

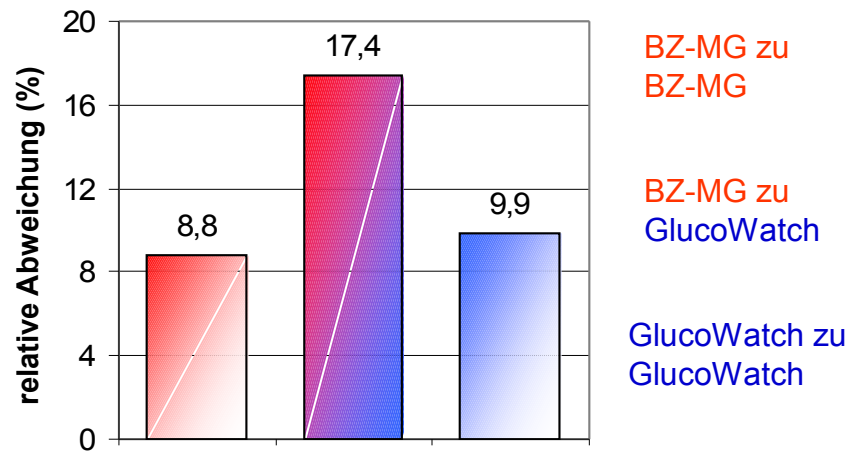
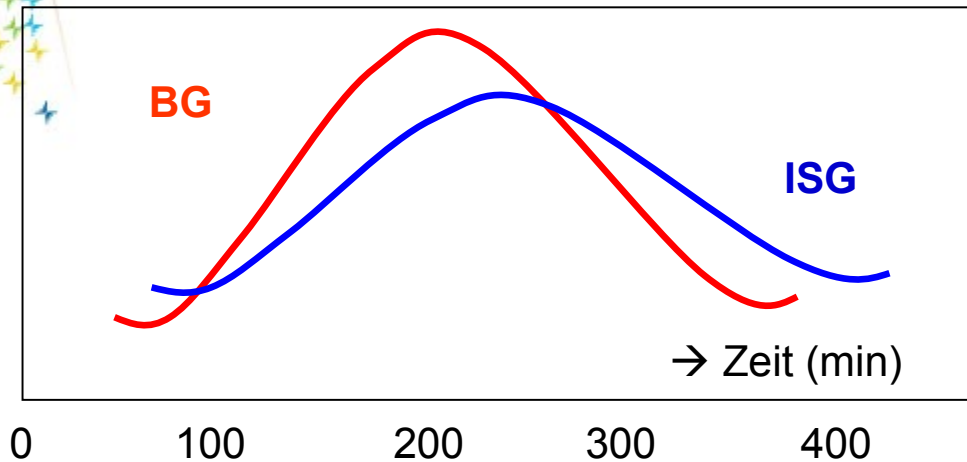


Zeitverschiebung zwischen intravasaler vs. interstitieller Glukose

Göttingen, 19. März 2011

Unterschiede zwischen Blut- und interstitieller Glukose

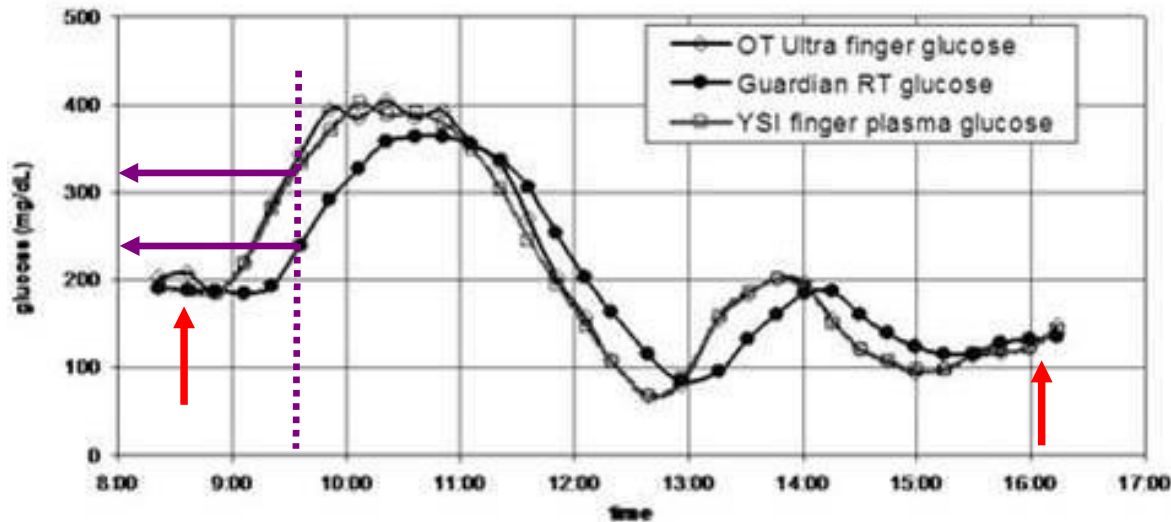
- Differenzen zwischen GlucoWatch und BZMG:



Unterschiede zwischen Blut- und interstitieller Glukose

Unterschiede zwischen Blut und Interstitium: der „timelag“ differiert bei Diabetespatienten zwischen 5 und 25 Minuten

Beispiel:



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

- Keine Unterschiede zwischen Blutzucker und Gewebszucker bei Glukosestabilität
- Physiologisch bedingte Unterschiede zwischen Blutzucker und Gewebszucker bei Glukoseanstieg/-abfall

*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



Kann man vom Gewebezucker auf den Blutzucker schließen?

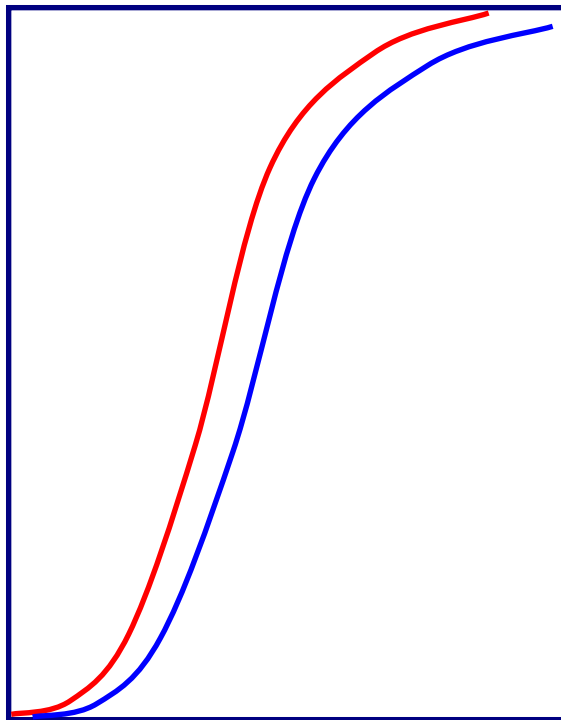
Lassen sich Blutglukose und interstitielle Glukose unter Alltagsbedingungen in Übereinstimmung bringen?

