
Relevanz des kontinuierlichen Glukosemonitorings

Kassel, 10. November 2007

Einige wesentliche und immer wieder aufgeworfene Fragen bei der Anwendung von CGM

- ✍ Genauigkeit der Messungen oder besser: Reproduzierbarkeit der Messungen?*
- ✍ Toleranzen und Grenzen von CGM?*
- ✍ Stellenwert von CGM vs. punktueller BZSK: Glukosetrend vs. präziser Einzelwert?*
- ✍ Ist CGM eine Erweiterung der Basisdiagnostik für die Diabetestherapie?*
- ✍ CGM mit aktuellen Glukosewerten: Unterscheidung und Wert für Patient und Therapeut?*

Genauigkeit und Reproduzierbarkeit von CGM



Medtronic

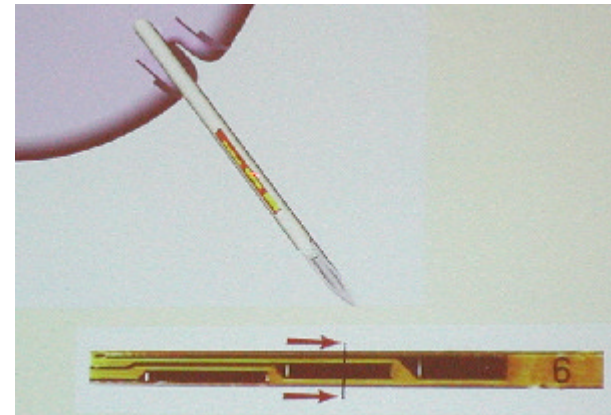
Genauigkeit von Sensoren: Historie und Gegenwart

- ✍ CGMS - Sensoren der ersten Generation zeigten mitunter Mängel in der Messgenauigkeit.
- ✍ Deutlich wurde das in Abweichungen bei gleichzeitiger Verwendung von mehreren Sensoren im Körper eines Probanden (z.B. Ford T et al.: Diabetes 51 (Suppl.2) A11, 2002).
- ✍ Ursache war u.a. die geringe technologische Erfahrung
- ✍ Mit wachsender Erfahrung verbesserte sich die Qualität der Sensoren und damit der Messung erheblich.
- ✍ Bereits seit 2002 sind zuverlässige Sensoren verfügbar.
- ✍ Eine solche Entwicklung ist nicht untypisch für neue, innovative Produkte.
- ✍ In der Mikroelektronik wird dieser Effekt häufig als „technologische Lernkurve“ beschrieben.

Vergleich der verbesserten Sensoren mit den ersten Sensoren in Bezug auf die Messgenauigkeit

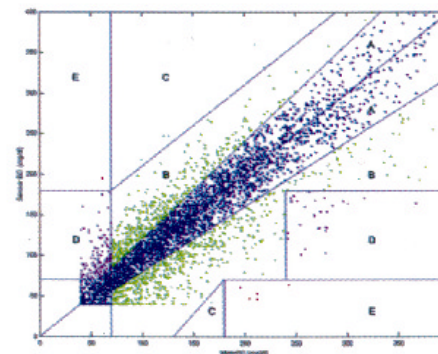
2002: Verbesserungen in der Technologie

glukosebeschränkende Membran
Glukoseoxidase (GOD)
Platinelektrode
Substrat

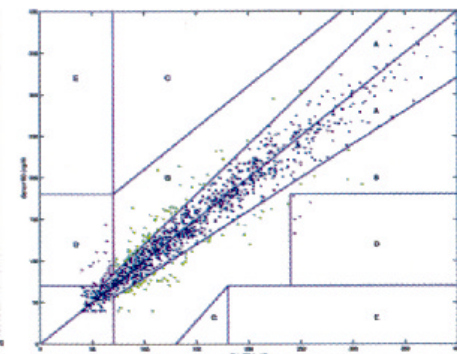


Vergleich der alten und neuen Sensoren im Error-Grid-Plot:

Bereich im EG-Plot	alter Sensor	neuer Sensor
A	71,5%,	86,8%,
B	25,7%	11,0%
C,D und E	2,8%	2,2%



alter Sensor (n=4.015)



neuer Sensor (n=1.165)

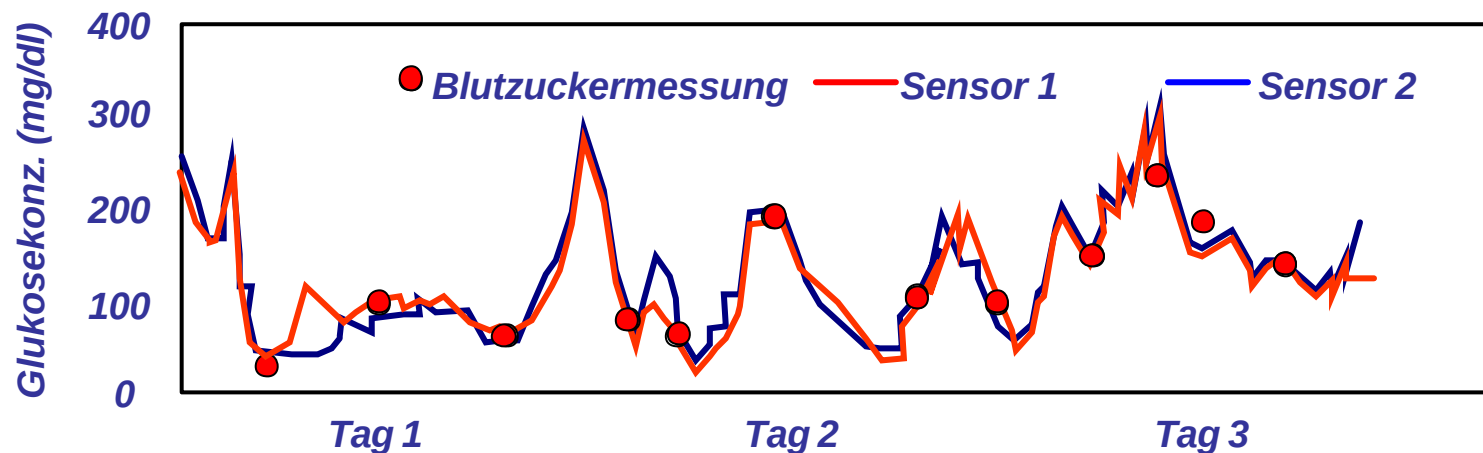
nach: Hoss U et al. Second Lajolla Conference on Glucose Monitoring and Control. 2003: 15 und Gross T et.al.; in Diabetes 52 Suppl.1 (2003), A95



Medtronic

Simultane Anwendung verbesserter CGMS-Sensoren bei Typ-1-Diabetikern

Beispiel für Abweichungen verbesserter Sensoren:
Glukosekurven bei gleichzeitiger Messung mit 2 Sensoren bei einem Probanden über 3 Tage:



- Werte Sensor-Sensor (8.736):
Error-Grid-Plot: 99,6% in A&B, mittlere Abw.*:12,3%
- Werte Sensor-BZ-Messgerät (531):
Error-Grid-Plot: 98,0% in A&B, mittlere Abw.*:13,8%

* mittlere Abweichung aller paarweise gemessenen Werte zueinander

nach: Armstrong D et.al.: Diabetes 52 (Suppl.1): A89, 2003

Genauigkeit von Glukosesensoren

Schlussfolgerung (1):

- ✍ Für die Genauigkeit der punktuellen Blutzuckermessung gilt nach RiliBÄK* ein oberer Grenzwert von 16%
- ✍ Für das kontinuierliche Glukosemonitoring existieren noch keine solchen Normen.
- ✍ Als ein sinnvoller Parameter kann die mittlere absolute Abweichung (MAD) der Messungen angesehen werden.
- ✍ Im Gegensatz zur Einzelmessung bezieht sich die MAD auf die Gesamtheit der erfassten Werte.
- ✍ Die in verschiedenen Studien gezeigten MAD-Werte liegen in einem Bereich zwischen 11 und 16%.
- ✍ Das ist eine im Rahmen der Diabetesbehandlung akzeptable Toleranz.

* Richtlinien der Bundesärztekammer in Deutschland

***Lässt sich die Qualität der Messung
durch Vergleich mit Messungen im
Blut überhaupt beurteilen?***

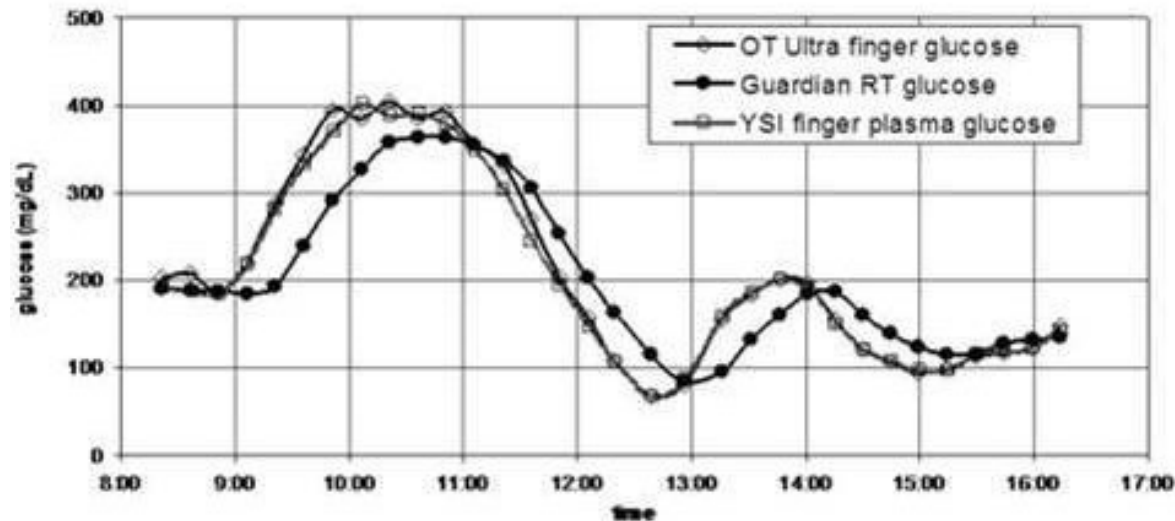
Grundsätzliche Beurteilung von CGM im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle

Charakteristik von CGM:

- *keines der derzeit verfügbaren Systeme misst im Blut*
- *Unterschiede in den verschiedenen Kompartimenten bei Änderung des Glukosespiegels lassen den direkten Vergleich nur in der Glukosehomöostase zu*
- *die Drift der Werte im Interstitium hängt ab*
 - *von der Resorption der Kohlenhydrate*
 - *der Wirkung des Insulins*
- *der interstitielle Fluß ist in den verschiedenen Körperregionen nicht gleichmäßig:*
 - ✍ *bei sehr raschen Glukoseänderungen können die Glukosewerte an unterschiedlichen Stellen kurzzeitig differieren (Analogie bei der BZSK ✍ AST Phänomen!)*

