tägliche Kalibrationen mit einem Blutglukosemessgerät erfolgte die Anpassung des Sensorsignals an die Blutglukosekonzentration. Bedingt durch eine in jener Zeit nicht immer zu garantierende Messgenauigkeit, aber auch durch fehlende Erfahrung mit CGM, insbesondere bezüglich der Reaktionen der Diabetiker auf eine kontinuierliche Anzeige aktueller Glukosewerte, wurde das erste CGM-System ausschließlich „verblindet“ angewendet. Die Analyse der Daten erfolgte retrospektiv nach Abschluss der Messung unter Zuhilfenahme der mit Blutglukoseselbstkontrollen gewonnenen Kalibrationswerte. Dabei zeigten sich teilweise überraschende Einblicke in die Glukoseregulation. Bis 1999 wurde die Glukoseregulation, die im Organismus ein dynamisches Verhalten aufweist, ausschließlich mit Hilfe der Blutglukosemessung betrach-

Zusammenfassung

Neue Therapeutika und auch die Diabetes-technologie haben bewirkt, dass eine bedarfsgerechte Therapie für Diabetiker besser umsetzbar wurde. Bei Typ-1-Diabetikern konnte mit der sensorunterstützten Pumpentherapie (SuP) eine Insulinsubstitution in Annäherung an die physiologische Insulinausschüttung nahezu erreicht werden. Ein wesentliches Instrument ist dabei das kontinuierliche Glukosemonitoring (CGM). Vor dessen Verfügbarkeit beruhte die Betrachtung der Glukoseregulation und des therapeutischen Erfolgs ausschließlich auf punktuell gemessenen Blutglukosewerten und dem HbA_{1c}-Wert. Erstere lassen nur in beschränktem Maß Aussagen zu Glukosefluktuationen zu, Letzterer überhaupt nicht. CGM zeigt diese aber vollständig, womit die Frage entsteht, ob unphysiologische Glukosefluktuationen ein Risiko für akute und langfristige

diabetische Komplikationen darstellen. Im Gegensatz zur Blutglukosemessung misst CGM in der interstitiellen Flüssigkeit, was bei hoher Glukosedynamik zu unterschiedlichen, aber physiologisch begründeten Messwerten führt. Muss sich die Betrachtung und Intervention zukünftig gegebenenfalls nach diesem Kompartiment richten? Solche Fragen könnten einen Paradigmenwechsel in der Diabetologie zur Folge haben. Nachfolgend werden diese Aspekte diskutiert. Die dabei geäußerten Erkenntnisse beruhen auf einer großen Anzahl von CGM-Profilen mit vergleichbaren Mustern und können als Diskussionsgrundlage verstanden werden. Zelluläre Messungen und experimentelle klinische Studien sollten zukünftig zu einer Klärung der aufgeworfenen Fragen beitragen.

Schlüsselwörter

kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM), Blutglukose, interstitielle Glukose, Glukosedynamik, glykämische Variabilität

Will Continuous Glucose Monitoring (CGM) Cause a Paradigm Shift in Diabetology?

Summary

Novel diabetes drugs and treatment technologies have improved diabetes treatment to match patient requirements, with insulin substitution close to physiological insulin secretion in type 1 diabetes (sensor-augmented pump therapy (SaP)). Continuous glucose monitoring (CGM) has played a major role in this development, as glucose regulation and therapeutic outcome used to rely on blood glucose and HbA_{1c} measurement at intervals only; the former only allows limited interpretation with respect to glucose fluctuation, the latter does not allow any kind of interpretation. CGM, on the other hand, shows a complete record of glucose level fluctuation, raising the question as to whether non-physiological glucose fluctuation may pose a risk in acute and long-term complications.

Unlike blood glucose measurement, CGM measures glucose levels in interstitial fluid leading to varying, though physiologically determined results in an increased glucose dynamic. Should this also play a role in future observation and intervention? Questions such as this may cause a paradigm shift in diabetology. The present contribution will address these considerations, its conclusions stemming from a large number of CGM profiles with comparable patterns that may provide a basis for discussion. Cellular measurements and experimental clinical studies should contribute further to answering the questions raised.

Key words

continuous glucose monitoring (CGM), blood glucose, interstitial glucose, glucose dynamics, glycaemic variability

1) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Bergheim/Erft
 2) Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, München
 3) Medtronic GmbH, Meerbusch

tet. Zweifellos ist die Blutglukosemessung eine hervorragende Methode zur Charakterisierung eines Augenblickszustands, aber sie ist statisch. Aus einem Augenblicksglukosemesswert kann nicht abgeleitet werden, aus welcher Richtung er kam und in welche Richtung er sich entwickelt. Der Augenblicksglukosemessung fehlt die Information über den Glukosetrend. Die gedankliche oder

Besonders bei unlogischer Glukoseregulation ist die dynamische Diagnostik (CGM) und Betrachtung notwendig.

graphische Verbindung mit dem vorhergehenden und dem nachfolgenden Blutglukosemesswert bietet nicht die Sicherheit, dass zwischen den Werten keine Maxima oder Minima aufgetreten sind, es sei denn, der Blutglukosewert wurde etwa alle 30 Minuten gemessen (Abbildung 1). CGM bot nun die Möglichkeit, den dynamischen Prozess der Glukoseregulation mit einer dynamischen Methode zu betrachten: Jedem Messwert konnte nun ein Trend zugeordnet werden. Folglich ergab sich nicht nur die Möglichkeit, die vollständige Glukosekurve zu sehen, sondern

auch den statischen Blickwinkel bei der Auswertung von CGM-Profilen in eine dynamische Betrachtungsebene zu transferieren. An dieser Stelle sei bereits darauf hingewiesen, dass diese und auch folgende Aussagen nicht bedeuten, dass die statische Betrachtung obsolet ist. In vielen Fällen – bei logischer Glukosestoffwechselregulation und geringer Glukosedynamik – ist die statische Diagnostik (Augenblicksblutglukosemessung) ausreichend: Die erfolgreiche Behandlung vieler Diabetiker belegt das. Jedoch ist besonders bei unlogischer Glukoseregulation die dynamische Diagnostik (CGM) und Betrachtung notwendig, so dass diese Methodik eine Erweiterung des Bestehenden darstellt, nicht dessen Ersatz. Die zu Beginn der CGM-Ära verwendeten Nadelsensoren sind nach wie vor der Standard von CGM, auch wenn diese mehrfach modifiziert wurden (2–5). Insbesondere verbesserten sich Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen; bei den aktuellen Systemen liegt die prozentuale Abweichung zu Blutglukosemessungen im Bereich zwischen 10 und 15 %. Auch die Anwendungsdauer (offiziell je nach CGM-System zwischen 5 und 7 Tagen) wurde verlängert. Die höhere Zuverlässigkeit machte es ab 2005 auch möglich, die aktuell ge-

messenen Glukosewerte anzuzeigen und damit dem Wunsch der Patienten zu entsprechen, ein CGM-System für die Anwendung unter Alltagsbedingungen zur Verfügung zu haben. Dies ermöglicht die unmittelbare Beeinflussung des glykämischen Verlaufs, was die aktive Vermeidung von Hypoglykämien und Hyperglykämien einschließt. Einstellbare Alarme für hypo- und hyperglykämische Werte, Voralarme, die in der Nähe dieser Grenzen auftreten, sowie Glukosetrendpfeile unterstützen die Patienten dabei. Solche REAL-Time-CGM-Geräte dienen folglich der direkten Unterstützung der Diabetestherapie, wodurch neue therapeutische Optionen wie die sensorunterstützte Therapie (SuT; CGM bei Patienten mit intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT)) und die sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP; CGM bei Patienten mit Insulinpumpentherapie (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)) entstanden.