- Grundsätzlich **nur im Zustand der Glukosestabilität**
- Umrechnungen im Falle eines Glukoseanstiegs oder -Abfalls sind nur möglich bei Daten, gewonnen **unter idealisierten Bedingungen**
- "timelag" hängt ab vom **gesamten metabolischen Zustand**
 - vom Individuum
 - von der Geschwindigkeit der Glukoseresorption und damit von der Nahrungszusammensetzung
 - (Anstieg und Übergangszeit sind abhängig von der Konzentration, also vom Glukosegradienten)
 - von der Wirkung des gespritzten Insulins
- Der „timelag,“ ist auch bei stoffwechselgesunden Personen unterschiedlich!

Lassen sich Blutglukose und interstitielle Glukose unter Alltagsbedingungen in Übereinstimmung bringen?

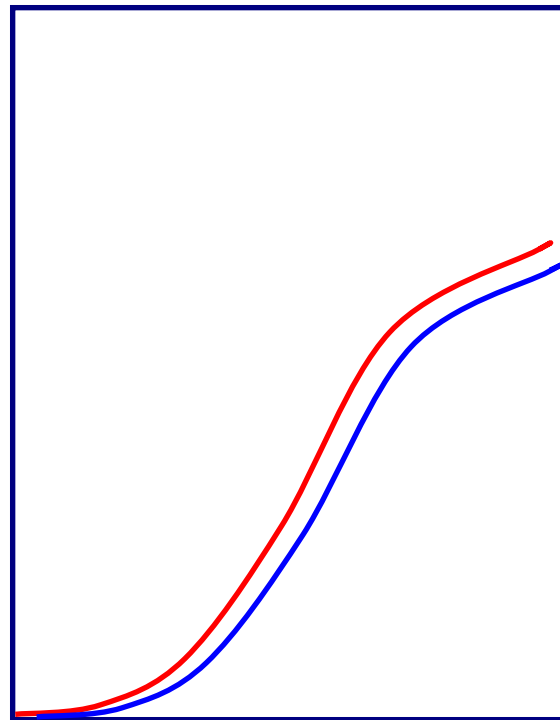
- Der „timelag,, hängt ab vom Glukosegradienten zwischen Blut und Interstitium

• großer Gradient:



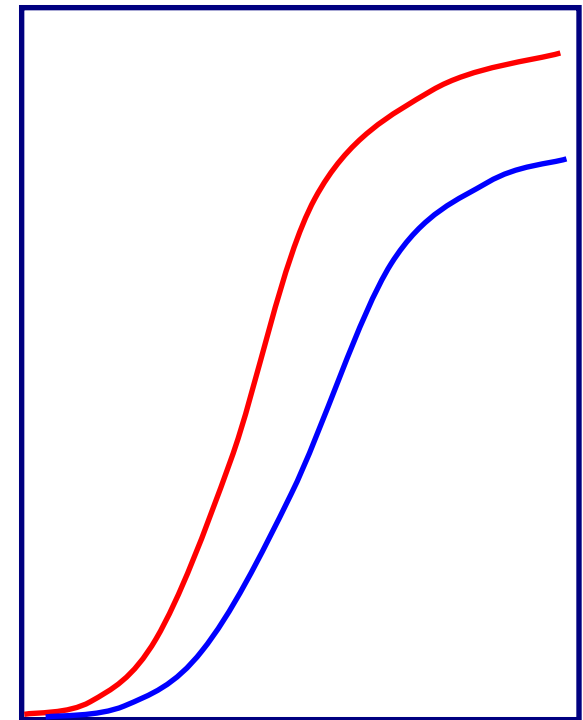
z.B. Weintrauben

• kleiner Gradient:



z.B. Pasta

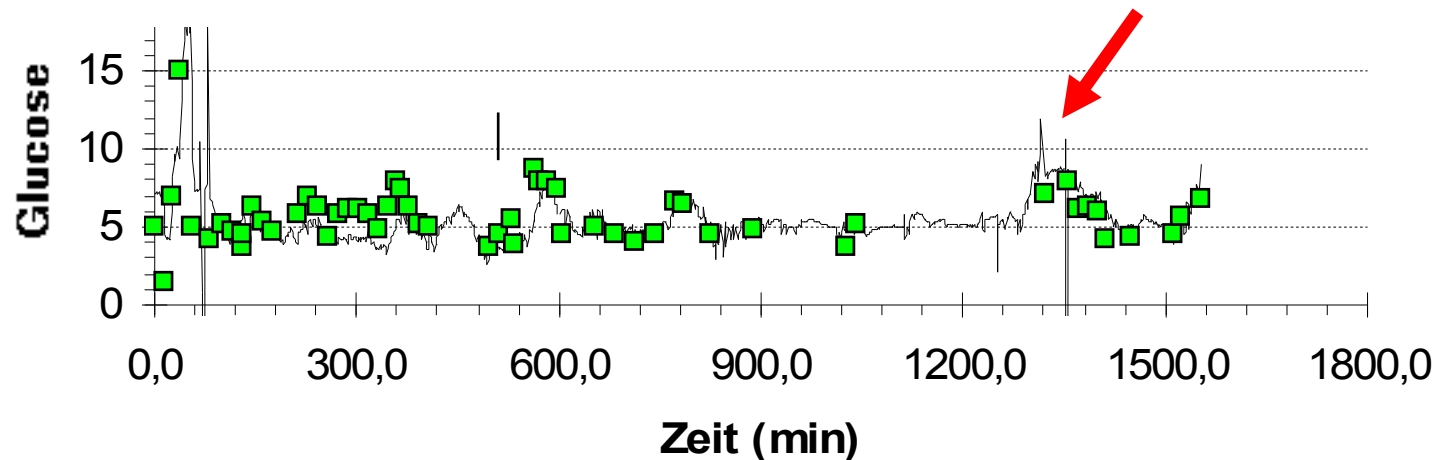
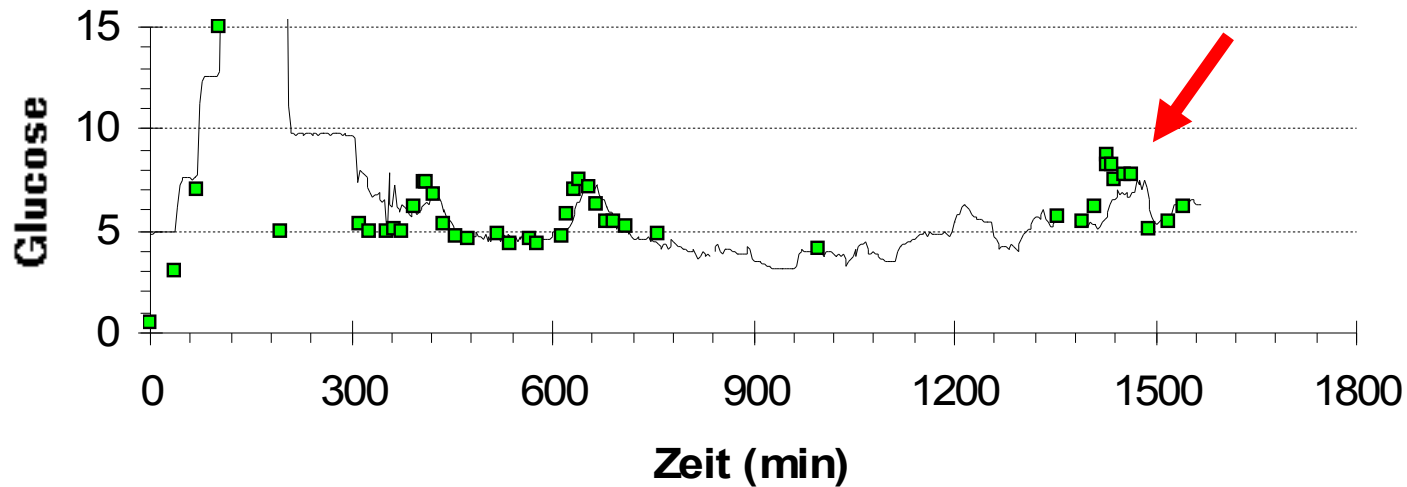
• „durchschn.“ Gradient:



typ. Mahlzeit

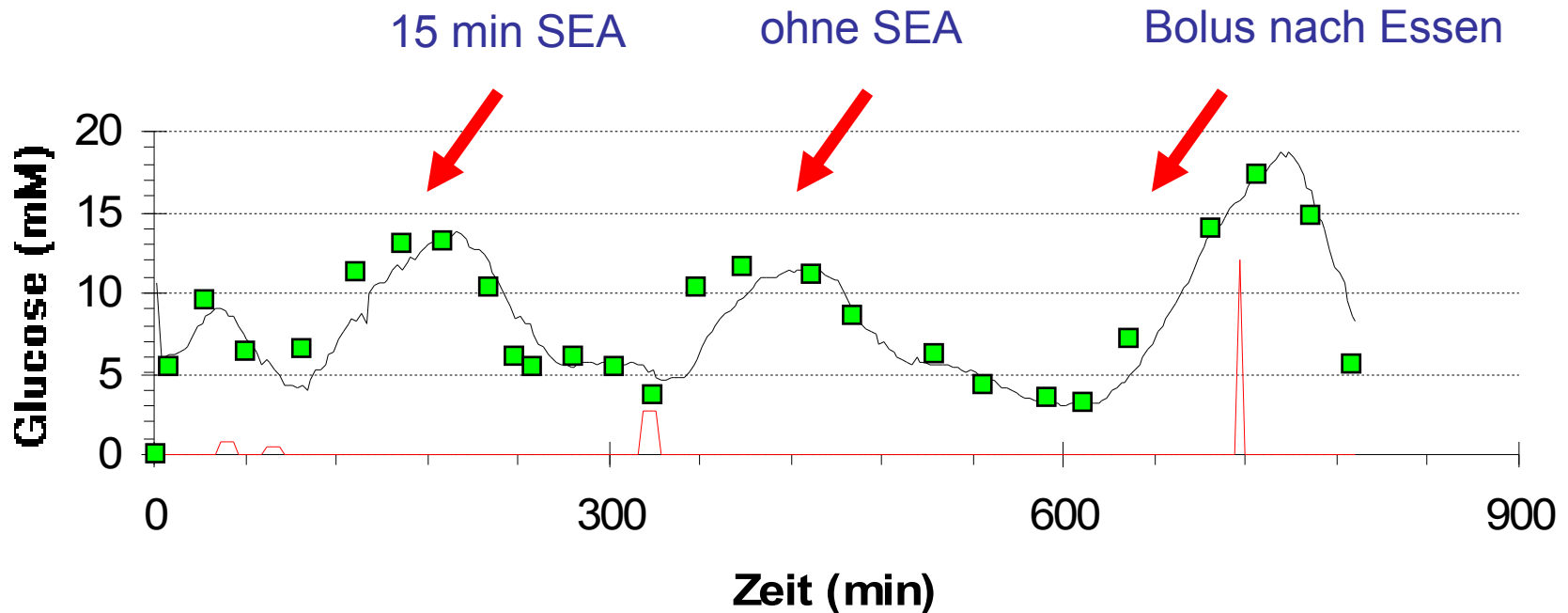
Korrelation von Plasmaglukosewerten und kontinuierlichen Glukosewerten

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



Lassen sich Blutglukose und interstitielle Glukose in Übereinstimmung bringen?