Unterschiede zwischen Blutglukose und interstitieller Glukose

Unterschiede zwischen Blut und Interstitium: die Angaben zum „timelag“ bei Patienten mit Diabetes differieren stark:



Laborgerät YSI vs.
Guardian®RT:
timelag = 22 min

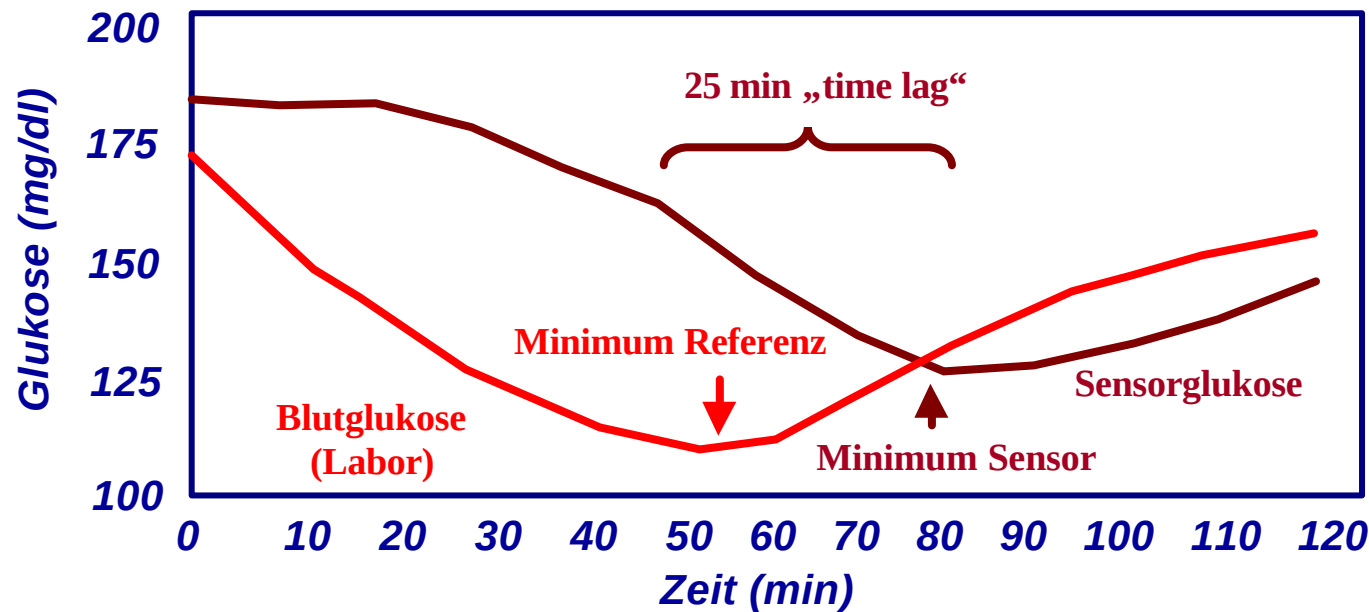
nach: Mazze RS et al.: A Novel Methodology to Evaluate Continuous Glucose Monitoring Accuracy and Clinical Representation of Glucose Exposure and Variability.
67th ADA Scientific Session 2007 Chicago, 404-P, Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1), A107

Laborgerät YSI vs. DexCom STS™ : timelag = $5,18 \pm 4,85$ min

nach: Brauker J et al.: Time Lag of a Seven-Day Transcutaneous Glucose Sensor Compared to YSI Blood Glucose Values. 67th ADA Scientific Session 2007 Chicago, 448-P, Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1), A119

Unterschiede zwischen Blutglukose und interstitieller Glukose bei körperlicher Aktivität

Durchschnittliche Glukoseauslenkung bei 22 Kindern mit Typ-1-Diabetes (Alter 8-17 Jahre) nach 4 x jeweils 15 min "Walken" (Herzrate $\leq 140/\text{min}$)



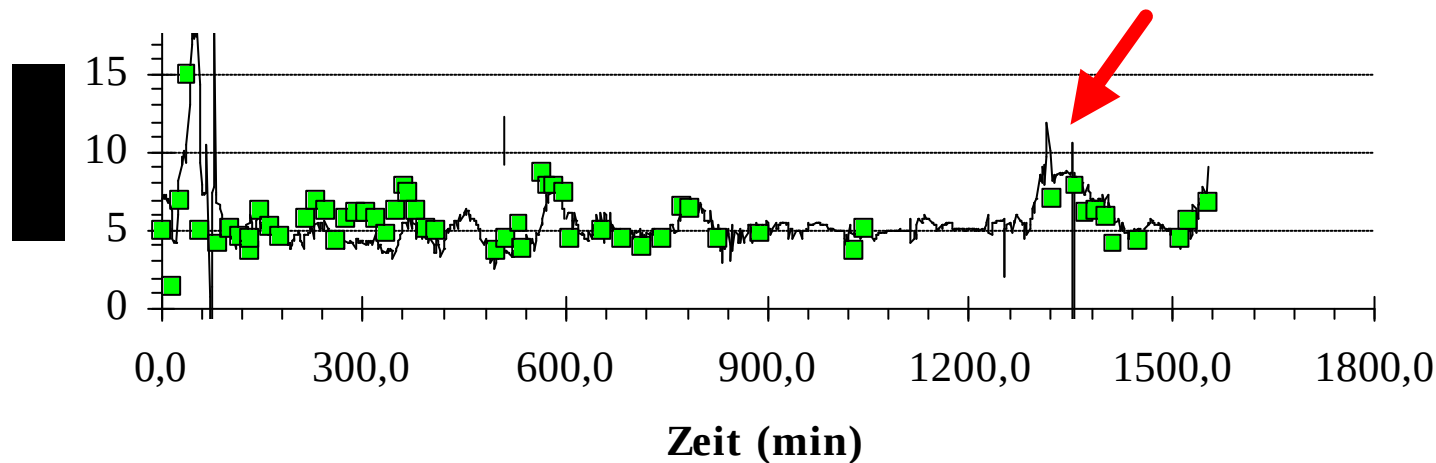
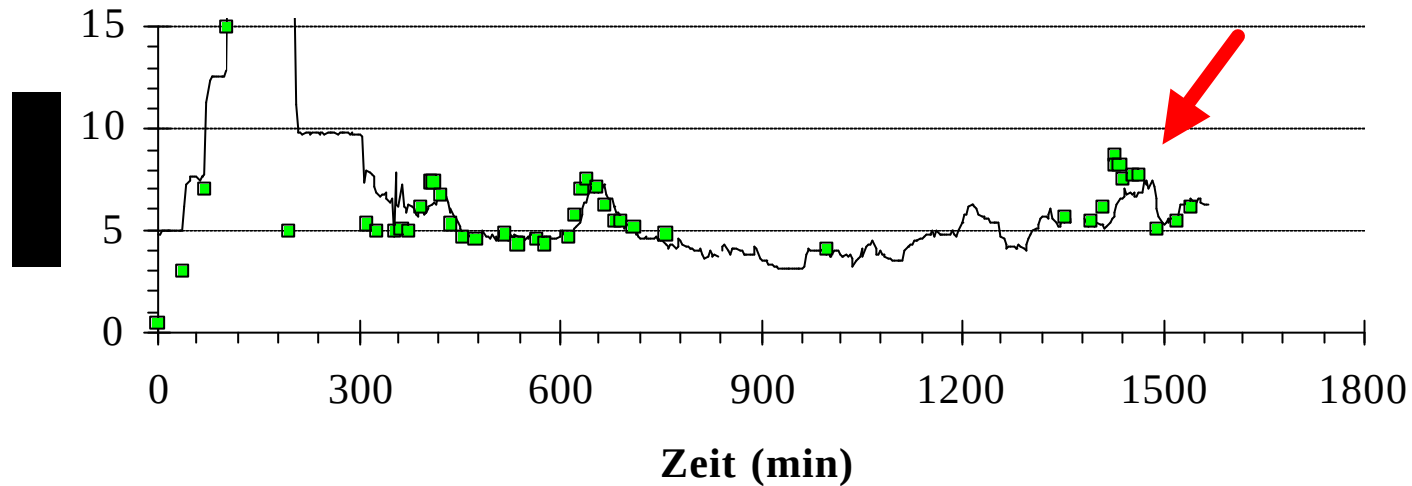
Grundsätzliche Beurteilung von CGM im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle

Charakteristik von CGM:

- *keines der derzeit verfügbaren Systeme misst im Blut*
- *Unterschiede in den verschiedenen Kompartimenten bei Änderung des Glukosespiegels lassen den direkten Vergleich nur in der Glukosehomöostase zu*
- *die Drift der Werte im Interstitium hängt ab*
 - *von der Resorption der Kohlenhydrate*
 - *der Wirkung des Insulins*
- *der interstitielle Fluß ist in den verschiedenen Körperregionen nicht gleichmäßig:*
 - ✍ *bei sehr raschen Glukoseänderungen können die Glukosewerte an unterschiedlichen Stellen kurzzeitig differieren (Analogie bei der BZSK ✍ AST Phänomen!)*

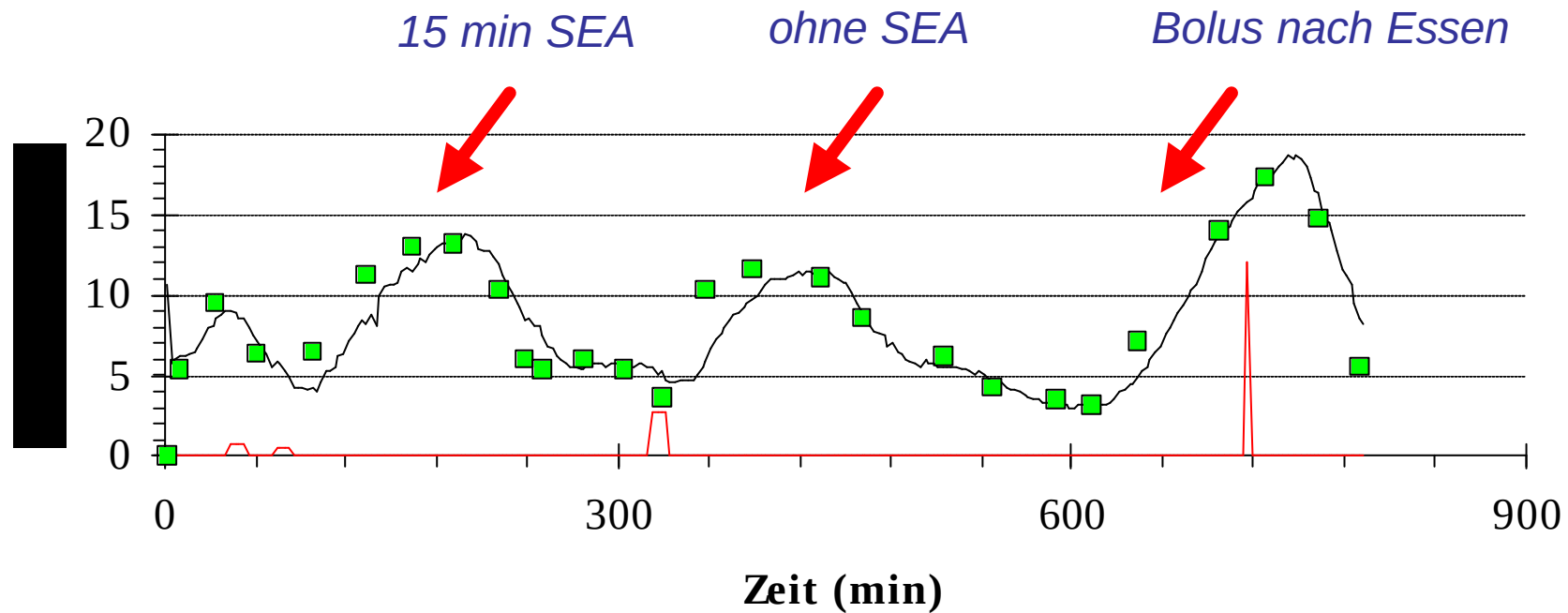
Korrelation von Plasmaglukosewerten und kontinuierlichen Glukosewerten