Dabei wurde unmittelbar sichtbar, dass in verschiedenen Kompartimenten gemessen wird. Bei dem vorherigen (und auch aktuellen) verblindeten CGM wurden die für die Kalibration gemessenen Blutglukosewerte retrospektiv der Software zum Auswerten der Messwerte mitgeteilt. Der retrospektive Algorithmus stimmte die aus dem interstitiellen Fluss stammenden CGM-Daten so dar-

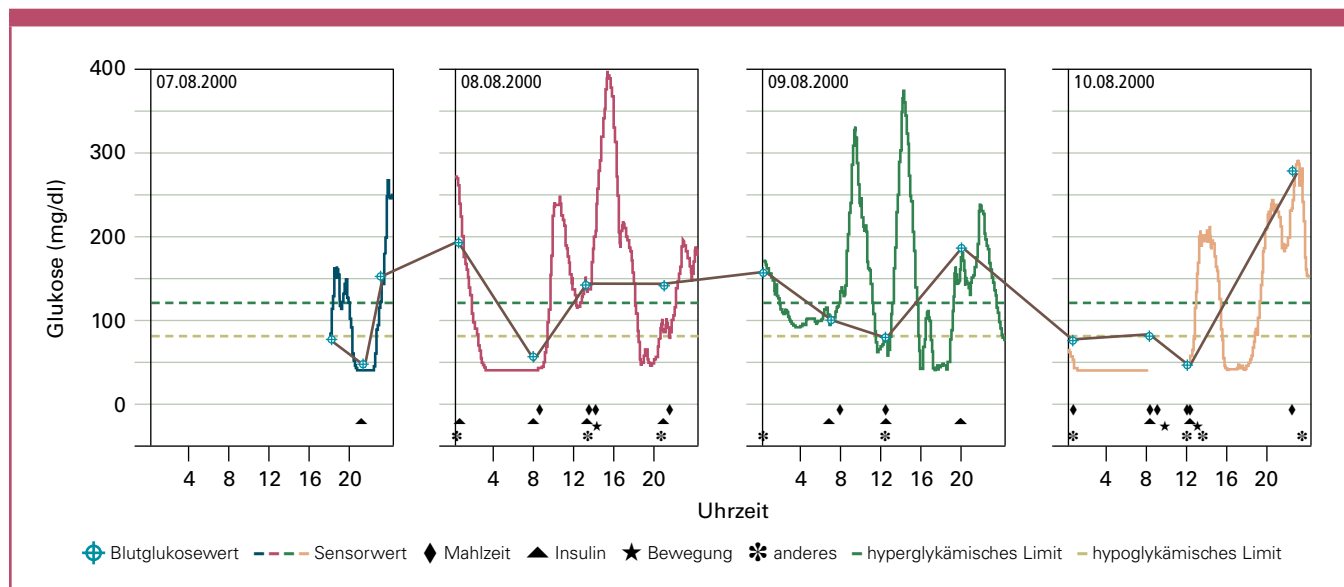


Abb. 1: Beispiel für den Informationsgehalt von kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) und punktueller Blutglukosemessung aus einer Messung über 3 Tage. Die braune Linie verbindet die punktuellen Blutglukosemesswerte (blaue Rauten), so wie das gedanklich und auch in entsprechender Software oft getan wird. Der gedachte Glukosetrend wird häufig nicht bestätigt. Das vollständige Bild, welches sich nach Aufzeichnung der Glukoseprofile mit einem verblindeten CGM ergibt, zeigt eine völlig andere Situation, geprägt durch langanhaltende Hypoglykämien, Gegenregulationen und Glukoseschwankungen. Durch CGM wird die Dynamik des Glukoseverlaufs zuverlässig dargestellt.

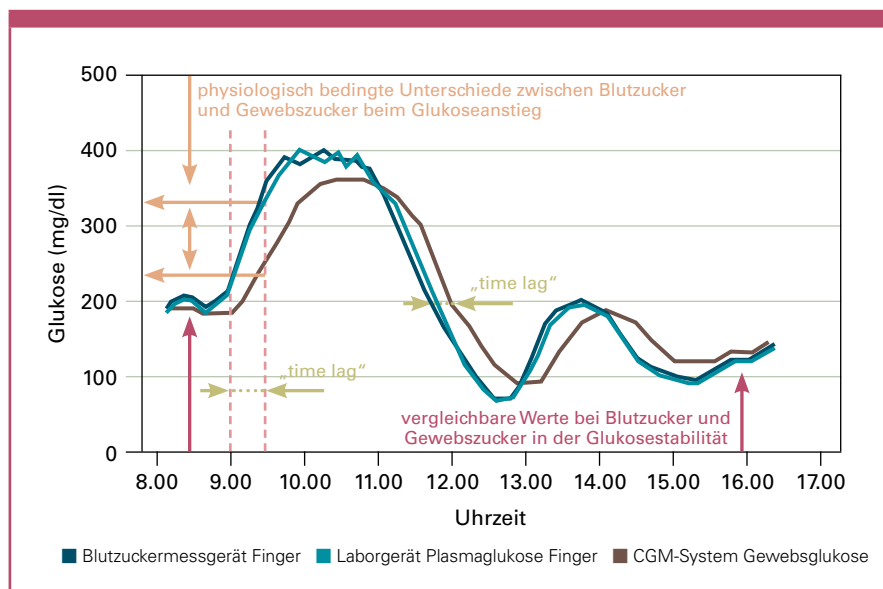


Abb. 2: Differenz zwischen den Glukosekonzentrationen, gemessen im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit: In Phasen der Glukosestabilität stimmen die Messwerte überein (rote Pfeile). In Phasen mit einem raschen Glukoseanstieg und -abfall kommt es dagegen zu einem physiologisch bedingten „time lag“. Bei Diabetespatienten liegt dieser zwischen 5 und 25 Minuten (gelbe Pfeile), in Abhängigkeit vom metabolischen Zustand (Abbildung nach (7)).

auf ab, dass eine an den Blutglukoseverlauf angepasste Kurve entstand.

Dagegen beruhen bei den REAL-Time-Systemen die aktuell angezeigten CGM-Werte prinzipiell auf dem zuletzt für die Kalibration beruhenden Blutglukosewert, unabhängig davon, ob vorherige Kalibrationswerte zur Plausibilitätsprüfung in den Algorithmus eingehen; hier unterscheiden sich die verfügbaren Geräte. Bedingt durch die Messung in zwei unterschiedlichen Kompartimenten sind die unmittelbare Vergleichbarkeit und Übereinstimmung der CGM-Messwerte mit Blutglukosemesswerten grundsätzlich nur im Zustand einer stabilen Glukosekonzentration gegeben (6, 7) – ein Effekt, der auch durch die Blutglukosemessung an alternativen Teststellen zur Fingerbeere bekannt ist (8). Bei einer raschen Änderung der Blutglukose erfolgt die Änderung der interstitiellen Glukose mit einer zeitlichen Verzögerung („time-lag“) (Abbildung 2). Abgesehen von einem noch hinzukommenden technischen „time-lag“ (9) sind die über den Rahmen der zu erwartenden Messwerttoleranz hinausgehenden Abweichungen also ein physiologischer Effekt, bedingt durch die Messung in verschiedenen Kompartimenten.

Ein Verschieben der CGM-Kurve in Richtung Blutglukosewerte ist zunächst denkbar, um den Anschluss an das gewohnte Diabetesmanagement mit der

Blutglukoseselbstkontrolle zu realisieren. Allerdings hängt der „time-lag“ vom metabolischen Zustand des Patienten ab (Glukoselast, Resorptionsgeschwindigkeit der Glukose aus der Nahrung, Glukosegradient zwischen Blut und Interstitium, Spritz-Ess-Abstand bei Insulingabe) und ist selbst bei stoffwechselgesunden Probanden individuell unterschiedlich. Ein Umrechnen der interstitiellen Werte in Blutglukosewerte ist jedoch bei raschen Glukoseänderungen nur unter idealisierten experimentellen Bedingungen (definierte Nahrungsaufnahme, keine zusätzliche körperliche Belastung) möglich. Generell führt eine solche Verschiebung zu einem zusätzlichen Fehler, zumal dadurch Informationen über die Glukoseregulation verlorengehen, worauf später noch eingegangen wird. Unabhängig davon bleibt unumstößlich, dass die Messung in unterschiedlichen Kompartimenten zum gleichen Zeitpunkt zu unterschiedlichen Glukosewerten führen kann und beide – die Blutglukosewerte und die interstitiellen CGM-Werte – richtig sind. Daraus folgt die Frage, ob die Beurteilung und Beeinflussung der Therapie auf Grundlage der Blut- oder der interstitiellen Glukosewerte erfolgen sollte. Die Linksverschiebung der CGM-Kurve zu den Blutglukosewerten würde die Frage technisch zugunsten der Blutglukose

lösen. Im anderen Fall käme das einem Paradigmenwechsel gleich.