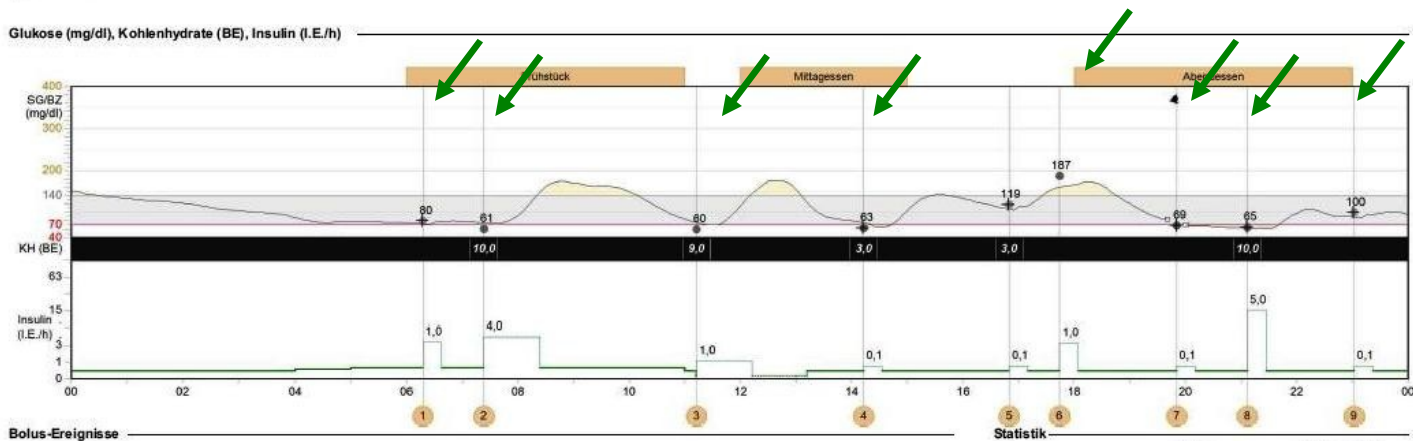
- Glykämische Kontrolle nach drei gleichen Mahlzeiten und unterschiedlichem Bolus-Eß-Abstand mit Lispro (Patient mit Typ-1-Diabetes und CSII):



→ der “timelag” lässt sich schlecht standardisieren!

Physiologische Unterschiede von Blutglukose und interstitieller Glukose bei körperlicher Aktivität / Sport

Tag 1, vor dem Radmarathon:
erwartete Übereinstimmung in beiden Kompartimenten



Bolus-Ereignisse

Bolus-Ereignis	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zeit	06:17	07:23	11:12	14:12	16:49	17:44	19:50	21:06	23:01
Bolustyp	Normal	Verlängert	Verlängert	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Normalbolus (I.E.)	1,0	--	--	0,1	0,1	1,0	0,1	5,0	0,1
+ verlängerter Bolus (I.E., h:mm)	--	4,0, 1:00	1,0, 1:00	--	--	--	--	--	--
Empfohlener Bolus (I.E.)	--	9,2	8,2	0,8	1,5	1,5	--	6,3	--
Abweichung (I.E.)	1,0	-5,2	-7,2	-0,7	-1,4	-0,5	0,1	-1,3	0,1
KH (BE)	--	10,0	9,0	3,0	3,0	--	--	10,0	--
KH-Faktor-Einstell. (I.E./BE)	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7
Mahlzeitenbolus (I.E.)	--	10,0	9,0	1,5	1,5	--	--	7,0	--
BZ (mg/dl)	80	61	60	63	119	187	69	65	100
Ziel-BZ-Einstellung (mg/dl)	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120
Korrekturfaktor-Einstellung (mg/dl/I.E.)	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Korrekturbolus (I.E.)	-0,3	-0,8	-0,8	-0,7	--	1,6	-0,6	-0,7	--
Aktives Insulin (I.E.)	--	0,8	0,5	0,3	0,1	0,1	0,4	0,2	2,5

Statistik

	29.08	01.08 - 07.09
Mittelwert BZ (mg/dl)	89	120 ± 54
BZ-Messwerte	9	318 8,4/Tag
Messw. über Zielbereich	1	102 2,6/Tag
Messw. unter Zielbereich	5	55 1,5/Tag
Mittelwert SG (mg/dl)	109 ± 33	124 ± 39
Ø-Wert AUC > 140 (mg/dl)	4,0 01:24h	9,8 20:2Th
Ø-Wert AUC < 70 (mg/dl)	0,4 01:24h	0,3 20:2Th
Tages-Gesamtinsulin (I.E.)	22,7	23,6 ± 7,0
Tages-Basalininsulin (I.E.)	10,3	45% 9,4 40%
Tages-Bolusinsul. (I.E.)	12,4	55% 14,2 60%
Boli gesamt	9	373 9,8/Tag
Manuelle Boli	--	--
BolusExpert-Ereignisse	9	373 9,8/Tag
mit Mahlzeitenbolus	5	223 5,9/Tag
mit Korrekturbolus	7	229 6,0/Tag
Bolusvorschlag geändert	9	365 9,6/Tag
Tages-KH (BE)	35,0	33,5 ± 6,7
Bolusinsulin/KH (I.E./BE)	0,4	0,4
Rücklaufvorgänge	--	3
Füllvorgänge	--	3 41,9I.E.

Physiologische Unterschiede von Blutglukose und interstitieller Glukose bei körperlicher Aktivität / Sport

Tag 2, während des Radmarathons:
keine Übereinstimmung in beiden Kompartimenten

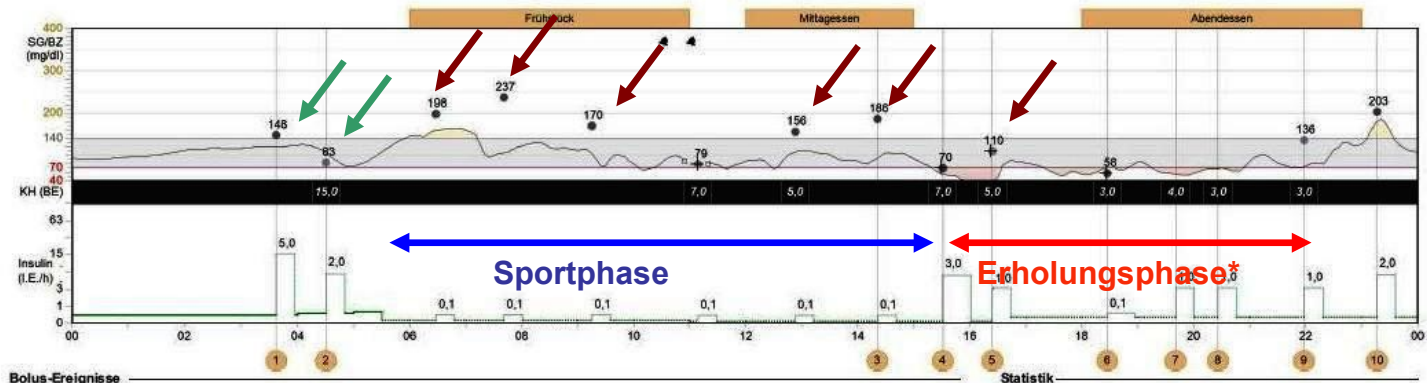


"Tägliche Übersicht" (30 von 38)
Samstag 30.08.2008

Patient W T; Tag 2, während der Radwanderung

Generiert: 07.09.2008 22:06:31 Seite 43 von 51
Datenquellen: MiniMed Paradigm 722 (451978)