- Vergleich der Glukoseprofile eines “guten” und eines “schlechten Futterverwerters” (beide ohne Diabetes):



Korrelation von Plasmaglukosewerten und kontinuierlichen Glukosewerten

- Glykämische Kontrolle nach drei gleichen Mahlzeiten und unterschiedlichem Bolus-Eß-Abstand mit Lispro (Patient mit Typ-1-Diabetes und CSII):*



Grundsätzliche Beurteilung von CGM im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle

Charakteristik von CGM:

- *keines der derzeit verfügbaren Systeme misst im Blut*
- *Unterschiede in den verschiedenen Kompartimenten bei Änderung des Glukosespiegels lassen den direkten Vergleich nur in der Glukosehomöostase zu*
- *die Drift der Werte im Interstitium hängt ab*
 - *von der Resorption der Kohlenhydrate*
 - *der Wirkung des Insulins*
- *der interstitielle Fluß ist in den verschiedenen Körperregionen nicht gleichmäßig:*
 - ✍ *bei sehr raschen Glukoseänderungen können die Glukosewerte an unterschiedlichen Stellen kurzzeitig differieren (Analogie bei der BZSK ✍ AST Phänomen!)*

Grundsätzliche Beurteilung von CGM im Vergleich zur Blutzuckerselbstkontrolle

Fazit:

Die Qualität des kontinuierlichen Glukosemonitorings lässt sich durch Vergleich mit Messungen im Blut gut beurteilen, wenn Glukosestabilität vorliegt. Bei Glukosean- und Abstiegen ist der Vergleich nur bedingt möglich. Die sich ergebende Unterschiede zwischen Interstitium und Blut sind zu kalkulieren.

Fehlertoleranzen beim CGM im Vergleich zur punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle

*Welche Toleranzen und Messfehler sind
beim kontinuierlichen Glukosemonitoring
klinisch noch akzeptabel im Vergleich zur
punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle?*

*nach: Koschinsky T et. al.: Diabetologie & Stoffwechsel 2007; 2: S134
und Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1), A109*

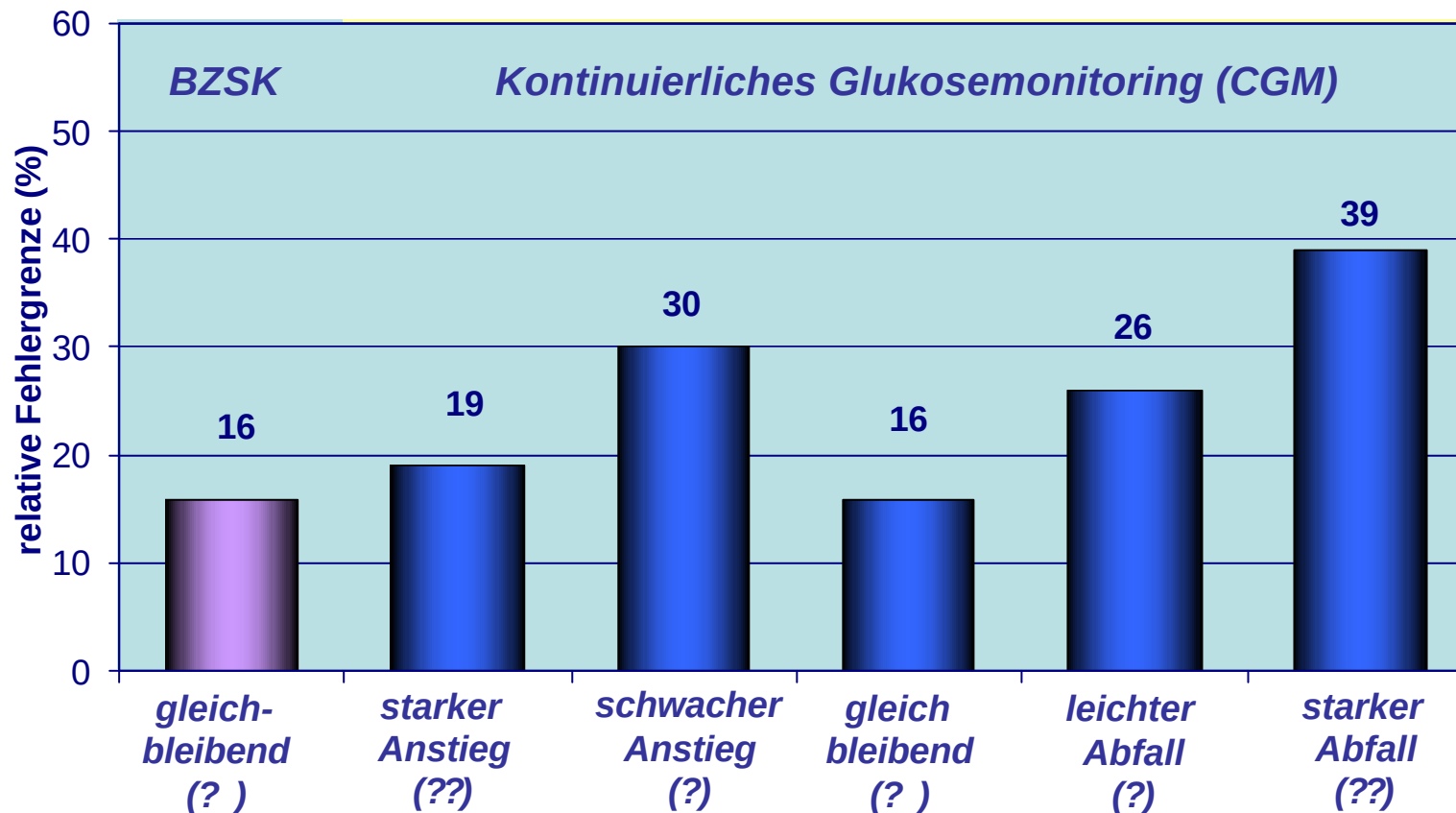
Fehlertoleranzen beim CGM im Vergleich zur punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle

Ermittlung der klinisch akzeptablen Fehlergrenzen im Glukosebereich von 30 - 330 mg/dl mit Hilfe eines modifizierten Diabetes Error Test Modells (Berücksichtigung von Kohlenhydratabsorption, Insulinwirkung und Glukoseänderungsgeschwindigkeit).

- *Einteilung und Definition der Glukoseänderungsgeschwindigkeit (GÄG):*
 - *starker Anstieg (??):* $+ 3,0 \pm 0,9 \text{ mg/dl/min}$
 - *schwacher Anstieg (?):* $+ 1,5 \pm 0,5 \text{ mg/dl/min}$
 - *gleich bleibend (?):* $\pm 0,0 \pm 0,9 \text{ mg/dl/min}$
 - *leichter Abfall (?):* $- 1,5 \pm 0,5 \text{ mg/dl/min}$
 - *starker Abfall (??):* $- 3,0 \pm 0,9 \text{ mg/dl/min}$

Fehlertoleranzen beim CGM im Vergleich zur punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle

- Klinisch akzeptable, niedrigste Fehlergrenze für eine Hypoglykämie nach normnahe Ausgangswert:



nach: Koschinsky T et. al.: Diabetologie & Stoffwechsel 2007; 2: S134
und Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1), A109

Fehlertoleranzen beim CGM im Vergleich zur punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle

Fazit:

Durch zusätzliche Informationen von:

- Glukosetrend*
- Glukoseänderungsgeschwindigkeit*

toleriert CGM höhere Grenzen für Glukosemessfehler als die Blutzuckerselbstkontrolle.

Genauigkeit CGM vs. punktueller BZSK: punktueller Wert oder Glukosetrend?

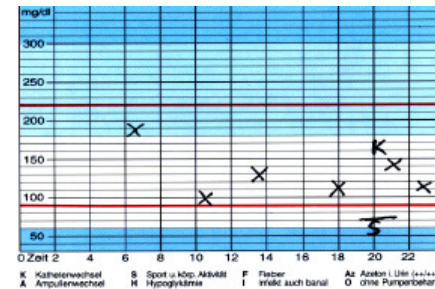
Schlussfolgerungen:

- Stärke von CGM ist die **Visualisierung des Glukosetrends**, welcher die Glukosedynamik zeigt
- der Glukosetrend bietet wesentlich mehr Informationen als der einzelne Glukosewert
- CGM lässt dadurch in Bezug auf die Genauigkeit eine größere Toleranz zu als die BZSK
- ein sinnvoller Parameter zur Beurteilung ist die MARD (mittlere absolute relative Differenz)
- die Beurteilung der Messqualität im Error-Grid-Plot ist nur in der dynamisierten Variante sinnvoll
- **CGM ersetzt nicht die Blutzuckerselbstkontrolle, sondern stellt eine erweiterte eigene Diagnostik dar**

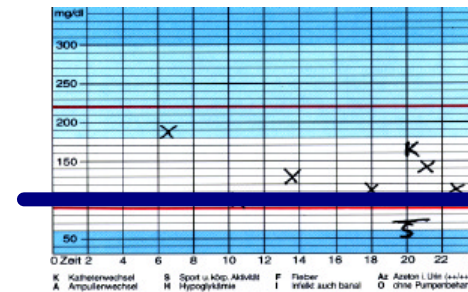
***Stellt kontinuierliches
Glukosemonitoring eine Erweiterung
der Basisdiagnostik für die
Diabetestherapie dar?***