Eine weitere wichtige Frage ist: Wie relevant sind die mit CGM demaskierten Glukosefluktuationen in Bezug auf die Diabetesprognose? Bisher wird ausschließlich vom HbA_{1c} -Wert auf die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen geschlossen, motiviert durch die Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien wie der DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) oder der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (10–12). Dabei lässt sich mit CGM sehr deutlich zeigen, dass bei vergleichbarem HbA_{1c} -Wert vollkommen unterschiedliche Glukoseprofile vorliegen können (Abbildung 3). Bereits eine Analyse von Subgruppen im DCCT, die unter konventioneller oder intensiver Insulintherapie den gleichen HbA_{1c} -Wert aufwiesen, zeigte, dass sich trotzdem unterschiedliche Raten an diabetischen Folgeerkrankungen ergaben. Demnach betrug bei gleichem HbA_{1c} das Risiko unter intensiver Insulintherapie nur 30 bis 40 % des Risikos der mit konventioneller Insulintherapie behandelten Gruppe (13). Auch wenn in diesem Fall über die Ursachen spekuliert werden muss, da nur punktuelle Blutglukosemessungen und die HbA_{1c} -Werte vorliegen, sind doch wahrscheinlich Glukoseschwankungen dafür verantwortlich zu machen. Als Schlussfolge-

Wie relevant sind die mit CGM demaskierten Glukosefluktuationen in Bezug auf die Diabetesprognose?

rung ist also bereits aus dem DCCT zu ziehen: Ein schlechtes HbA_{1c} korreliert mit diabetischen Folgeerkrankungen, aber ein gutes HbA_{1c} gibt keine Garantie für eine gute Langzeitprognose. Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs von postprandialer Hyperglykämie und kardiovaskulären Erkrankungen wie die DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)-Studie (14, 15) oder die Diabetes Intervention Study (16) stärken die

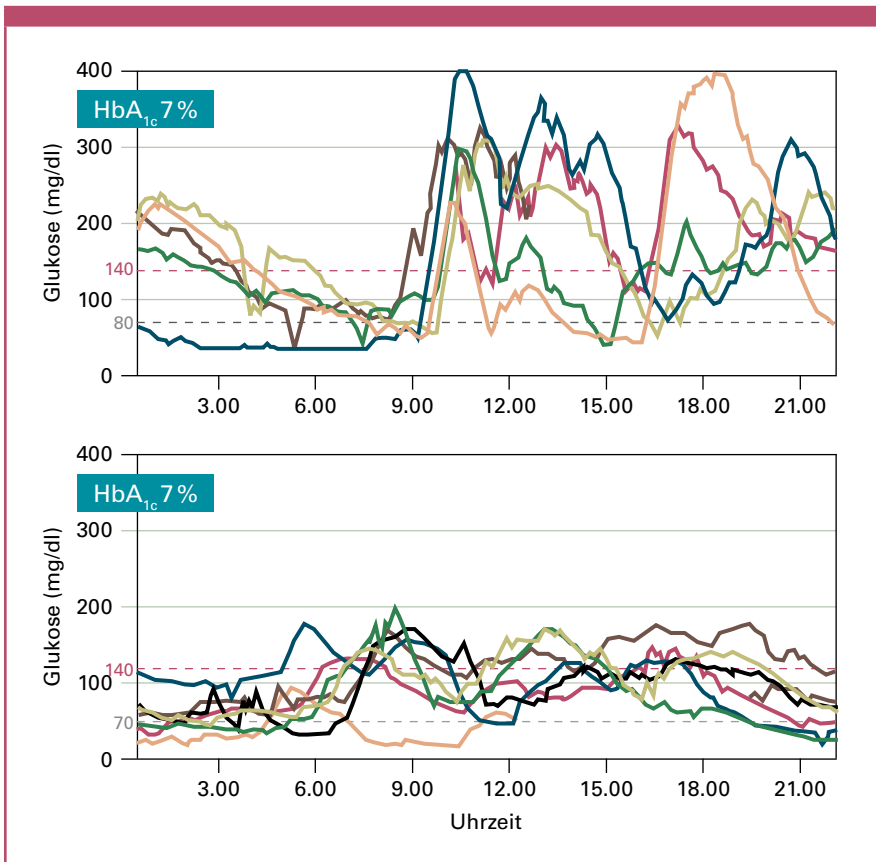


Abb. 3: Vollkommen unterschiedliche Glukoseauslenkungen bei gleichem HbA_{1c}-Wert, gezeigt mit CGM.

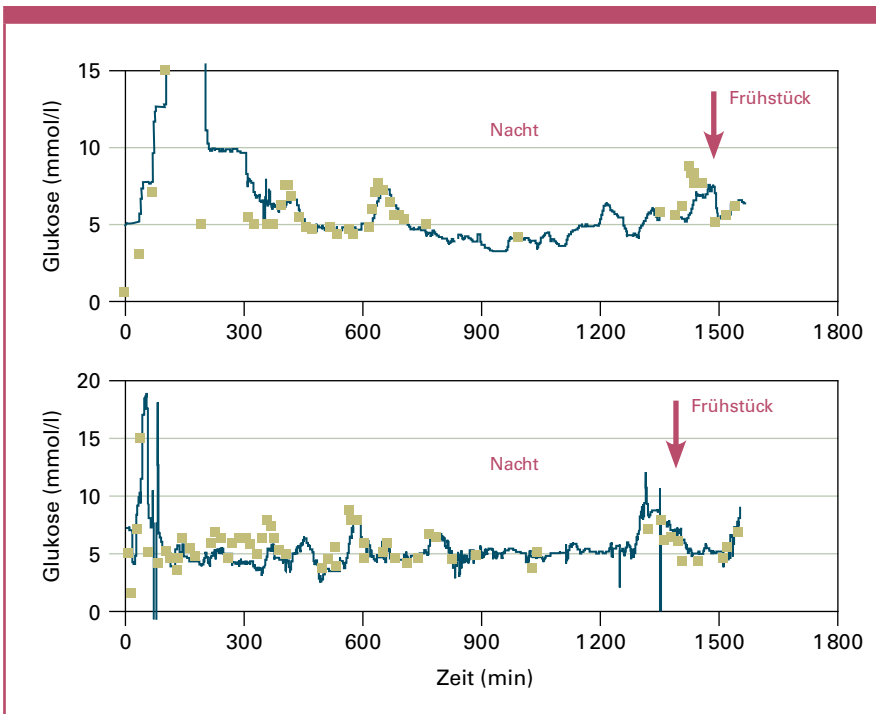


Abb. 4: CGM-Profile von zwei gesunden Probanden, welche die gleichen Mahlzeiten zu sich nahmen. Bei Mahlzeiten mit schneller Resorption (wie in diesem Beispiel beim Frühstück) kam es bei obigem übergewichtigem Probanden grundsätzlich zu einer deutlichen Abweichung der interstitiellen Glukosewerte (CGM-System kalibriert in Glukoselösung) zur gemessenen Blutglukose (olivfarbene Quadrate), bei dem sehr schlanken Probanden (unten) nicht.

Vermutung über den Einfluss von Glukoseexkursionen auf die Diabetesprognose ebenfalls. Die wesentliche Frage ist, ob der HbA_{1c}-Wert zur alleinigen Betrachtung der Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen ausreicht oder ob die glykämische Variabilität mit einzubeziehen ist. Die Bejahung dieser Frage käme ebenfalls einem Paradigmenwechsel gleich.

Was besagen die Unterschiede zwischen Blut- und interstitieller Glukose?

Bei den folgenden Betrachtungen wird davon ausgegangen, dass der Glukose-sensor optimal kalibriert wurde. Diese Kalibrierung ist einerseits notwendig, um den Anschluss des Sensorwerts an die Blutglukose im Organismus herzustellen. Andererseits driften aus verschiedenen Gründen (z. B. Belege von körpereigenen Komponenten und/oder von Bakterien auf der Sensoroberfläche) bei den aktuell verfügbaren Sensoren die Messwerte mit zunehmender Liegedauer der Sensorelektrode auseinander. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, ist der beste Zeitpunkt der Kalibrierung gegeben, wenn Glukosestabilität herrscht. In diesem Zustand stimmen nämlich die Blutglukose und die interstitielle Glukose überein (in der Regel nach dem Aufstehen oder auch vor den Mahlzeiten). Das sichert, dass die nachfolgenden CGM-Messungen wirklich die Glukosekonzentration im Gewebe abbilden. Weiterhin ist in Abbildung 2 zu sehen, dass nach einer Mahlzeit trotz richtiger Kalibrierung Unterschiede in der maximalen Auslenkung des Sensorsignals im Vergleich zu Blutglukosemesswerten auftreten. Wie ist das zu interpretieren? Auf dem Weg vom Blutgefäß zur Liegestelle des Glukosesensors kommt es zur Glukoseutilisation in Muskel- und Fettzellen; diese exprimieren den Glukose-Transporter (GLUT) 4 und benötigen Insulin, um Glukose aufnehmen zu können. Damit wird ein kleiner Teil der Glukose verbraucht, wodurch der Glukosesensor in seiner Umgebung eine geringere Glukosekonzentration misst, als bei der Blutglukosemessung festgestellt wurde. Die Größe der Unterschiede hängt davon ab, wie wirksam das Insu-