Glukose (mg/dl), Kohlenhydrate (BE), Insulin (I.E./h)



Bolus-Ereignisse

Bolus-Ereignis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zeit	03:36	04:30	14:21	15:31	16:24	18:27	19:40	20:25	21:58	23:16
Bolustyp	Normal	Normal	Normal	Verlängert	Normal	Verlängert	Normal	Normal	Normal	Normal
Normalbolus (I.E.)	5,0	2,0	0,1	--	1,0	--	1,0	1,0	1,0	2,0
+ verlängerter Bolus (I.E., h:mm)	--	--	--	3,0, 0:30	--	0,1, 0:30	--	--	--	--
Empfohlener Bolus (I.E.)	0,7	14,8	1,5	3,0	2,5	1,3	2,8	2,1	2,1	1,0
Abweichung (I.E.)	4,3	-12,8	-1,4	--	-1,5	-1,2	-1,8	-1,1	-1,1	1,0
KH (BE)	--	15,0	--	7,0	5,0	3,0	4,0	3,0	3,0	--
KH-Faktor-Einstell. (I.E./BE)	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Mahlzeitenbolus (I.E.)	--	15,0	--	3,5	2,5	2,1	2,8	2,1	2,1	--
BZ (mg/dl)	148	83	186	70	110	58	--	--	136	203
Ziel-BZ-Einstellung (mg/dl)	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120
Korrekturfaktor-Einstellung (mg/dI.I.E.)	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Korrekturbolus (I.E.)	0,7	-0,2	1,6	-0,5	--	-0,8	--	--	0,4	2,0
Aktives Insulin (I.E.)	--	4,3	0,1	0,1	2,8	1,1	--	--	1,0	1,0

*Hinweis: Über 10 Boli wurden abgegeben. Die 10 größten Boli werden angezeigt.

Statistik

	30.08	01.08 - 07.09
Mittelwert BZ (mg/dl)	141	120 ± 54
BZ-Messwerte	13	318 8,4/Tag
Messw. über Zielbereich	7	102 2,8/Tag
Messw. unter Zielbereich	1	55 1,5/Tag
Mittelwert SG (mg/dl)	96 ± 29	124 ± 39
Ø-Wert AUC > 140 (mg/dl)	1,4	0t 24h 9,8 20:21h
Ø-Wert AUC < 70 (mg/dl)	2,3	0t 24h 0,3 20:21h
Tages-Gesamtinsulin (I.E.)	21,8	23,6 ± 7,0
Tages-Basalininsulin (I.E.)	5,1	23% 9,4 40%
Tages-Bolusinsul. (I.E.)	16,7	77% 14,2 60%
Boli gesamt	15	373 9,8/Tag
Manuelle Boli	--	-- --
Bolus-Expert-Ereignisse	15	373 9,8/Tag
mit Mahlzeitenbolus	9	223 5,9/Tag
mit Korrekturbolus	12	229 6,0/Tag
Bolusvorschlag geändert	14	365 9,6/Tag
Tages-KH (BE)	52,0	33,5 ± 6,7
Bolusinsulin/KH (I.E./BE)	0,3	0,4
Rücklaufvorgänge	--	3
Füllvorgänge	--	3 41,9 I.E.

* Muskelauffülleffekt und inapparente Hypoglykämien

Physiologische Unterschiede von Blutglukose und interstitieller Glukose bei körperlicher Aktivität / Sport

Tag 3, nach dem Radmarathon: wieder die erwartete Übereinstimmung in beiden Kompartimenten



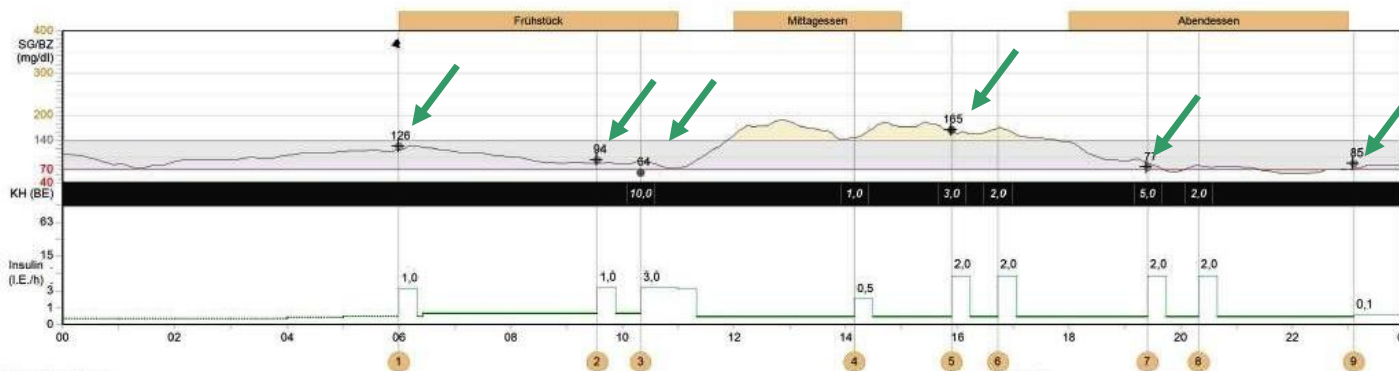
Medtronic

"Tägliche Übersicht" (31 von 38)
Sonntag 31.08.2008

Patient W T; Tag 3:
nach der Radwanderung

Generiert: 07.09.2008 22:06:31 Seite 44 von 51
Datenquellen: MiniMed Paradigm 722 (451978)

Glukose (mg/dl), Kohlenhydrate (BE), Insulin (I.E./h)