Diabetologische Basisdiagnostik

- *punktuelle Blutzuckermessungen*



- *mittlere Blutzuckerwerte*



- HbA_{1c}

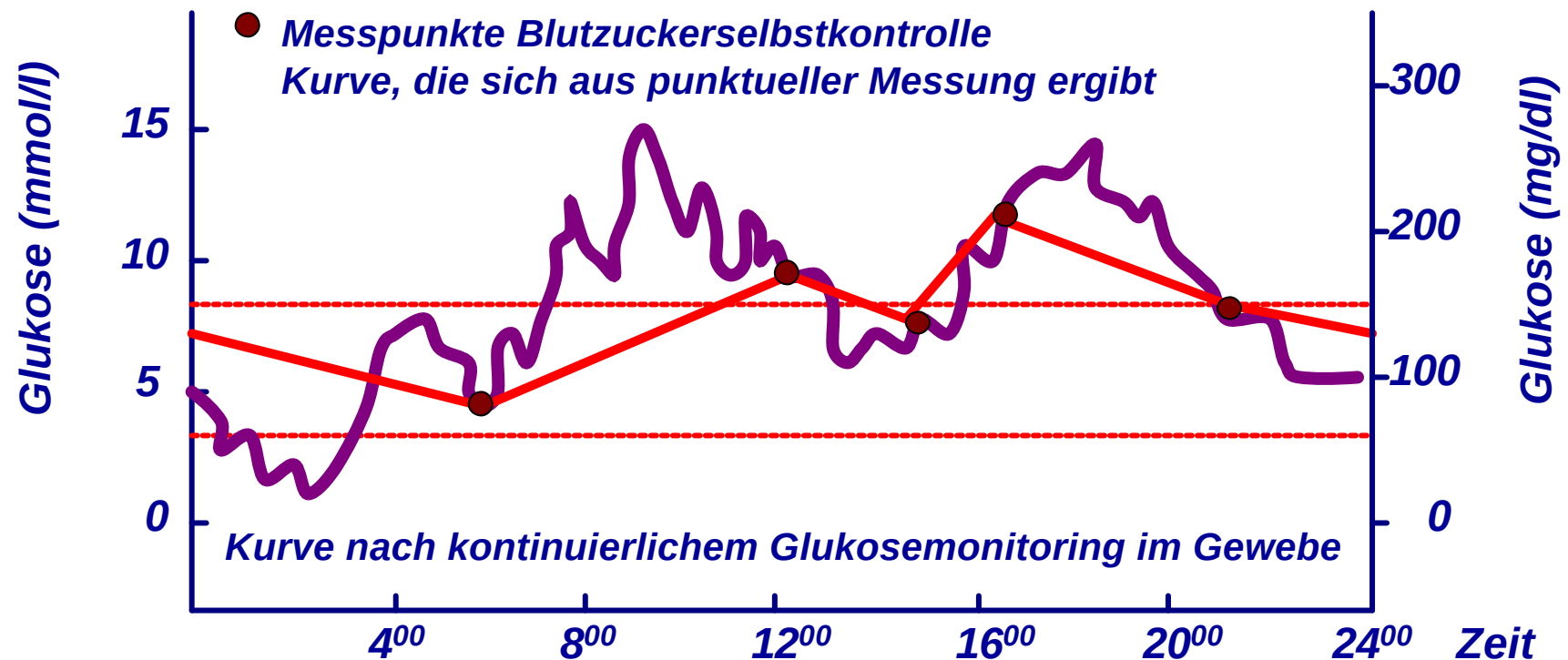
- *Fruktoseamin*



Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

- Die punktuelle Kontrolle des Blutzuckers beschreibt den Verlauf der Glykämie nur unvollständig:

Beispiel: kontinuierliche Glukoseaufzeichnung im Vergleich zur herkömmlichen punktuellen Kontrolle des Blutzuckers



Verhältnis punktuelle Blutzuckermessung und CGM: Wie das Verhältnis von Bild und Film

Punktuelle Blutzuckermessung



***Einzelbild: hohe Brillanz
Szenario: nicht sichtbar***

Kontinuierliches Glukosemonitoring



***Einzelbild: keine Brillanz
Szenario: sichtbar und ggf. fesselnd***

***Fotografie und Film haben beide ihre Berechtigung und existieren
nebeneinander! So wie BZM und CGM!***

Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

- *Unzulänglichkeiten in der glykämischen Kontrolle, die sich der Routinediagnostik entziehen:*
 - *unphysiologische Glukoseexkursionen:*
 - ? *Hypoglykämien in der Zeit, in welcher der Blutzucker nicht gemessen wird / gemessen werden kann (z.B. während des Schlafens)*
 - ? *unphysiologische postprandiale Glukoseauslenkungen z.B. durch*
 - ✗ *falsche Mahlzeitenberechnung / falsche Insulinabdeckung*
 - ✗ *nicht in Übereinstimmung gebrachte Dynamik von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung*
- *diabetische Komplikationen (akut, mikrovaskulär und makrovaskulär) sind die Folge*

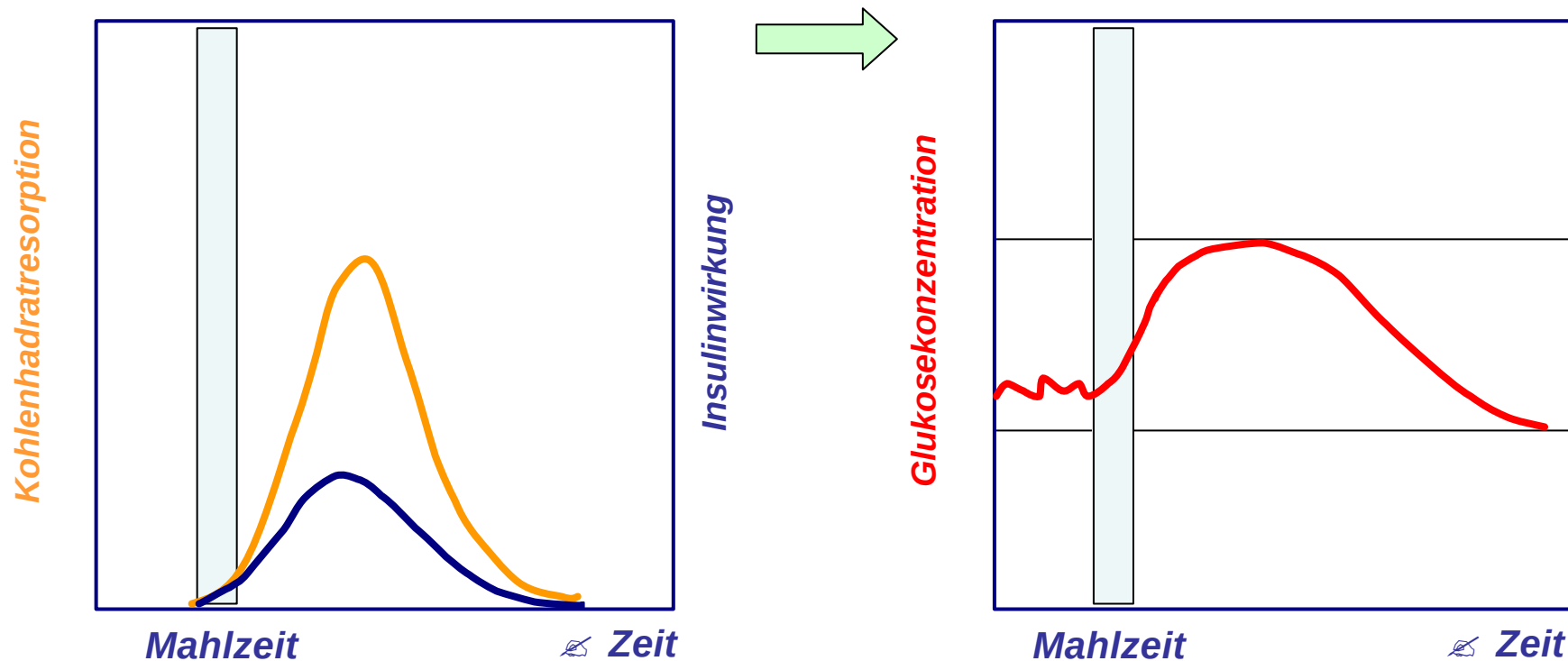
Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

- *Unzulänglichkeiten in der glykämischen Kontrolle, die sich der Routinediagnostik entziehen:*
 - *unphysiologische Glukoseexkursionen,*
 - ? *Hypoglykämien in der Zeit, in welcher der Blutzucker nicht gemessen wird / gemessen werden kann (z.B. Während des Schlafens)*
 - ? *unphysiologische postprandiale Glukoseauslenkungen, z.B. durch*
 - ✍ *falsche Mahlzeitenberechnung / falsche Insulinabdeckung*
 - ✍ *nicht in Übereinstimmung gebrachte Dynamik von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung*
- *diabetische Komplikationen (akut, mikrovaskulär und makrovaskulär) sind die Folge*

Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

Übereinstimmung von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung - Bemerkt der Patient Unterschiede?

Szenario 1: gute Übereinstimmung

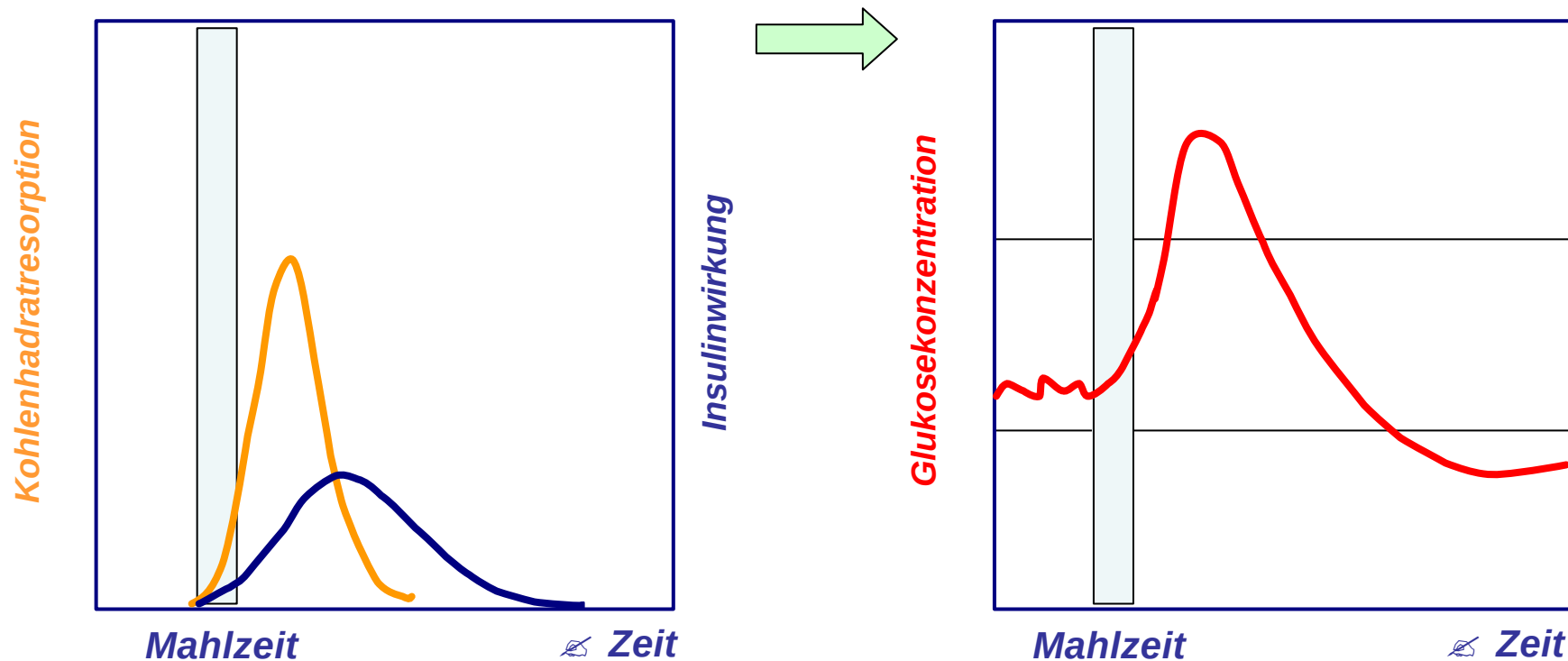


Medtronic

Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

Übereinstimmung von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung - Bemerkt der Patient Unterschiede?