lin ist (hohe oder geringe Insulinempfindlichkeit) und wie dynamisch sich der Vorgang abspielt. Dies lässt sich selbst bei stoffwechselgesunden Personen beobachten, was die beiden Beispiele in Abbildung 4 belegen. Die beiden gesunden Probanden trugen einen Glukose-sensor (ein recht genau messendes System, bei welchem die viskosimetrische Veränderung eines Stoffgemischs von Dextran und Concanavalin A unter Glukoseeinfluss ermittelt wurde (17)) und nahmen die gleichen Mahlzeiten bei vergleichbarem Tagesablauf zu sich. Beim ersten Probanden liegt die Sensorkurve nach der Frühstücksmahlzeit (rote Pfeile) deutlich unter den alle 10 Minuten

gemessenen Blutglukosewerten (grüne Punkte), beim zweiten (unten) stimmen die Werte gut überein. Dieses Muster wurde bei allen Messungen beobachtet, auch bei Wiederholungsmessungen. Offensichtlich ist beim ersten Probanden die Glukoseutilisation im Zeitverlauf hoch, d.h. er hat eine sehr effektive Insulinwirkung. Bei ihm handelt es sich um eine Person, die trotz bewusster Ernährung zu Übergewicht neigt. Die Glukoseutilisation sorgt für eine rasche Verfügbarkeit von Energie, die er mangels Bewegung nicht abrufen. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim anderen Probanden (Abbildung 4 unten) um eine sehr schlanke Person, die in der Regel

sehr große und kalorienreiche Mahlzeiten zu sich nimmt, deren Glukoseutilisation pro Zeiteinheit aber gering ist. Diese Interpretation wird gestärkt durch Ergebnisse von hyperinsulinämischen Clamp-Tests unter CGM (18). Stimmen unter normoinsulinämischen Bedingungen die interstitiellen CGM-Glukosewerte gut mit den Blutglukosewerten

Bei hoher Glukoseutilisation unterscheiden sich die interstitiellen CGM-Glukosewerte und die Blutglukosewerte.

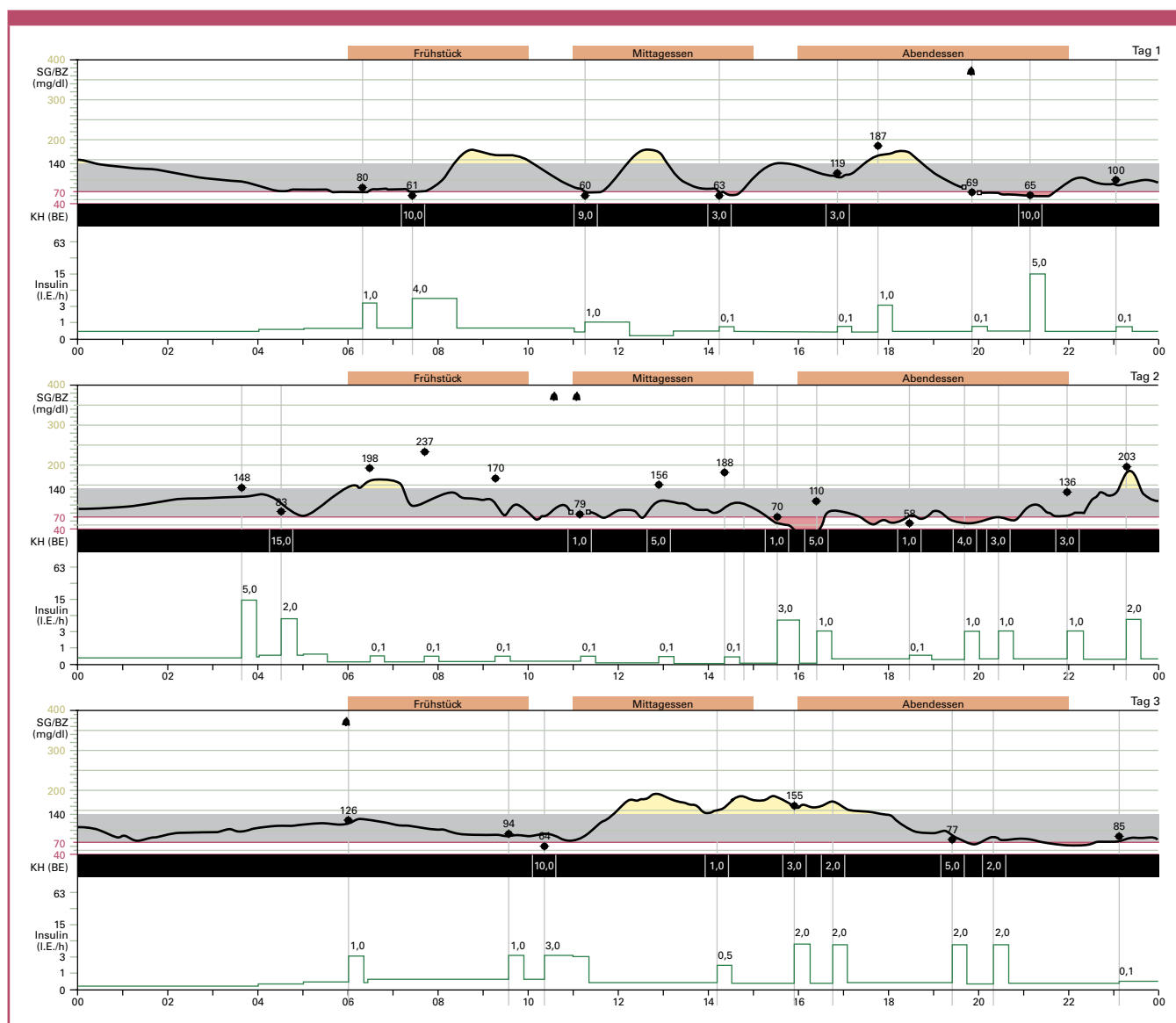


Abb. 5: Unterschiede in den maximalen Glukoseauslenkungen bei starker körperlicher Aktivität am 2. Tag (mittleres Bild, Einnahme von Kohlenhydraten früh um 3.30 Uhr und um 4.15 Uhr, Abdeckung mit weniger Insulin als normalerweise nötig); an Tag 1 und Tag 3 (ohne erhöhte körperliche Aktivität) sind diese Unterschiede nicht zu sehen. Der Sensor wurde in der Zeit nicht gewechselt. Die Punkte zeigen die punktuell gemessenen Blutglukosewerte an. SG: Sensorglukose, BZ: Blutzucker, KH: Kohlenhydrate, BE: Broteinheiten.

(90 mg/dl vs. 88 mg/dl) überein, kam es im Zustand der Hyperinsulinämie zu einer deutlichen Abweichung (CGM: 66 mg/dl, Blutglukose: 88 mg/dl). Aus dem Unterschied zwischen Blut- und interstitieller Glukosekonzentration nach Mahlzeiten lassen sich also Rückschlüsse auf die Insulinwirkung und folglich bei vorgegebener Insulindosis auf die Insulinempfindlichkeit ziehen. Das zeigt die Wichtigkeit der Verfügbarkeit beider

Eine hohe Glukosedynamik tritt auch im Zusammenhang mit Hypoglykämien auf – eine Ursache für starke Glukosefluktuationen.

Messmethoden, auch wenn zukünftige CGM-Systeme ohne die „blutige“ Kalibrierung auskommen sollten. Der Effekt des Auseinanderdriftens von interstitieller Glukose und Blutglukose ist in CGM-Profilen immer dann zu beobachten, wenn die Glukosedynamik hoch ist. Das ist insbesondere auch der Fall bei körperlicher Aktivität/Sport, weil dann die Glukoseutilisation verstärkt auftritt. Abbildung 5 zeigt dazu ein Beispiel eines Patienten mit Typ-1-Diabetes. Vor (Tag 1 bis Tag 2, 5.00 Uhr) und nach (Tag 3) einem Radmarathon stimmten die Glukosewerte des Sensors, der optimal kalibriert wurde, mit den Blutglukosewerten recht gut überein. Anders ist das während des an Tag 2 durchgeführten Radmarathons, bei dem erhebliche Unterschiede auftra-

ten. Der Patient nahm mehrfach Snacks zu sich (Müsliriegel) und stellte dabei erheblich höhere Blutglukosewerte fest als die auf der vom CGM angezeigten Kurve. Am Ende des Tages stimmten die Werte in beiden Kompartimenten wieder überein, so wie vor der körperlichen Aktivität. Die Ursache für die Abweichungen war keine Fehlmessung des Glukosesensors, sondern war im Rahmen der Messgenauigkeit ein Resultat der physiologischen Abweichungen in den verschiedenen Kompartimenten Blut und Interstitium.