Bolus-Ereignisse

Statistik

Bolus-Ereignis	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Zeit	05:59	09:32	10:19	14:09	15:53	16:43	19:24	20:19	23:05
Bolustyp	Normal	Normal	Verlängert	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Verlängert
Normalbolus (I.E.)	1,0	1,0	--	0,5	2,0	2,0	2,0	2,0	--
+ verlängerter Bolus (I.E., h:mm)	--	--	3,0; 1:00	--	--	--	--	--	0,1; 1:00
Empfohlener Bolus (I.E.)	0,1	--	9,3	0,5	2,3	1,0	3,1	1,4	--
Abweichung (I.E.)	0,9	1,0	-6,3	--	-0,3	1,0	-1,1	0,6	0,1
KH (BE)	--	--	10,0	1,0	3,0	2,0	5,0	2,0	--
KH-Faktor-Einstell. (I.E./BE)	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7	0,7
Mahlzeitenbolus (I.E.)	--	--	10,0	0,5	1,5	1,0	3,5	1,4	--
BZ (mg/dl)	126	94	64	--	165	--	77	--	85
Ziel-BZ-Einstellung (mg/dl)	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120	90 - 120
Korrekturfaktor-Einstellung (mg/dl/I.E.)	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Korrekturbolus (I.E.)	0,1	--	-0,7	--	1,1	--	-0,4	--	-0,2
Aktives Insulin (I.E.)	--	0,1	0,9	--	0,3	--	0,7	--	0,6

	31.08	01.08 - 07.09
Mittelwert BZ (mg/dl)	102	120 ± 54
BZ-Messwerte	6	318 8,4/Tag
Messw. über Zielbereich	1	102 2,6/Tag
Messw. unter Zielbereich	1	55 1,5/Tag
Mittelwert SG (mg/dl)	111 ± 35	124 ± 39
Ø-Wert AUC > 140 (mg/dl)	6,1 11 0h	9,8 20 21h
Ø-Wert AUC < 70 (mg/dl)	0,3 11 0h	0,3 20 21h
Tages-Gesamtinsulin (I.E.)	23,5	23,6 ± 7,0
Tages-Basalininsulin (I.E.)	9,9 42%	9,4 40%
Tages-Bolusinsul. (I.E.)	13,6 58%	14,2 60%
Boli gesamt	9	373 9,8/Tag
Manuelle Boli	--	--
Bolus-Expert-Ereignisse	9	373 9,8/Tag
mit Mahlzeitenbolus	6	223 5,9/Tag
mit Korrekturbolus	5	229 6,0/Tag
Bolusvorschlag geändert	8	365 9,6/Tag
Tages-KH (BE)	23,0	33,5 ± 6,7
Bolusinsulin/KH (I.E./BE)	0,6	0,4
Rücklaufvorgänge	--	3
Füllvorgänge	--	3 41,9 I.E.

Lassen sich Blutglukose und interstitielle Glukose unter Alltagsbedingungen in Übereinstimmung bringen?

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 11, Number 3, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/dia.2008.0044

- unter Alltagsbedingungen:
 - nein,
- unter idealisierten Bedingungen - ja.

Graphical and Numerical Evaluation of Continuous Glucose Sensing Time Lag

Boris P. Kovatchev, Ph.D.,¹ Devin Shields, B.S.,² and Marc Breton, Ph.D.¹

Abstract

Aim: This study introduces a new method for graphical and numerical evaluation of time lags typically associated with subcutaneous glucose sensing, based on Poincaré-type plot and a maximum statistical agreement criterion.

Methods: The proposed method is illustrated by retrospective analysis of 56 continuous glucose monitor (CGM) time series collected by the FreeStyle Navigator™ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) from 28 patients with type 1 diabetes mellitus, each wearing simultaneously two sensors (on arm and abdomen) and parallel reference blood glucose (BG) collected with a reference YSI (Yellow Springs, OH) analyzer every 15 min. The average duration of a time series was 111 h; there were approximately 10,000 sensor-reference data pairs.

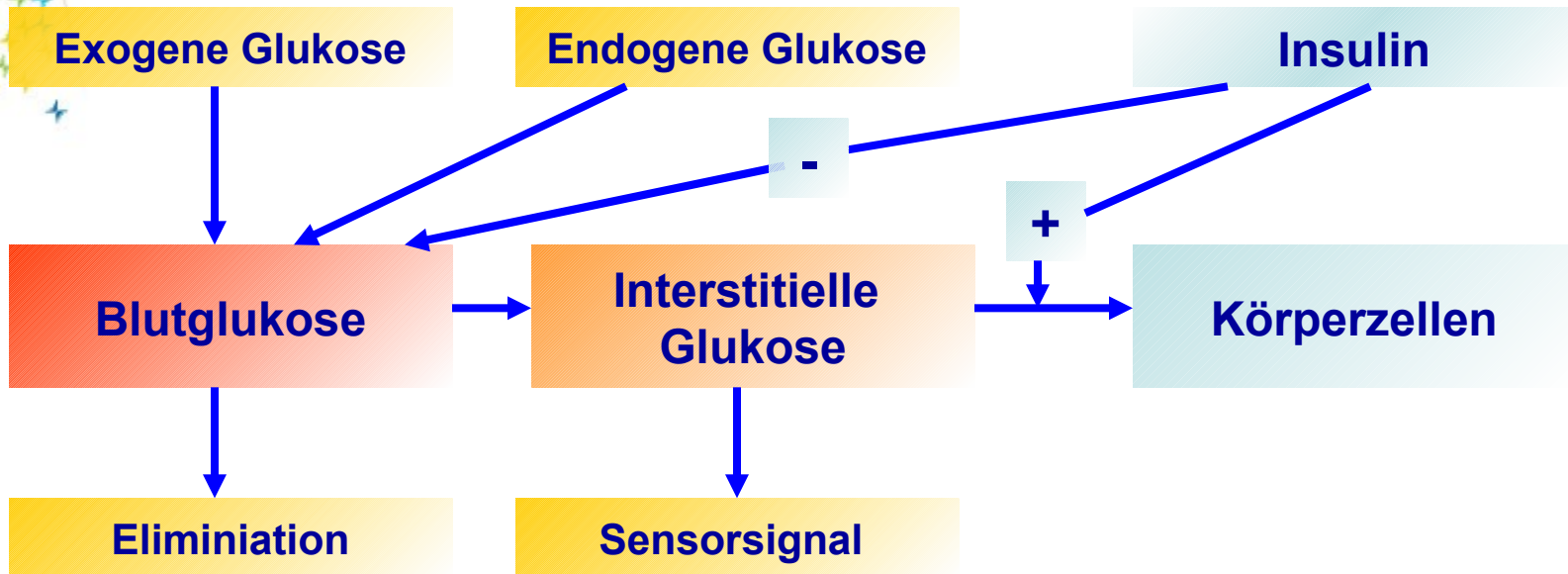
Results: When sliding in time CGM readings versus BG, the point of minimal spread of a Poincaré-type plot marks visually the time of CGM delay. The same point is numerically estimated by minimizing the distance between BG and CGM readings. The average observed time lag between reference BG and CGM was 12.5 min. Stratified by BG rate of change, the time lag was longer (16.8 min) when BG was falling, compared to steady or rising BG (11.7 min and 9.9 min, respectively) ($P < 0.005$). The time lags at the two sensor locations were not significantly different: 12.4 min on the arm, 12.6 min on the abdomen.