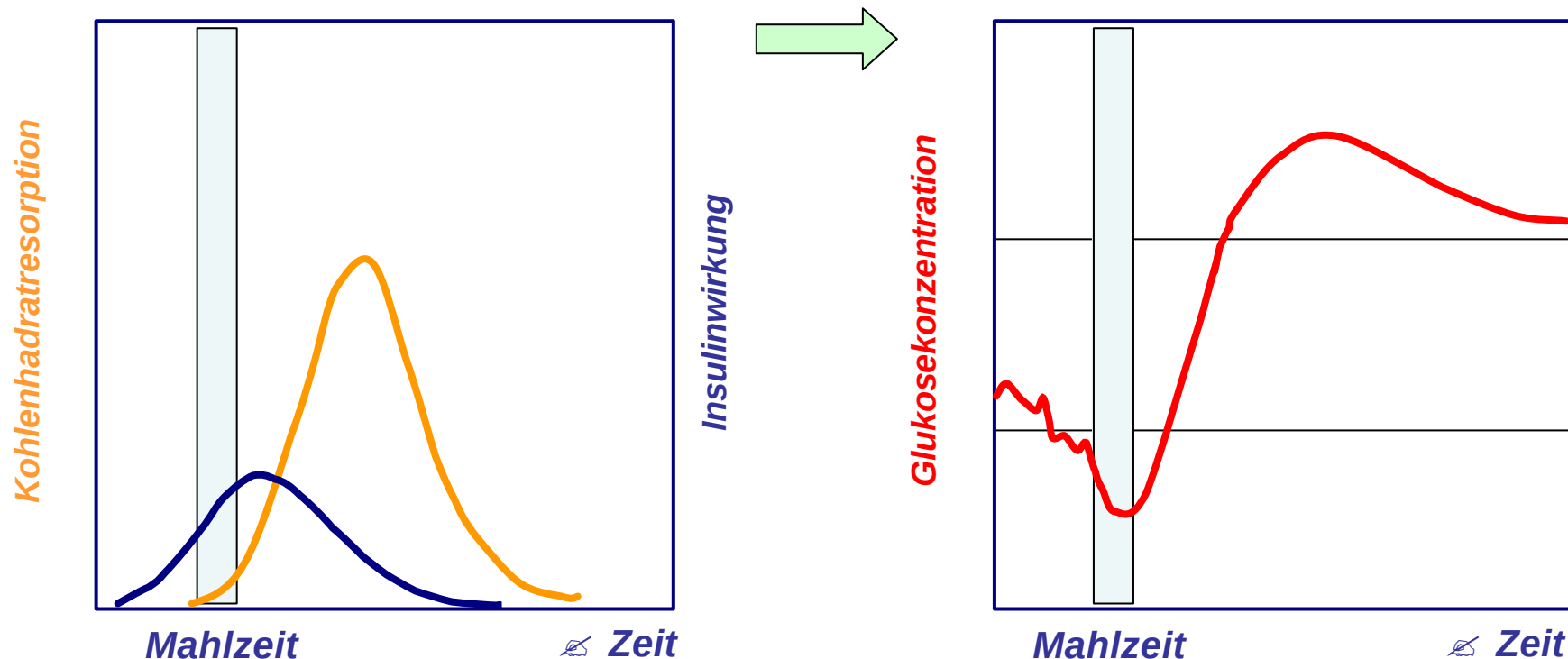
Szenario 2: zu lange Insulinwirkung ✎ pp-Hypoglykämie



Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

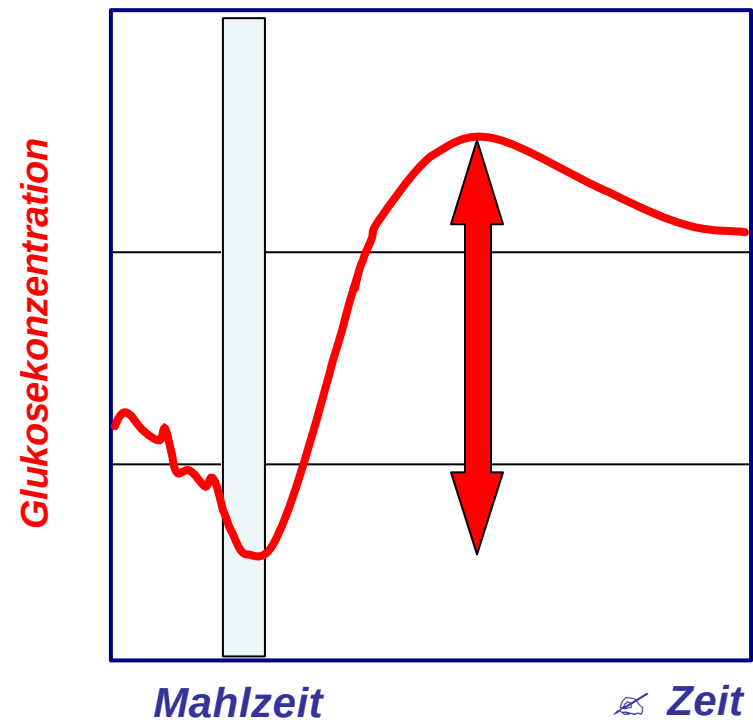
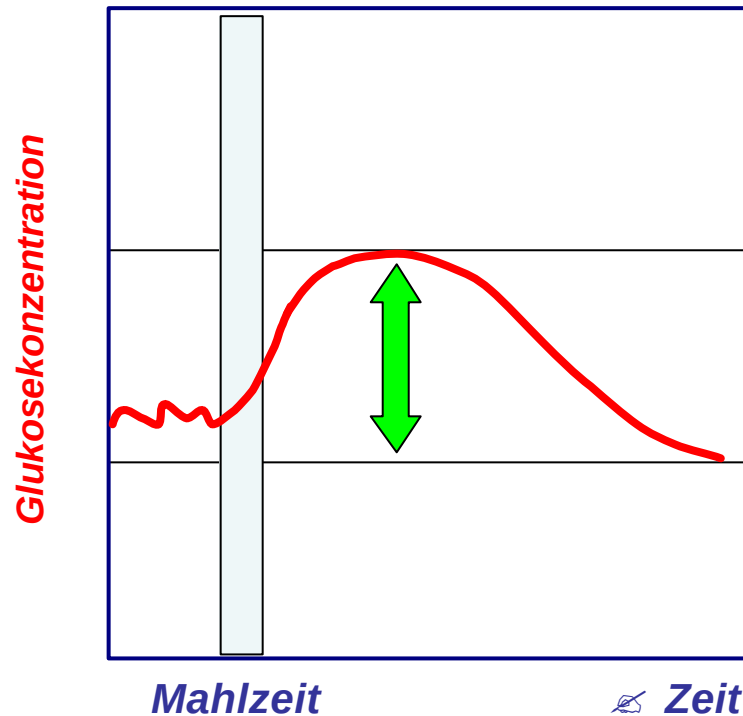
Übereinstimmung von Kohlenhydratresorption und Insulinwirkung - Bemerkt der Patient Unterschiede?

Szenario 3: zu großer Spritz-Abstand ✂ BZ-Schwankungen



Kontinuierliches Glukosemonitoring vs. punktuelle Blutzuckermessung

Was sind die Konsequenzen?



✍ ausgeprägte Glukosefluktuationen

✍ erhöhtes Risiko für makrovaskuläre Folgeschäden

Oxidativer Stress¹ und Apoptoserate² von Zellen in Abhängigkeit vom Glukosespiegel

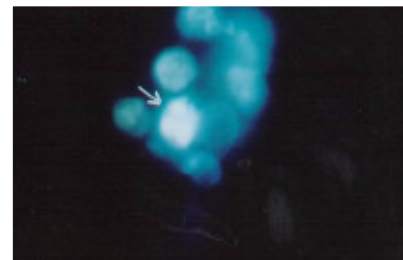
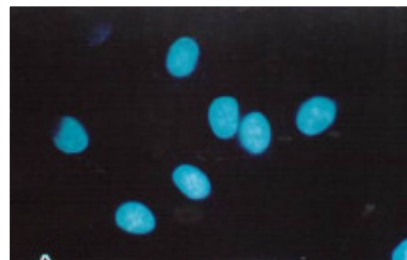
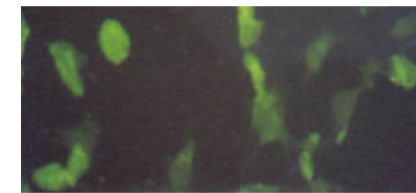
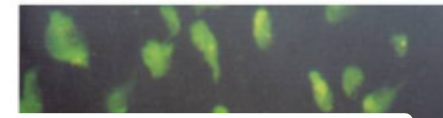
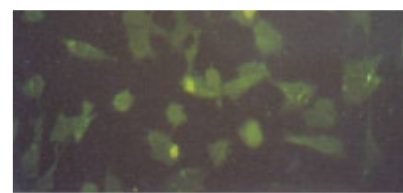
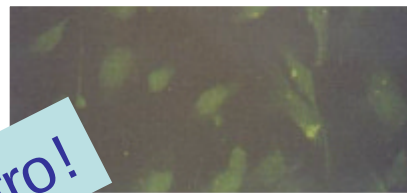
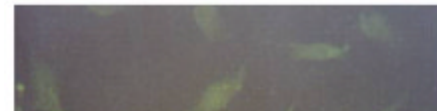
Oxidativer Stress¹ und die Apoptoserate² in den Zellen sind am höchsten bei alternierendem Glukosespiegel, also Glukoseschwankungen

Oxidativer Stress

In vitro!

Apoptose

Glykämische Bedingungen



Normale Glukose
(5 mmol/l)

Hohe Glukose
(20 mmol/l)

Alternierende Glukose
(5/20 mmol/l)

1. Piconi L et al. J Thromb Haemost 2004;2:1453-1459.

2. Risso A et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001;281:E924-E930.

Kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit Typ-1-Diabetes?