Eine hohe Glukosedynamik tritt auch im Zusammenhang mit Hypoglykämien auf, welche darüber hinaus häufig die Ursache für eine instabile Glukosestoffwechselsituation mit starken Glukosefluktuationen sind. Selbst milde Hypoglykämien führen bei vielen Patienten (auch mit langer Diabetesdauer) zu einer autonomen Gegenregulation, die aber davon abhängt, ob die dafür notwendige Glukose als endogenes Substrat schnell verfügbar ist (größtenteils hepatisch und damit eingeschränkt bei leeren Glykogenspeichern). In diesem Fall kommt es zu einem starken Glukoseanstieg, steiler, als er selbst bei Mahlzeiten mit schnell resorbierbaren Kohlenhydraten auftritt (endogene Glukose kommt sofort ins Blut und geht nicht den Umweg der gastrointestinalen Resorption). Der Organismus versucht später, die nach einer Gegenregulation defizitären Glykogenspeicher zu restaurieren, wenn exogene Glukose verfügbar wird, also nach Nahrungsaufnahme. Im CGM zeigt sich dieser Effekt durch eine nur

geringe oder gar ganz fehlende Auslenkung der Glukosewerte nach dem Essen, obwohl die Mahlzeit richtig geschätzt und abgedeckt wurde. Ein repräsentatives Beispiel dazu zeigt Abbildung 6. Der Patient wies vorher bereits über Tage repetitive Hypoglykämien auf, so dass die Glykogenspeicher geleert waren. Die CGM-Kurve ist ordnungsgemäß kalibriert worden. Es zeigt sich, dass die Einnahme der Mahlzeiten kaum Auslenkungen in der Glukosekurve zur Folge hatte (z.B. gegen 12.00 Uhr, gegen 18.00 Uhr und gegen 22.00 Uhr). Um 18.00 Uhr kommt es sogar zum Abfall der Glukosekurve, obwohl die 7,5 Einheiten Insulin bei 75 g Kohlenhydraten richtig dosiert sind. Ursache für dieses Verhalten ist der Fluss von Glukose zur Restauration der Glykogenspeicher. Das gezeigte Verhalten ist als „Pseudonormalisierung“ zu beschreiben: Es entsteht ein normoglykämischer Glukoseverlauf aufgrund des Wechselspiels von repetitiven Hypoglykämien, Ausschüttung von endogener Glukose und des Versuchs der Restauration der Glykogenspeicher (2). Ist die Restauration der Glykogenspeicher unvollständig, besteht dauerhaft die Gefahr schwerer Folgehypoglykämien.

Mitunter führen Patienten angesichts solcher Kurven im postprandialen Zustand Blutglukosemessungen durch, weil sie den CGM-Daten misstrauen. Dabei sind die Blutglukosewerte in dem beschriebenen Zustand meist deutlich höher als die interstitiellen Glukosewerte (in Abbildung 6 hatte der Patient keine solchen Messungen vorgenommen).

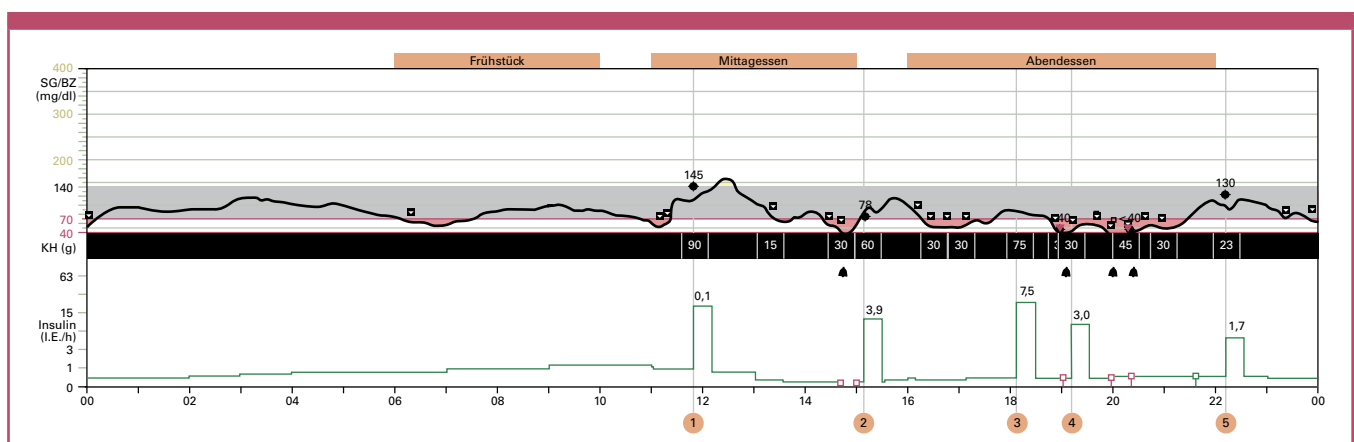


Abb. 6: „Pseudonormalisierung“ als Ausdruck nicht vollständig restaurierter Glykogenspeicher nach repetitiven Hypoglykämien. Die Einnahme der Mahlzeiten hat kaum Auslenkungen in der Glukosekurve zur Folge, da ein Teil der Glukose zur Restauration in die Glykogenspeicher fließt und somit nicht am Sensor im Gewebe ankommt. SG: Sensorglukose, BZ: Blutzucker, KH: Kohlenhydrate.

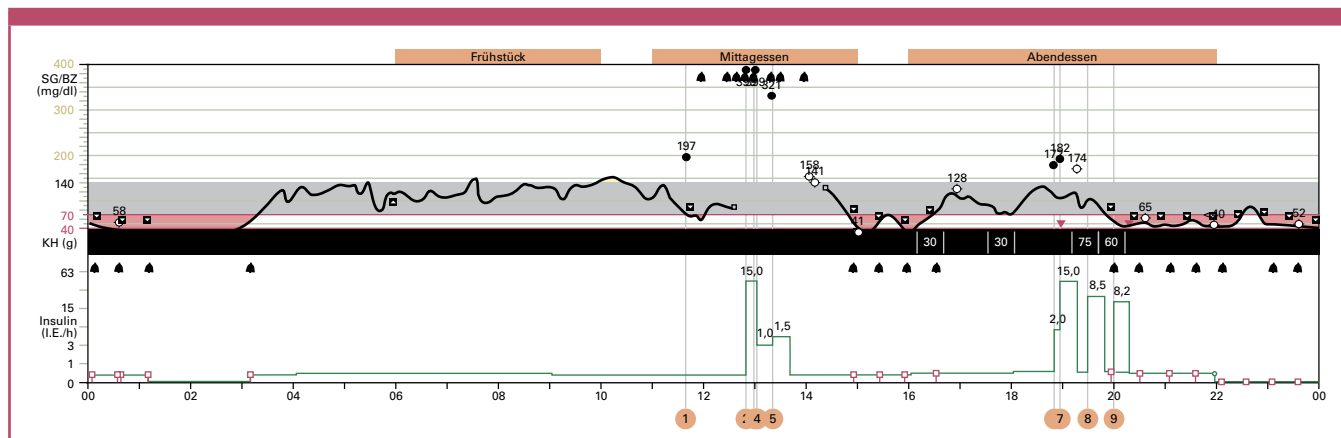


Abb. 7: Unterschiede zwischen der Blutglukose und der interstitiellen Glukose (CGM) gegen 19.00 Uhr. Beide Werte sind richtig. Die Unterschiede haben ihre Ursache in der großen Glukosedynamik zur Restauration der Glykogenspeicher, die durch repetitive Hypoglykämien geleert sind. SG: Sensorglukose, BZ: Blutzucker, KH: Kohlenhydrate.

Ein Beispiel dazu zeigt Abbildung 7. Nach dem Wechsel des Sensors gegen 12.30 Uhr tritt aufgrund der zum Mittagessen verabreichten Insulinboli zwischen 15.00 und 18.00 Uhr eine Hypoglykämie auf. Mehrfach unterbricht die Insulinpumpe die Insulinlieferung, was der Patient quittiert und worauf er mit Fruchtsaft reagiert, richtigerweise, ohne sich einen weiteren Bolus abzurufen. Als die Werte gegen 18.00 Uhr wieder sinken, nimmt der Patient noch einmal Nahrung ohne Insulinabgabe auf, wodurch die Glukosekurve ansteigt. Gegen 19.00 Uhr misst er die Blutglukose und stellt fest, dass die Werte etwas erhöht sind (≈ 180 mg/dl). Er vertraut den niedriger liegenden Sensorwerten nicht und gibt sich einen weiteren Bolus von 15 Einheiten. Die späteren Essensaufnahmen gegen 19.30 Uhr und 20.00 Uhr hätten die Hypoglykämie vermeiden können, wenn dieses Essen nicht wiederum mit Insulin abgedeckt worden wäre.