- 28 Patienten mit Typ-1-Diabetes
- simultanes Tragen von 2 FS Geräten (Arm und Abdomen) in der Klinik (Bedingungen nicht weiter definiert)

Data and procedure

This study utilizes data from an accuracy study of the FreeStyle Navigator™ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA). The data were collected under controlled hospital conditions from 28 study participants with type 1 diabetes. Each sub-

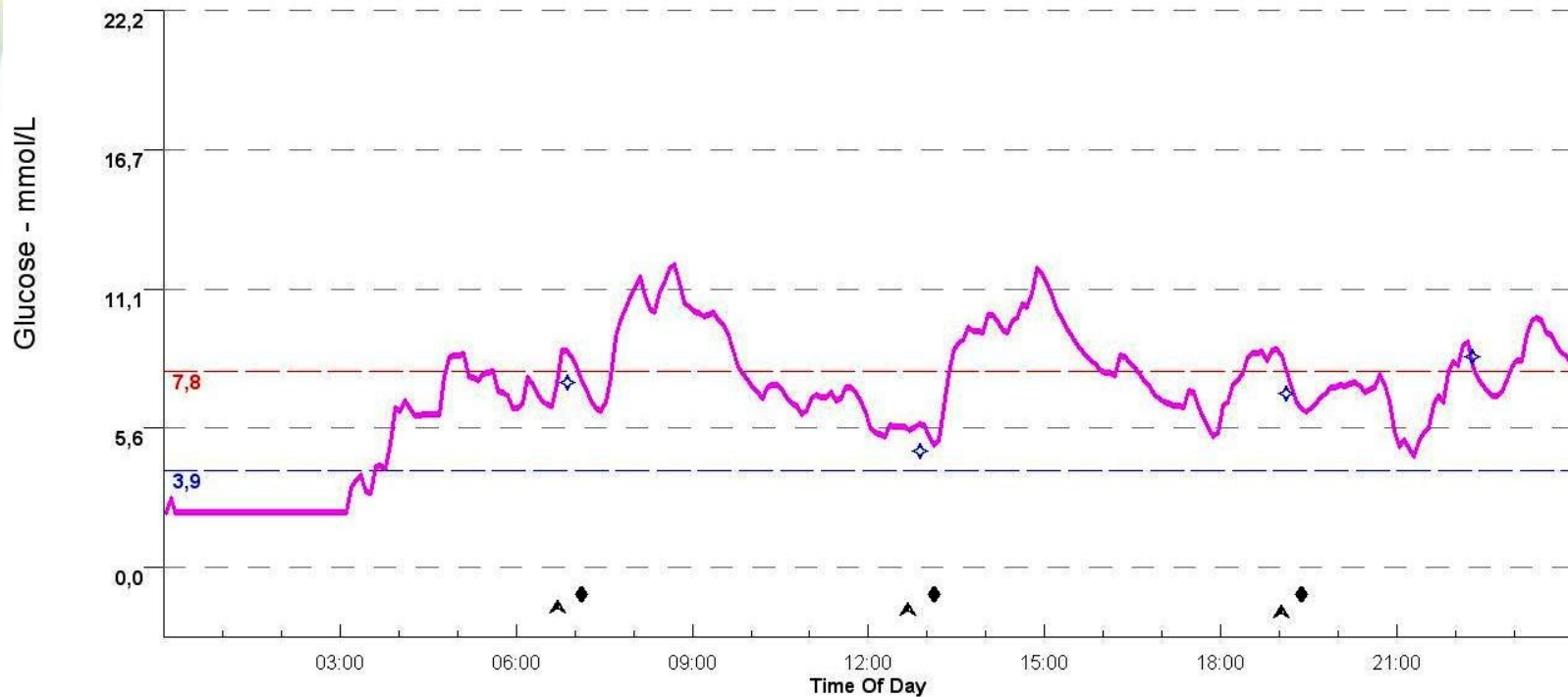
Zusammenfassung: physiologische Differenzen zwischen interstitieller- und Blutglukose



- Physiologische Differenzen treten immer auf, wenn der Sensor im Interstitium liegt.
- Wie viel Glukose utilized auf dem Weg bis zum Sensor?

Welches Kompartiment ist wesentlich?