Simultaneous Control of Hyperglycemia and Oxidative Stress Normalizes Endothelial Function in Type 1 Diabetes

ANTONIO CERIELLO, MD¹
SUDHESH KUMAR, MD¹
LUDOVICA PICCOLI, BSc²

KATHERINE ESPOSITO, MD³
DARIO GIUGLIANO, MD³

OBJECTIVE — Previous studies have shown that in type 1 diabetes endothelial dysfunction persists even when glycemia is normalized. Moreover, oxidative stress has recently been demonstrated to be the mediator of hyperglycemia-induced endothelial dysfunction.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — Thirty-six type 1 diabetic patients and 12 control subjects were enrolled. The diabetic patients were divided into three groups. The first group was treated for 24 h with insulin, achieving a near-normalization of glycemia. After 12 h of this treatment, vitamin C was added for the remaining 12 h. The second group was treated for 24 h with vitamin C. After 12 h of this treatment, insulin was started, with achievement of near-normalization of glycemia for the remaining 12 h. The third group was treated for 24 h with both vitamin C and insulin, achieving near-normalization of glycemia.

RESULTS — Neither normalization of glycemia nor vitamin C treatment alone was able to normalize endothelial dysfunction or oxidative stress. However, a combination of insulin and vitamin C normalized endothelial dysfunction and decreased oxidative stress to normal levels.

CONCLUSIONS — This study suggests that long-lasting hyperglycemia in type 1 diabetic patients induces permanent alterations in endothelial cells, which may contribute to endothelial dysfunction by increased oxidative stress even when hyperglycemia is normalized.

Diabetes Care 30:649–654, 2007

demonstration that control of hyperglycemia can restore/normalize endothelial function is still lacking. In particular, in type 1 diabetic patients endothelial dysfunction has been reported to be present even when normoglycemia was achieved (8,9). Furthermore, several studies indicated that hyperglycemia induces endothelial dysfunction through the generation of oxidative stress (for review, see ref. 10), which has been suggested to be the key player in the generation of diabetes complications, both micro- and macrovascular (11). Therefore, the aim of this study was to evaluate the distinct as well as the combined effect of controlling hyperglycemia and oxidative stress on endothelial function in type 1 diabetic patients.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

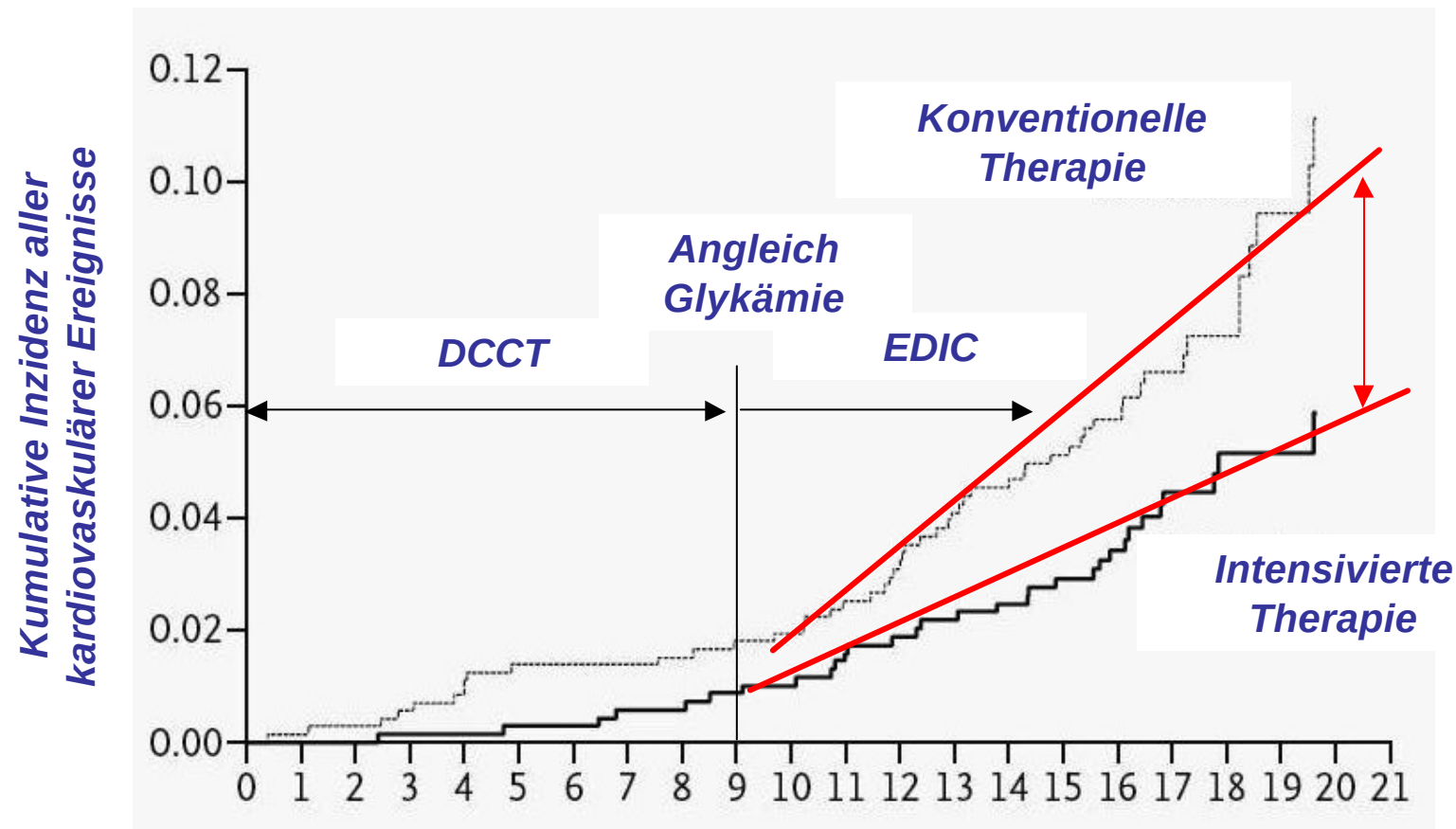
Methods — Experiments were performed in 36 type 1 diabetic patients; 12 age- and sex-matched healthy volunteers served as a control group (Table 1). The diabetic subjects were divided into three

CONCLUSIONS: This study suggests that long-lasting hyperglycemia in type 1 diabetic patients induces permanent alterations in endothelial cells, which may contribute to endothelial dysfunction by increased oxidative stress even when hyperglycemia is normalized.

Schlussfolgerung: Diese Studie legt nahe, dass eine lang anhaltende Hyperglykämie bei Typ-1-Diabetikern eine permanente Schädigung der endothelialen Zellen verursacht. Das führt zur endothelialen Funktionsstörung und zu erhöhtem oxidativen Stress, selbst wenn die Hyperglykämie wieder normalisiert ist.

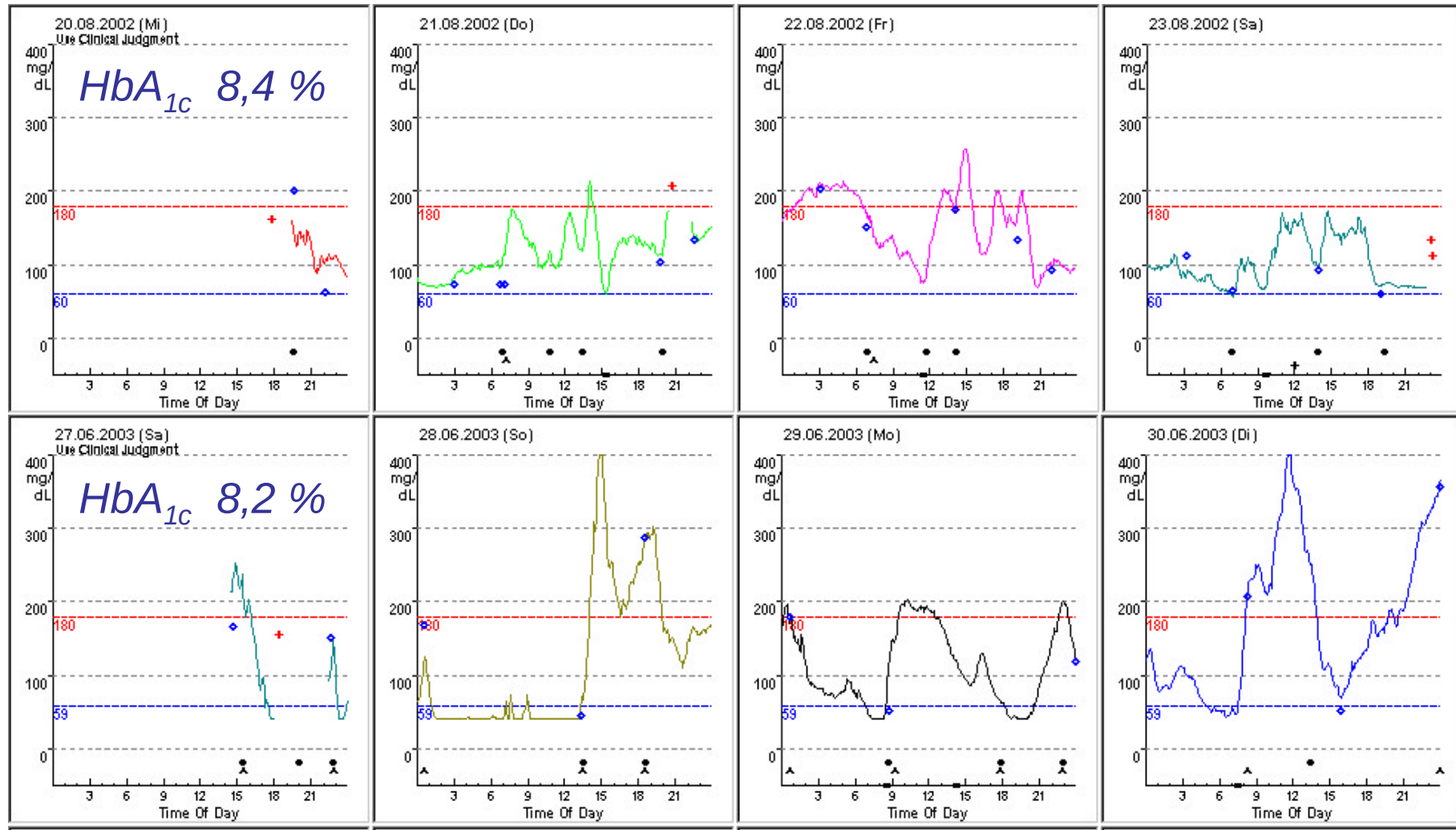
Zusammenhang zwischen HbA_{1c} und der Entwicklung der diabetischer Folgeerkrankungen nach DCCT / EDIC