Das Problem war, dass der Patient sein Insulin nach den erhöhten Blutglukosewerten dosiert hatte, was dem üblichen Behandlungsstandard entspricht. Folglich wird auch seitens der Hersteller von CGM-Systemen gefordert, dass die Patienten einen Bolus nach der Blutglukose dosieren und nicht nach dem Sensorwert. Allerdings lag bei dem dargestellten Patienten eine Situation großer Glukosedynamik vor, gekennzeichnet durch den Glukoseabfluss zur Restauration der Glykogenspeicher. In der Situation waren gegen 19.00 Uhr die Blutglukosewerte und die interstitiellen CGM-Werte

verschieden, beide jedoch korrekt in ihrem Kompartiment gemessen. Offensichtlich ist es nicht verkehrt, sich an der interstitiellen Glukose zu orientieren. **Das Blut ist das Transportsystem unter anderem für die Glukose (von der geringen Verstoffwechslung in den Blutzellen einmal abgesehen). Dagegen ist die Peripherie das biologische System, in welchem die Stoffwechselfvorgänge stattfinden.** Folglich repräsentiert der CGM-Wert (interstitielle Glukose) die Glukosekonzentration im biologischen System.

Im Zustand normaler und geringer Glukosedynamik stimmen Blut- und interstitielle Glukose überein, weshalb da die Orientierung der Therapie anhand der Blutglukosewerte und auch eine statische Betrachtung der Regulation korrekt sind. Im Zustand großer Glukosedynamik (Sport, Hypoglykämien mit Gegenregulation, Pseudonormalisierung) stimmen die Glukosewerte in den verschiedenen Kompartimenten jedoch nicht überein. Hätte z. B. der Patient aus Abbildung 5 die hohen Blutglukosewerte am Tag 2 während des Radmarathons mit einem Korrekturbolus abgedeckt (was ja beim Sport nicht getan werden soll), wäre womöglich eine schwere Hypoglykämie die Folge gewesen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind manche Hypoglykämien im Alltag auf dieses Phänomen zurückzuführen und werden auf diese Weise verständlich – was aber ohne CGM leider nicht zu beurteilen ist.

Die beschriebene Problematik orientiert sich an Indizien, welche sich bei der Auswertung einer großen Menge von CGM-

Profilen zeigten. Leider gibt es keine adäquaten mikroskopischen Messungen auf zellulärer Ebene zur Bestimmung der Größe und der Zeitkonstante von endogenen Glukoseströmen. Da die gezeigten Muster jedoch immer wieder in CGM-Profilen auftreten, lassen sie keine andere Interpretation zu. Problematisch ist, dass nicht jede Sensormessung zweifelsfrei zuverlässig ist aufgrund der vorhandenen Messtoleranz. Bei zunächst unlogischen Glukoseverläufen erfordert das die Klärung der technischen Plausibilität der Messung, denn nur, wenn diese garantiert ist, lassen sich die physiologischen Effekte wirklich charakterisieren.

Die dargelegten Beobachtungen stellen nicht vordergründig die bisherige Orientierung der Diabetestherapie an Blutglu-

Im Zustand großer Glukosedynamik stimmen die Glukosewerte in den verschiedenen Kompartimenten nicht überein.

kosemesswerten in Frage, die in vielen Fällen korrekt ist. Sie erweitern allerdings das vorherrschende Bild insofern, dass im Zustand großer Glukosedynamik die Insulindosierung anhand der interstitiellen Glukose vorgenommen werden sollte – vorausgesetzt, dass die Glukosesensoren dafür die Zulassung haben; für die Zulassung müssten sie vor allem eine fehlerfreie Kalibrierung garantieren oder ganz ohne dieses Pro-

zedere auskommen. Der hier angedeutete mögliche Paradigmenwechsel einer Orientierung an der interstitiellen Glukose lässt sich wie folgt begründen und charakterisieren:

- Die Blutglukose stellt die glykämische Ausgangssituation dar (gewissermaßen den Referenzglukosewert).
- Die interstitielle Glukose relativ zur Blutglukose zeigt die Dynamik der glykämischen Regulation.
- Die Orientierung an der Gewebsglukose wird zukünftig der Standard, weil dadurch Fehler vermieden werden (Voraussetzungen sind: gute Sensorperformance, fehlerfreie Kalibrierung, Zulassung der Sensoren dafür).

Ist die Glukosevariabilität in die Beurteilung der Diabetesprognose einzubeziehen?

Neben den zum Beispiel aus der Subgruppenanalyse des DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) (13) oder der DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe)-Studie (14, 15) abgeleiteten Vermutungen des Einflusses der glykämischen Variabilität auf die Diabetesprognose gibt es experimentelle Untersuchungen, welche den Zusammenhang mit der Entwicklung vaskulärer Schäden vermuten lassen. Beispielsweise zeigten In-vitro-Untersuchungen an humanen Endothelzellen der Umbilikalvene, dass insbesondere durch alternierende Glukosespiegel oxidativer Stress als wesentlicher Faktor bei der

dl (chronische Hyperglykämie) erhöht. Das führte zu einer Erhöhung des oxidativen Stresses um 5 %. Schließlich erfolgte täglich alternierend die Änderung der Glukosekonzentration zwischen 90 und 360 mg/dl. Im Mittel ergab sich unter diesen schwankenden Glukosekonzentrationen eine mittlere Glukosekonzentration von 225 mg/dl. Der oxidative Stress erhöhte sich dabei auf 58 %, also um das 11,6-Fache des Werts bei permanent erhöhten Glukosekonzentrationen. Das ist ein klarer Hinweis auf die Bedeutung der glykämischen Variabilität. Der Zusammenhang zwischen glykämischer Variabilität und oxidativem Stress ließ sich auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nachweisen (21). Bei dieser nicht mit Insulin behandelten Klientel wurden anhand von kontinuierlichen Glukosemessungen die MAGE (mean average glucose excursions) bestimmt als ein Maß für die Glukoseexkursionen. Weiterhin wurde der oxidative Stress anhand der 8-Iso-Prostaglandin-2 α -Urinxkretionsrate gemessen. Dabei zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem oxidativen Stressmarker und den MAGE mit einer Korrelation von $r=0,863$ ($p<0,05$). Im Gegensatz dazu gab es keine Korrelation zwischen oxidativem Stressmarker und dem HbA_{1c}-Wert ($r=0,06$). Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die permanente Hyperglykämie, sondern auch unphysiologisch hohe postprandiale Glukoseexkursionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Mittelpunkt einer Kaskade von diabetogenen und atherogenen Ereignissen wie erhöhter Insulinresistenz, postprandialer Dyslipidämie, erhöhtem oxidativen Stress, Verschiebung des Gleichgewichts in der Gerinnungskaskade, endothelialer Dysfunktion usw. stehen (21–23). Dies scheint auch für Patienten mit Typ-1-Diabetes relevant zu sein (24–27). In Bezug auf die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität gibt es dabei keine wesentlichen Unterschiede zwischen Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, wie eine prospektive, finnische Untersuchung über 18 Jahre zeigt (28).

Schließlich gibt es auch aus der Intensivmedizin Hinweise, welche Glukoseexkursionen als Risikofaktor belegen. Eine Untersuchung an 7049 Patienten auf der Intensivstation zeigte, dass unab-

hängig vom mittleren Glukosewert die Standardabweichung ein wesentlicher Prädiktor für die Mortalität, sowohl auf der Intensivstation als auch während der weiteren Hospitalisierung, war (29). Die verschiedenen Zugänge belegen, dass die Betrachtung der mittleren Glukosekonzentration bzw. des HbA_{1c}-Werts, der diese repräsentiert und sich daraus ermitteln lässt (30), nur partiell ausreichend ist, um die Langzeitprognose des Diabetes und das Risiko für vaskuläre Komplikationen zu beschreiben. Das bedeutet eindeutig einen Paradigmenwechsel.

Das heißt aber nicht, dass das HbA_{1c} nicht mehr sinnvoll und deshalb zu ersetzen ist. Entsprechend der Studienlage (stellvertretend DCCT und UKPDS) und auch aus Erfahrung bedeutet ein guter HbA_{1c}-Wert bei einer großen Anzahl von Patienten eine gute Prognose und ein schlechter HbA_{1c}-Wert eine schlechte Prognose. Allerdings trifft das eben nicht auf jeden Patienten zu. Dass die glykämische Variabilität die Ursache für die Abweichung von der Regel ist, kann nicht mit Sicherheit belegt werden. Bis vor wenigen Jahren bestand dazu auch kein sicherer diagnostischer Zugang. Durch CGM ist das aber heute möglich. Die Frage ist nun, nach welchen Kriterien man die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen von Folgeerkrankungen beurteilen soll, wenn nicht mehr ausschließlich mit dem HbA_{1c}.