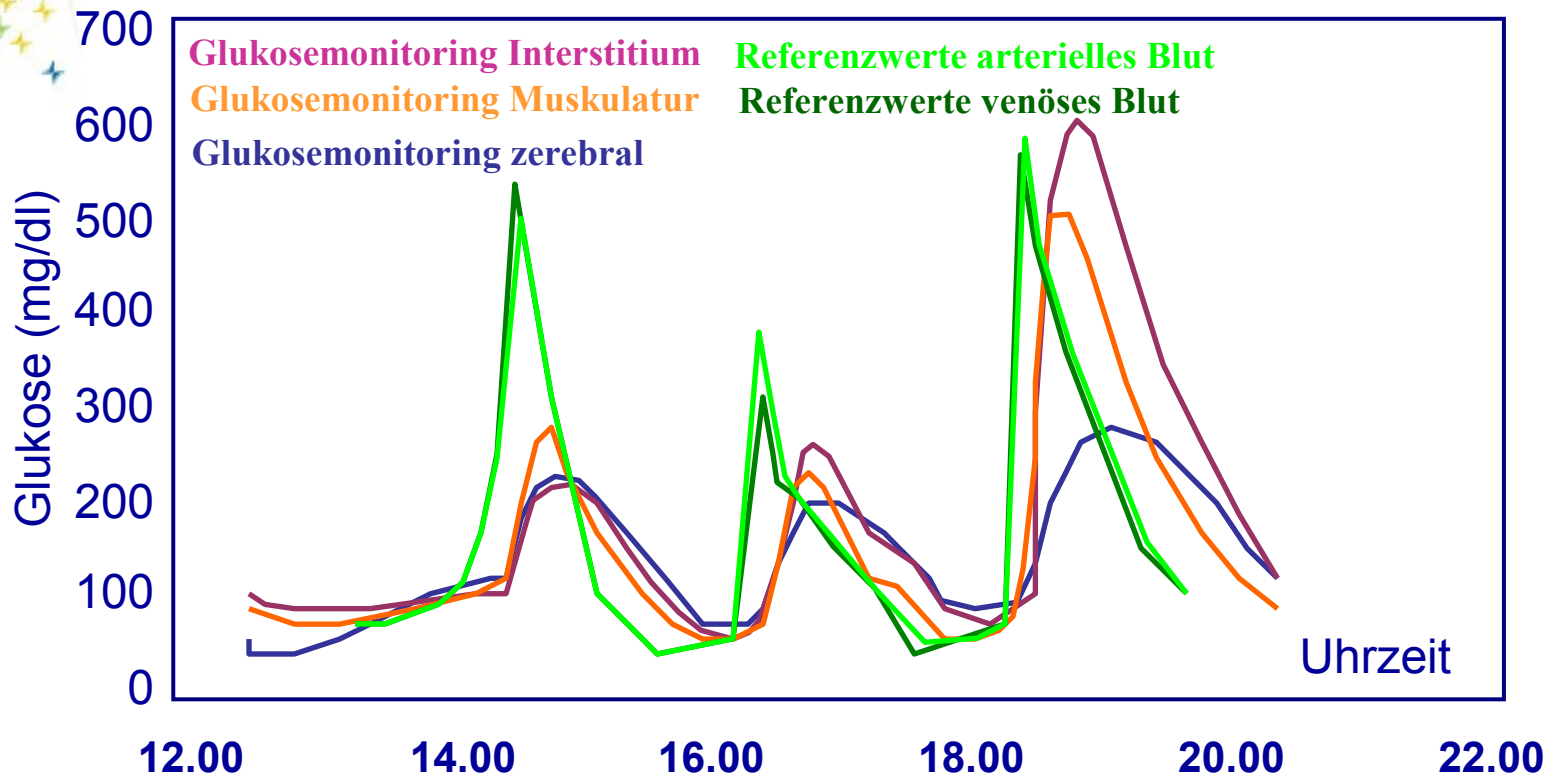
- Unabhängig vom Kompartiment stimmen die Glukosewerte relativ zueinander:



- Das sich ergebende „Bild“ ist wenig abhängig vom Kompartiment und bietet eine umfassendere Aussage als der Einzelmesswert
- Besondere Beachtung gilt der Hypoglykämie

Korrelation von Glukoseauslenkungen in Interstitium, Muskulatur und Hirn

- Glukosekurven in den unterschiedlichen Kompartimenten:



„Time lags“ zwischen Blutglukose und:

- interstitieller Glukose: $18,0 \pm 0,8$ min
- muskulärer Glukose: $18,8 \pm 0,9$ min
- zerebraler Glukose: $20,3 \pm 1,2$ min

Korrelation von Glukoseauslenkungen in Interstitium, Muskulatur und Hirn

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN INTERSTITIAL Subcutaneous Adipose Tissue and Skeletal Muscle Reflects Excursions in Cerebral Cortex

Jannik Kruse Nielsen, Christian Born Djurhuus, Claus Højbjerg Gravholt, Andreas Christiansen Carus, Jacob Granild-Jensen, Hans Ørskov, and Jens Sandahl Christiansen

Continuous glucose monitoring (CGM) is being explored using several types of glucose sensors. Some are designed for subcutaneous adipose tissue. It is important to determine to which extent these glucose fluctuations in different tissues reflect changes taking place in the central nervous system, where glucose sensing is thought to occur. We studied the ability of subcutaneous adipose interstitial fluid measurements to parallel glucose propagations in blood, muscle, and central nervous system (CNS) during hyper- and hypoglycemia. A subcutaneous CGM system was applied in the CNS, subcutaneous adipose tissue, and skeletal muscle of nine Vietnamese potbellied pigs, and data were compared with frequent sampling in blood. Alterations in glucose levels were induced with intravenous glucose and insulin. During hyperglycemia, no difference was detected in delay between blood and interstitial glucose levels in subcutaneous adipose tissue (18.0 ± 0.8 min), muscle (18.0 ± 0.9 min), and CNS (20.3 ± 1.2 min), respectively. During hypoglycemia, we found no time difference between interstitial parameters in the three tissues. However, the amplitude of glucose changes varied considerably, with a smaller magnitude of glucose change taking place in the brain. The timing of glucose excursions in subcutaneous adipose tissue and muscle reflect excursions in CNS. The reduced magnitude of glucose excursions in the brain suggests that different mechanisms of glucose transport are operative in CNS compared with subcutaneous adipose tissue and muscle. *Diabetes* 54:1635–1639, 2005

During the last decade, technologies have emerged that enable continuous measurements of glucose. Many of these devices take measurements from a compartment different from blood, usually in the subcutaneous adipose tissue. However, physiological glucose sensing is known to occur at the level of the β -cell, in the hepatoportal vein (1) and in the brain, perhaps particularly in the hypothalamus (2). The question of comparability between blood, central nervous system (CNS), and subcutaneous adipose tissue is particularly important during dynamic glucose fluctuations.

Knowledge concerning glucose measurements in subcutaneous adipose tissue has hitherto concentrated on physiological delays in glucose propagations between this tissue and the blood compartment. An induced glucose variation, e.g., an intravenous glucose bolus, occurs at a later point in the interstitial fluid (delay), and furthermore the shape of the fluctuation changes in the tissue because of compartmental dilution, tissue vascularization, and local glucose consumption. Various groups have assessed this delay and expressed it by measuring the time until a detectable change in glucose occurred (detection limit) or the point at which 90, 95, or 100% of the amplitude change had occurred (referred to as T90, T95, or T100).

Rebrin et al. (3) addressed this issue in dogs and found a delay to detection limit to be ~ 5 min. The study used a



Vielen Dank!