Prävalenz und kumulative Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter der DCCT / EDIC:



nach: DCCT- und EDIC -Group: NEJM 2005; Vol. 352 (25), 2643-2653

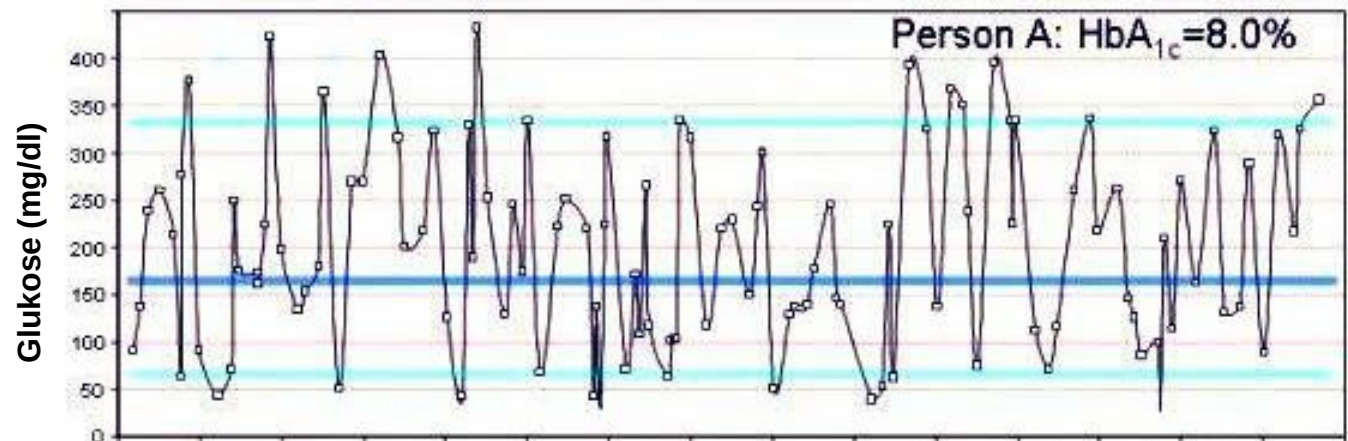
HbA_{1c} - Wert und Glukoseschwankungen



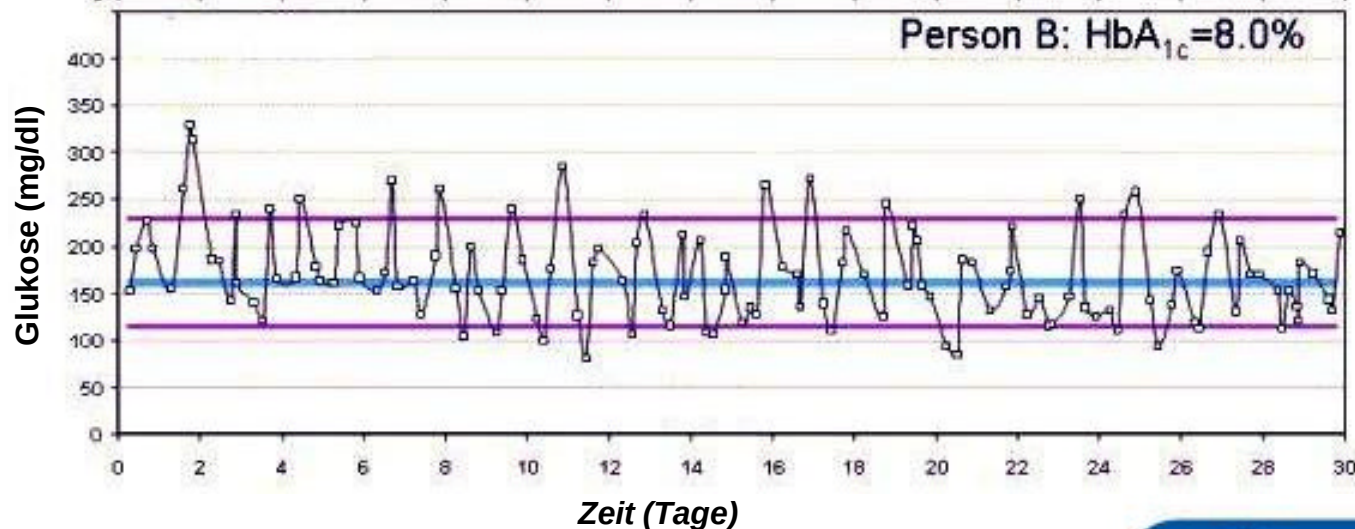
HbA_{1c} - Wert und Glukoseschwankungen

Bei gleichem HbA_{1c} - Wert wächst das Risiko für die Entwicklung von Folgeerkrankungen mit unphysiologischen Glukoseschwankungen

**Hohes
Risiko:**



**Geringes
Risiko:**



nach: Kovatchev B et al.: Diabetes 2007; 56 (Suppl. 1), A23

***Stärke von CGM ist die Anzeige
des Glukosetrends!***

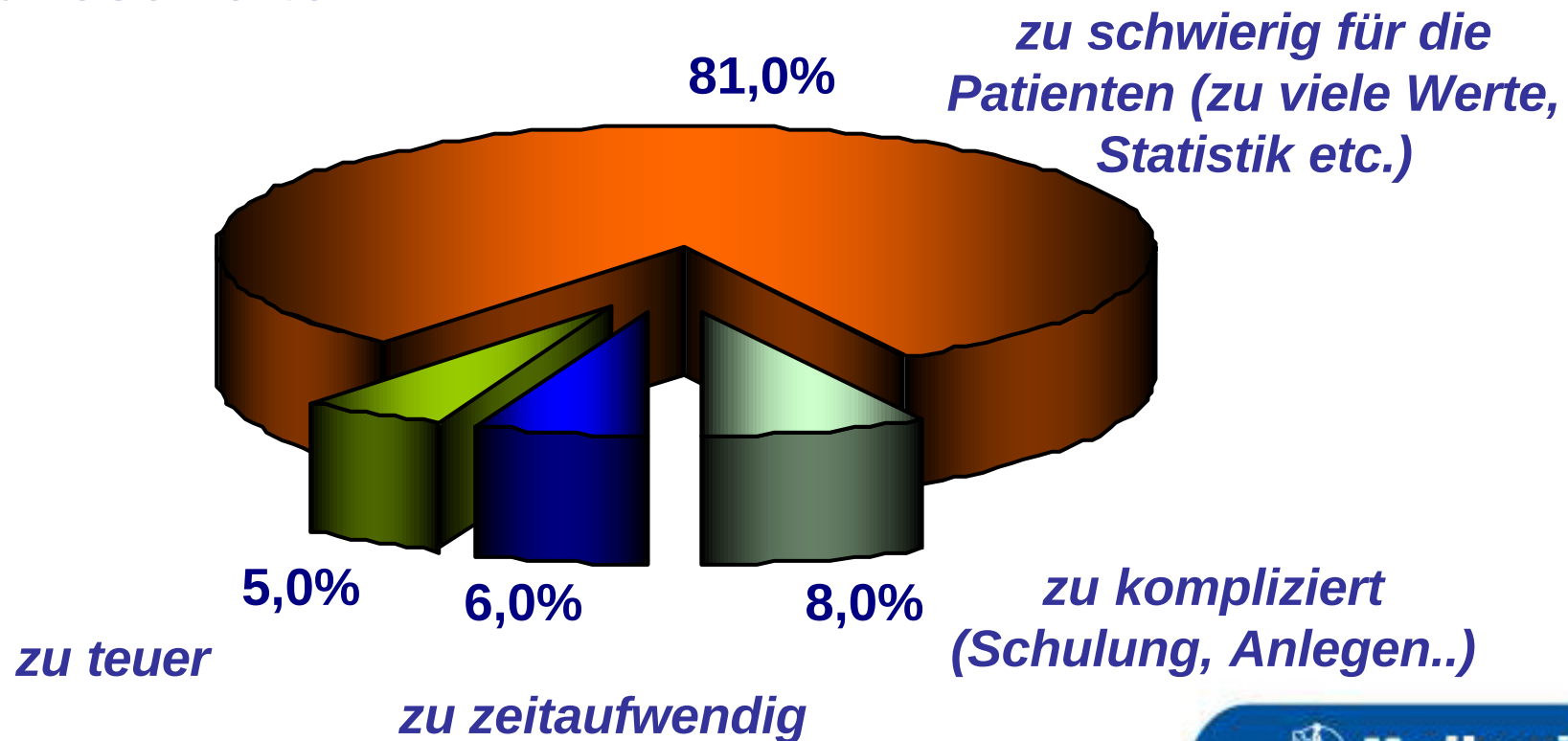
***Damit steht für die Diabetologie eine
neue Basisdiagnostik zur Verfügung,
die Details der glykämischen
Regulation in vorher nie bekannter
Weise darstellt.***

***CGM mit aktuellen Glukosewerten -
geeignet für den Alltag der Patienten?***

CGM mit aktuellen Glukosewerten: Unterscheidung und Wert für Patient und Therapeut

Antworten von ca. 300 Teilnehmern einer TED-Befragung auf einem Symposium über CGM, ADA 2007 auf:

„Welche Grenzen sehen Sie beim Einsatz des kontinuierlichen Glukosemonitorings mit aktuellen Glukosewerten?“



CGM mit aktuellen Glukosewerten: Unterscheidung und Wert für Patient und Therapeut

***Grenzen beim Einsatz des kontinuierlichen
Glukosemonitorings mit aktuellen Glukosewerten?***

Statistik?



Modelltag?

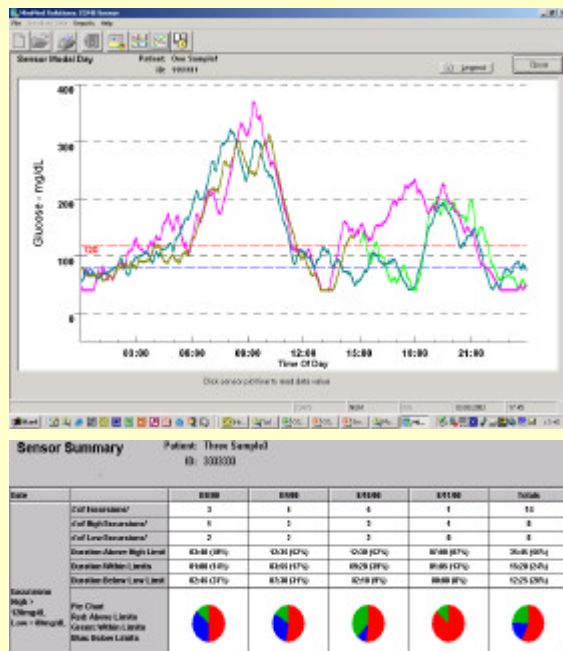
AUC's?

Glykämische Exkursionen?