Einschränkend muss allerdings festgestellt werden, dass es bisher keine hochqualitative, randomisierte, prospektive, kontrollierte Endpunktstudie gibt, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Schwankungen der Blutglukosekonzentration und mikro-/makrovaskulären Ereignissen belegt. Trotzdem sei die Frage gestattet, warum die Abweichung von der physiologischen Regulation – das bedeutet stabile Glukoseverläufe bei einem Mittelwert von ca. 90 mg/dl und einer Standardabweichung von 10 bis 15 mg/dl (31, 32) – nicht als behandlungswürdig anzusehen ist. Die Forderung, mit klinischen Studien nachzuweisen, dass eine erhöhte glykämische Variabilität einen Risikofaktor für die Entwicklung von vaskulären Schäden darstellt, muss eigentlich in das Gegenteil verkehrt werden. Angesichts der geringen glykämischen Variabilität

Auch aus der Intensivmedizin gibt es Hinweise, welche Glukoseexkursionen als Risikofaktor belegen.

Gefäßschädigung induziert wurde und die Apoptoserate dabei den höchsten Wert aufwies (19, 20). Zunächst wurden die Zellen einer Glukosekonzentration von 90 mg/dl ausgesetzt. Die Ergebnisse stellten die Basiswerte (Normoglykämie) dar. Anschließend wurde die Glukosekonzentration auf permanent 360 mg/

bei gesunden Personen ist eher nachzuweisen, dass die zum Teil erheblichen Glukoseschwankungen bei Diabetikern unkritisch sind und deren Vermeidung nicht notwendig ist. Dabei ist klar, dass das therapeutisch insbesondere bei insulinbehandelten Patienten eine Herausforderung darstellt (Insulinsubstitution, möglichst nahe an der Physiologie, dabei insbesondere auch Vermeidung von Hypoglykämien, ggf. Einsatz von Medikamenten wie Pramlintide oder auch Alpha-Glukosidase-Hemmern?).

Wie kann die glykämische Variabilität in die Beurteilung der Diabetesprognose einbezogen werden?

Die glykämische Variabilität (charakterisiert durch das Verhältnis von Standardabweichung zum Mittelwert eines Glukoseverlaufs ($GV = 100 \times SA/MW$)) wird durch die CGM-Software unmittelbar ausgewiesen. Allerdings lässt sich daraus nur eine Aussage zur Glukosestabilität treffen (33), nicht jedoch zur Prognose hinsichtlich der Entwicklung von Folgeerkrankungen. Der Arzt benötigt einen Anhaltspunkt, um daraus

in möglichst kurzer Zeit Schlussfolgerungen ziehen zu können (ähnlich, wie er es vom HbA_{1c} gewohnt ist). Zur Unterstützung wurde das Modell „Glukosepentagon“ entwickelt (34, 35). Darin sind die Parameter der langfristigen Glukoseregulation (HbA_{1c}) und der aktuellen Glykämie (Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Fläche unter der Kurve für hyperglykämische Werte (AUC) und Zeit pro Tag im hyperglykämischen Bereich (t_{hyper})) vereinigt. Diese fünf Parameter bilden die fünf Achsen eines Pentagons. Skaliert wurden sie für Typ-1-Diabetiker anhand von Studiendaten, u. a. des DCCT (36), der ADAG (A_{1c} -Derived Average Glucose)-Studie (30) und den bereits beschriebenen zellulären Untersuchungen (19, 20). Für Patienten mit Typ-2-Diabetes erfolgt die Skalierung auf die Ergebnisse der UKPDS. Für einen Patienten mit Diabetes ergibt sich aus den gemessenen Parametern eine fünfeckige Fläche, welche den Verlauf der Glukosekonzentration über den Zeitraum des Glukosemonitorings hinweg beschreibt. Dessen Flächeninhalt ist umso größer, je höher die Werte sind. Der Flächeninhalt wird ins Verhältnis gesetzt zum Glukosepentagon, welches sich für stoffwechselgesun-

de Personen ergibt. Der dabei entstehende dimensionslose Wert (Glykämischer Risikoparameter (GRP)) stellt einen neuen Parameter für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen dar, der im Gegensatz zum HbA_{1c} allein auch die

Aus der Form des Glukosepentagons lassen sich detaillierte Einsichten für den jeweiligen Patienten ableiten.

glykämische Variabilität berücksichtigt (Abbildung 8). Darüber hinaus lassen sich aus der Form des Glukosepentagons detaillierte Einsichten für den jeweiligen Patienten ableiten. Das Glukosepentagonmodell ersetzt nicht das HbA_{1c} , sondern erweitert es. Für Glukoseverläufe mit geringer glykämischer Variabilität stellt das HbA_{1c} gewissermaßen einen Spezialfall des Modells dar. Eine erste Validierung erfolgte anhand von Daten einer großen Studie mit CGM, der JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)-Studie (37, 38). Langfristige Studien zur Evaluierung des Modells sind in Vorbereitung.

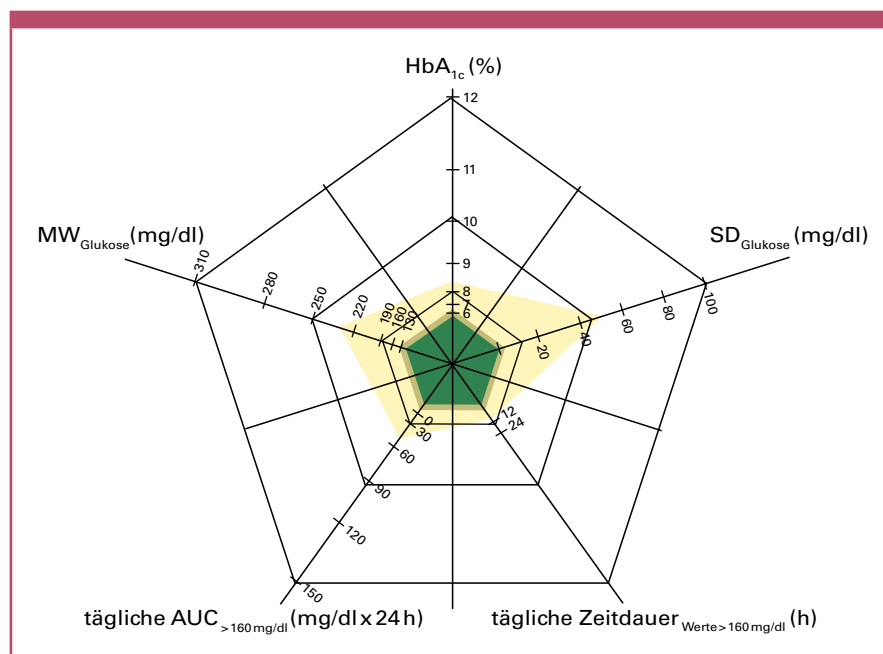


Abb. 8: Das „Glukosepentagon“ bildet fünf glykämische Parameter auf fünf Achsen ab. Außer dem HbA_{1c} ergeben sich diese aus den CGM-Profilen. Die Verbindung dieser Werte zeichnet die Fläche eines Pentagons. Für einen Patienten mit Diabetes ergibt sich aus diesen Parametern eine Fläche (gelb), welche die Glukoseregulation über einen oder mehrere Tage hinweg beschreibt. Die grüne Fläche in der Mitte folgt aus den Werten stoffwechselgesunder Menschen. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, AUC: Fläche unter der Kurve.

Zusammenfassung

In der Naturwissenschaft ist es normal, dass mit neuen experimentellen Methoden eine Erweiterung des Wissens stattfindet. Mitunter stellt das die bisherige Betrachtungsweise und Herangehensweise an Probleme in Frage und führt zu einem Paradigmenwechsel. Ähnlich verhielt es sich mit der Verfügbarkeit der Blutglukoseselbstkontrolle vor gut 30 Jahren und so ist das auch mit der Anwendungsmöglichkeit von CGM. Die hier diskutierten Paradigmenwechsel stellen nun aber nicht die bisherige, häufig sehr erfolgreiche Diabetestherapie in Frage. Bis zur Markteinführung von CGM gab es ausschließlich die Möglichkeit, mit wenigen Augenblicksglukosewerten am Tag und mit einem den Durchschnitt des Glukosespiegels in den letzten 2 bis 3 Monaten charakterisierenden HbA_{1c} -Wert die Therapie zu überprüfen und zu kontrollieren. Und auch mit der Möglichkeit, CGM anzu-

wenden, ist diese Methode aufgrund der Situation bei der Kostenerstattung in Deutschland nicht unbedingt immer verfügbar. Es spricht für die hohe Intuition und Kunst der Therapeuten, dass es mit den wenigen verfügbaren Messwerten gelingt, viele Patienten gut einzustellen, wenn auch nicht alle. Die Ursachen dafür sind vielfältig, unter anderem eben auch bedingt durch ein nicht vollständig verfügbares Bild über den Glukoseverlauf.

CGM zeigt die Dynamik des Glukoseverlaufs, die sonst nur mit sehr vielen Augenblicksglukosemessungen ersichtlich würde.

CGM liefert dieses vollständige Bild, zeigt aber darüber hinaus die Dynamik des Glukoseverlaufs, die ansonsten nur mit einer sehr hohen Anzahl an Augenblicksglukosemessungen (im Abstand von max. 30 min) ersichtlich würde. Dadurch werden einerseits Defizite in der Diabetestherapie demaskiert. Andererseits zeigt sich, dass es Zustände in der Glukoseregulation gibt, die ohne CGM nicht entdeckt würden. Dazu zählen die im Zusammenhang mit hypoglykämischen Ereignissen auftretenden endogenen Glukoseflüsse. Das Problem dabei ist, dass die Insulintherapie nicht mehr kalkulierbar ist. Unter normalen Bedingungen besteht diese aus der Abstimmung zwischen exogener Glukose aus der Nahrung und exogenem Insulin. Glukose aus den Glykogenspeichern nach dem „biologischen Notfall“ einer Hypoglykämie und Abfluss von Glukose zur Restauration dieser Speicher sind in diesem diabetologischen Grundkonzept nicht enthalten. Mit CGM lassen sich damit auch zunächst unlogisch erscheinende Glukoseverläufe erkennen und es erweitert die bisherige Sicht. Das betrifft auch Zustände großer Glukosedynamik, bei welchen die Blut- und die interstitiellen Glukosewerte auseinanderdriften, obwohl beide korrekt gemessen wurden. Bisher werden solche Unterschiede meist als Messfehler des Glukose-sensors interpretiert, sind es aber nicht. In diesem Sinne ergeben sich mehrere Paradigmenwechsel in der Beurteilung

und Therapie der Glukosekonzentration, die eine Erweiterung der bisherigen Sicht darstellen. Das betrifft letztendlich auch die Erweiterung einer auf das HbA_{1c} allein festgelegten Beurteilung der Diabetesprognose, indem die glykämische Variabilität in die Betrachtung einbezogen wird. Ob dazu ein Modell wie das vorgestellte Glukosepentagon oder andere Parameter verwendet werden, sei dahingestellt. Langfristige Endpunktstudien unter Nutzung von CGM sind dazu notwendig.

CGM zeigt, dass die Insulintherapie logisch und einfach durchführbar ist, wenn endogene Substratflüsse in nur unbedeutendem Maß oder gar nicht auftreten und wenn die Glukosedynamik normal ist. Dann ist die bisherige Diagnostik mit Blutglukosewerten in jedem Fall ausreichend. Der diagnostische Einsatz von CGM ist dann indiziert, wenn die Blutglukoseregulation unlogisch erscheint und die Diabetestherapie nur zu sehr ungenügenden Ergebnissen führt (Hypoglykämien, hohes HbA_{1c}).

Über die Beurteilung der Glukosekurven im Sinne der Diagnostik hinaus geht die Anwendung von CGM als therapieunterstützende Maßnahme. Die Kenntnis der Auswirkung von Nahrungsaufnahme und Insulindosierung und die sachgemäße Sensoranwendung (Kalibrierung) durch die Patienten einmal vorausgesetzt, kann der Glukoseverlauf unmittelbar beeinflusst werden. Gerade hier ist es notwendig, dass die Unterschiede zwischen Blut- und interstitiellen Glukosewerten z. B. beim Sport nicht als Fehlmessung interpretiert werden und falsche Reaktionen nach sich ziehen. CGM ermöglicht damit eine Feinabstimmung der Glukosekonzentration unter vollkommen verschiedenen Tagesabläufen. Führt CGM allerdings unter durchschnittlichen Alltagsbedingungen zu einem großen notwendigen Aktionismus, so ist in der Regel die Therapieeinstellung verbesserungswürdig.

Abschließend ist festzustellen, dass CGM die Diabetologie verändert und damit eine Säule der Therapie darstellt. Darüber hinaus bietet CGM den Zugang zum artifiziellen Pankreas, was schrittweise von der Hypoglykämieabschaltung bei der Insulinpumpe Paradigm VEO über ein zukünftiges Hypoglykämie- und Hyperglykämie-management

bis zum vollkommenen Closed-Loop-System führen wird.

Literatur

1. Rebrin K, Steil GM: Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 461-472
2. Siegmund T, Kolassa R, Thomas A: Sensorunterstützte Therapie (SuP) und Sensorunterstützte Pumpentherapie (SuP). Unimed Science, Bremen, 2011
3. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, Yusi J, Bailey TS, Brazg RL, Shah RV: Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with Guardian and Veo calibration algorithms. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 225-231
4. Kovatchev B, Heinemann L, Anderson S, Clarke W: Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008; 31: 1160-1164
5. Garg SK, Voelmler MK, Gottlieb P: Feasibility of 10-day use of a continuous glucose-monitoring system in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 436-438
6. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ: Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 2405-2409
7. Mazze RS, Strock E, Stout P, Racchini J, Wesley D, Borgman S: A novel methodology to evaluate continuous glucose monitoring accuracy and clinical representation of glucose exposure and variability. *Diabetes* 2007; 56 (Suppl 1): A107
8. Jungheim C, Koschinsky T: Glucose monitoring at the arm. Risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956-960
9. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM: Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1207-1214
10. The DCCT-Research-Group: 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: 977-986
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983
14. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621
15. DECODE Study Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncar-

- diovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696
16. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583
17. Beyer U, Schäfer D, Thomas A, Aulich H, Haueter U, Reihl B, Ehwald R: Recording of subcutaneous glucose dynamics by a semi-invasive viscosimetric affinity sensor. *Diabetologia* 2001; 44: 416-423
18. Monrod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Cabrio S, Sherwin RS, Tamborlane WV: Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25: 889-893
19. Piconi L, Quagliaro L, DaRos R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1453-1459
20. Riso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A: Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E924-E930
21. Monnier L, Emilie Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C: Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-1687
22. Hanefeld M: Normnahe postprandiale Hyperglykämie – eine essenzielle Komponente guter Diabeteskontrolle und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Diabetologie* 2007; 2: 362-369
23. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T: Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 835-840
24. Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D: Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 649-654
25. Monnier L, Colette C: Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S150-S154
26. Wentholt IME, Kulik W, Michels RPJ, Hoekstra JBL, DeVries JH: Glucose fluctuations and activation of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 183-190
27. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR: Early onset of subclinical atherosclerosis in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145: 452-457
28. Juutilainen A, Letho A, Onnema T, Pyörälä K, Laakso M: Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31: 714-719
29. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-252
30. Nathan DM, Turgeon H, Regan S: Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50: 2239-2244
31. Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C: Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 695-703
32. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, Li Y, Gao X, Luan X, Wang W, Jia W: Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects. *Diabetes Care* 2009; 32: 1188-1193
33. Hirsch IB: Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 780-783
34. Thomas A, Schönauer M, Achermann F, Schnell O, Hanefeld M, Ziegelasch HJ, Mastrototaro J, Heinemann L: The "glucose pentagon": assessing glycemic control of patients with diabetes mellitus by a model integrating different parameters from glucose profiles. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 399-409
35. Thomas A, Schönauer M, Schnell O, Hanefeld M, Ziegelasch HJ, Heinemann L: Das „Glukosepentagon“ – ein Modell zur Vereinigung der langfristigen und akuten glykämischen Einstellung. *Diabetologie* 2010; 5: 457-467
36. Skyler JS: Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 243-254
37. JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-1476
38. Thomas A, Heinemann L: Prediction of the risk to develop diabetes-related late complications by means of the glucose pentagon model: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring study. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 572-580

Korrespondenzadresse

Dr. Ralf Kolassa
Diabetologische Schwerpunktpraxis
Priamosstraße 20
50127 Bergheim/Erft
E-Mail: di_rko@freenet.de

Manuskript eingegangen: 2. April 2013

Manuskript angenommen: 5. Mai 2013

Interessenkonflikte

Ralf Kolassa ist Diabetologe mit eigener diabetologischer Praxis in Bergheim/Erft ohne kommerzielles Interesse an CGM-Systemen.
Thorsten Siegmund ist Diabetologe und leitender Oberarzt im Klinikum München-Bogenhausen ohne kommerzielles Interesse an CGM-Systemen.
Andreas Thomas ist Scientific Manager des Unternehmens Medtronic, Geschäftsbereich Diabetes, Hersteller und Vertreiber von CGM-Systemen.