CGM mit aktuellen Glukosewerten: Unterscheidung und Wert für Patient und Therapeut

Arztsicht

grundsätzlich retrospektive Daten

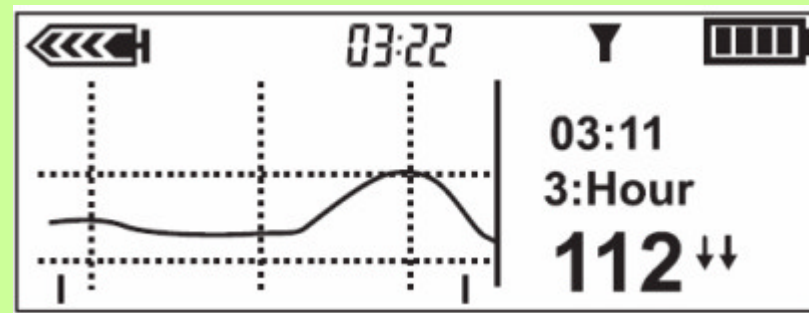


Nutzung retrospektiver Daten zur Festlegung der Therapie

Analogie: Blutzuckerheft

Patientensicht

aktuelle Werte im Alltagsgebrauch



Nutzung aktueller Informationen und Alarme zur unmittelbaren therapeutischen Reaktion:

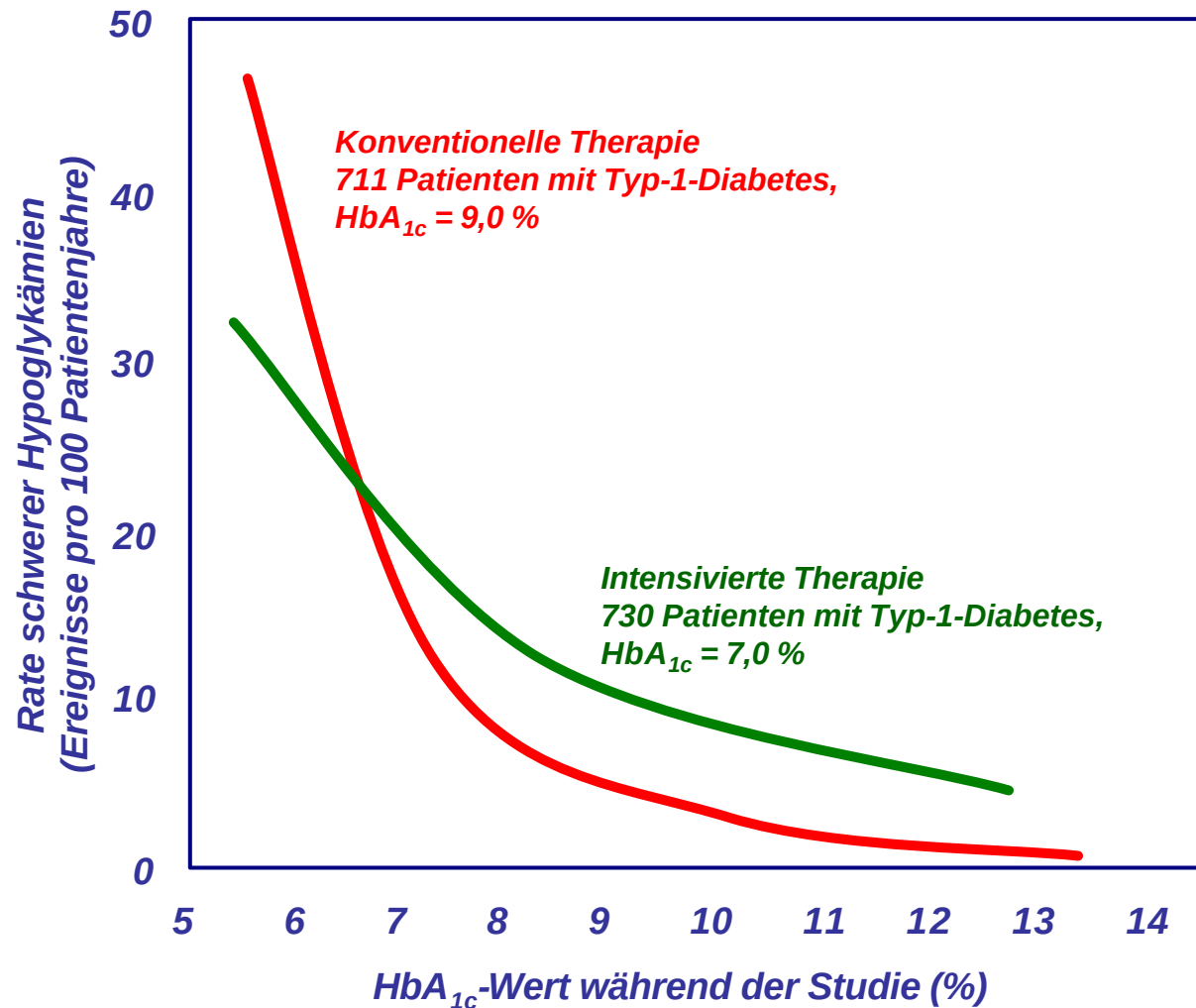
- Starker Abfall der Glukose
 ☞ Gefahr einer Hypoglykämie?
- Zu hoch ansteigende Glukosewerte?
- Wie ist der aktuelle Glukosewert?

Analogie: punktueller Blutzuckerwert

CGM mit aktuellen Glukosewerten kann ein wesentliches Problem der Diabetologie lösen

Die Angst vor schweren Hypoglykämien verhinderte bisher häufig eine bessere glykämische Einstellung.

Eine frühzeitige Alarmierung kann das Problem lösen



CGM mit aktuellen Glukosewerten

Schlussfolgerungen:

- *aktuelle Glukosewerte ermöglichen die unmittelbare Beeinflussung der Glykämie und die Kontrolle über erfolgte Maßnahmen*
- *Alarme können hypo- und hyperglykämische Ereignisse nicht nur anzeigen, sondern verhindern helfen (Voralarme bei schneller Glukoseveränderung in diese Richtung)*
- **ein grundlegende Widerspruch der Diabetestherapie zwischen guter glykämischer Einstellung (HbA_{1c}) und erhöhtem Risiko von Hypoglykämien ist lösbar**
- *der Wert für die Patienten besteht im unmittelbaren Einblick auf die aktuelle Glukoseregulation*
- *der Wert für den Therapeuten besteht im lückenlos dokumentierten Glukoseverlauf*

Potential und Möglichkeiten für das kontinuierliche Glukosemonitoring

- *Neubeurteilung der Glykämie?*
- *Therapieunterstützung?*
- *Neue Möglichkeiten in Bezug auf die Betreuung von Patienten (Telemedizin etc.)?*
- *Geschlossenes System?*

Continuous Glucose Monitoring

Roadmap for 21st century diabetes therapy

DAVID C. KLONOFF, MD, FACP

Continuous glucose monitoring provides maximal information about shifting blood glucose levels throughout the day and facilitates the making of optimal treatment decisions for the diabetic patient. This report discusses continuous glucose monitoring in terms of its purposes, technologies, target populations, accuracy, clinical indications, outcomes, and problems. In this context, the medical literature on continuous glucose monitoring available through the end of 2004 is reviewed.

PURPOSES — Continuous glucose monitoring provides information about the direction, magnitude, duration, frequency, and causes of fluctuations in blood glucose levels. Compared with conventional intensified glucose monitoring,

era, on the other hand, takes multiple, poorly focused frames; displays a sequential array of frames whose trend predicts the future; produces too much information for each frame to be studied carefully; and operates automatically after it is turned on. The two types of blood glucose monitors differ in much the same way: 1) an intermittent blood glucose monitor measures discrete glucose levels extremely accurately, whereas a continuous monitor provides multiple glucose levels of fair accuracy; 2) with an intermittent monitor, current blood glucose levels do not predict future glucose levels, but with a continuous monitor, trends in glucose levels do have this predictive capability; 3) with an intermittent monitor, it is easy to study every measured blood glucose value over most time periods, but with a

toring System Gold (CGMS Gold; Medtronic MiniMed, Northridge, CA) (1), the GlucoWatch G2 Biographer (GW2B; Cygnus, Redwood City, CA) (2), the Guardian Telemetered Glucose Monitoring System (Medtronic MiniMed) (3), the GlucoDay (A. Menarini Diagnostics, Florence, Italy) (4), and the Pendra (Pendragon Medical, Zurich, Switzerland) (5). A sixth monitor, whose premarket approval application has been submitted to the FDA, is the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbott Laboratories, Alameda, CA) (6).

The currently available CGMs measure blood glucose either with minimal invasiveness through continuous measurement of interstitial fluid (ISF) or with the noninvasive method of applying electromagnetic radiation through the skin to blood vessels in the body. The technologies for bringing a sensor into contact with ISF include inserting an indwelling sensor subcutaneously (into the abdomi-

Konsequenzen

Letters

device shown to be the meal-related glucose excursion as calculated by the postmeal glucose excursion minus the premeal CGMS value at the time of the meal and the peak value minus the premeal eight-point average excursion were two to three times higher than when measured by the seven-point testing. These findings are rising as it is unlikely that continuous glucose measurement would overestimate the meal peak. Moreover, CGMS cannot measure the meal glucose rise. These findings are based on

The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes

Response to Kilpatrick et al.

In an analysis of the datasets collected in the Diabetes Control and Complications Trial, Kilpatrick et al. (1) reported that mean blood glucose was predictive of microvascular complications in patients with type 1 diabetes, while glucose variability did not appear to be a factor in their development. We question their methodology and thereby also the con-

Letters

$P = 0.05$) was observed when SDs of seven-point glycemic profiles were substituted for MAGE values.

Even though the MAGE determination requires continuous glucose monitoring, we believe that this parameter should be the "gold standard" for assessing glucose fluctuations in all prospective interventional studies designed to estimate glucose variability. We therefore believe that additional studies are required to definitively determine the role of glycemic variability in the pathogenesis of the micro- and macrovascular complications of diabetes. Even though the technology of continuous measurements of glucose in interstitial fluid remains a subject of debate, the use of continuous glucose sensors might be useful for conducting such trials.

Obwohl die Bestimmung der MAGE (mittlere Amplitude der glykämischen Auslenkungen) das kontinuierliche Glukosemonitoring erfordert glauben wir, dass dieser Parameter der „Gold-Standard“ für die Bewertung der glykämischen Fluktuationen in allen prospektiven internationalen Studien sein sollte. Weiterhin glauben wir, dass zusätzliche Studien notwendig sind zur definitiven Bestimmung des Einflusses der glykämischen Variabilität auf die Pathogenese von mikro- und makrovaskulären Komplikationen des Diabetes.

an Diabetes Association.

tude of glycemic excursions (MAGE) described by Service et al. (2) are de-

Clinical Sciences Research Institute, University of Warwick, Coventry, U.K.; the ²Centre for Clinical Studies, Technical University of Dresden, Dresden.



Durch CGM lernen wir eine Menge. Vor allem aber sehen wir, dass viele Patienten eine unzureichende glykämische Einstellung aufweisen, die sich durch Aufdeckung der Mängel und eine angepasste Therapie verbessern lässt.



Vielen Dank!