

PD Dr. med. Udo Meinhardt
Dr. med. Annik Hauri-Hohl
Dr. med. Stefanie Wildi
Dr. med. Silvia Schmid
Adlerstrasse 1, 8600 Dübendorf



Time in range: Etwas für cowgirls-boys?

Type 1 Day 25.06.2022 Olten
Stefanie Wildi



Neue Beurteilungsmöglichkeiten der Diabeteseinstellung



Dmitrii_Guzhanin - iStockphoto

Ablauf

- HbA1c
- Time in Range = Zeit im Zielbereich





A patient with an
HbA1c OF 9%
might have a better mean
blood glucose level than
a patient with an

HbA1c OF 7%



Mögliche Messwerte : Blutzucker (Monitoring) HbA1c

1974



Reflomat (Boehringer Mannheim), analoges BZ-Messgerät von 1974. 1,1 kg schwer.

Digitales BZ-Messgerät Reflolux (Boehringer Mannheim), 1983, ca. 270 g schwer.

1983



HbA1c



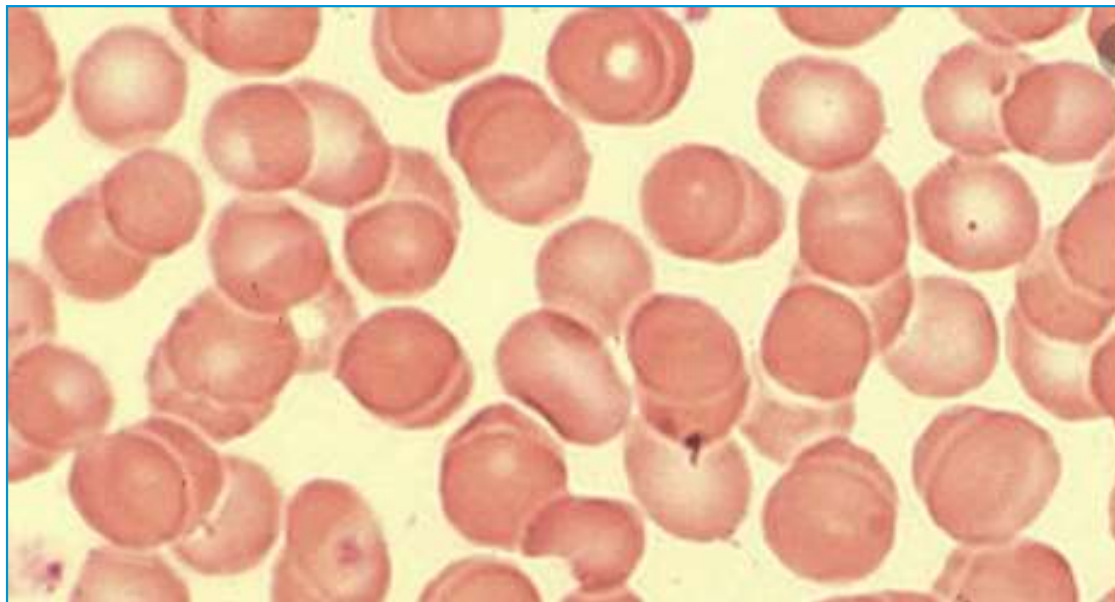
Seit 70er Jahren





HbA1c

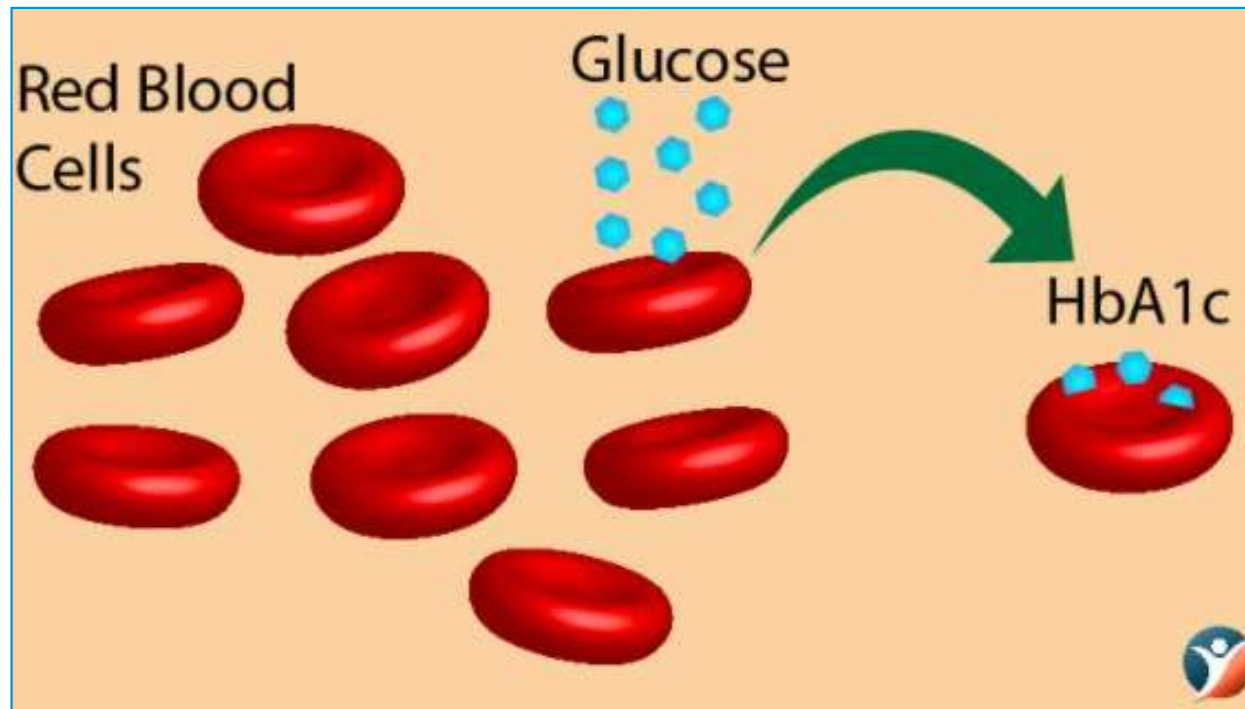
- Hb“ steht für Hämoglobin = roter Blutfarbstoff.
- Transportiert Sauerstoff.



HbA1c

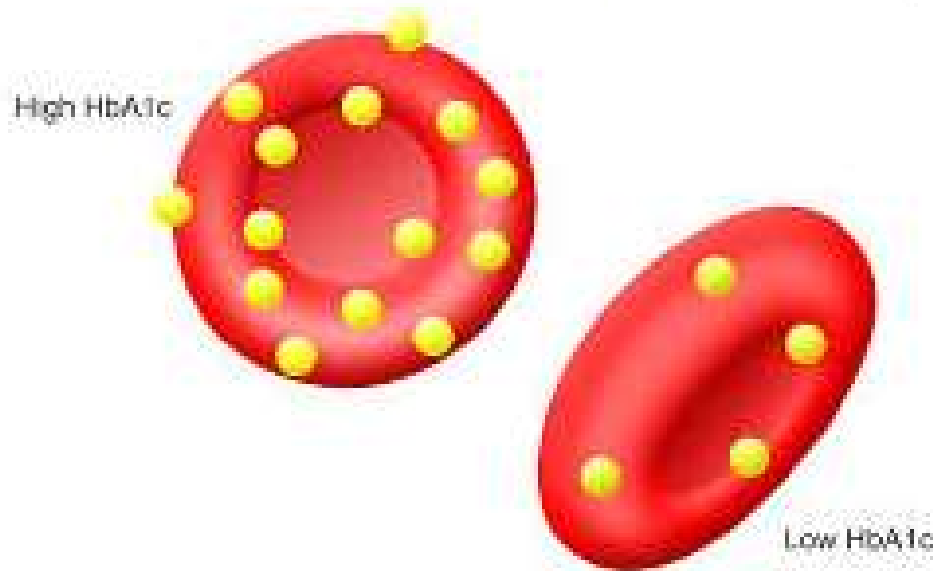
Zucker = Glucose bindet sich an Hämoglobin

Bindung ist abhängig von Blutzucker



HbA1c

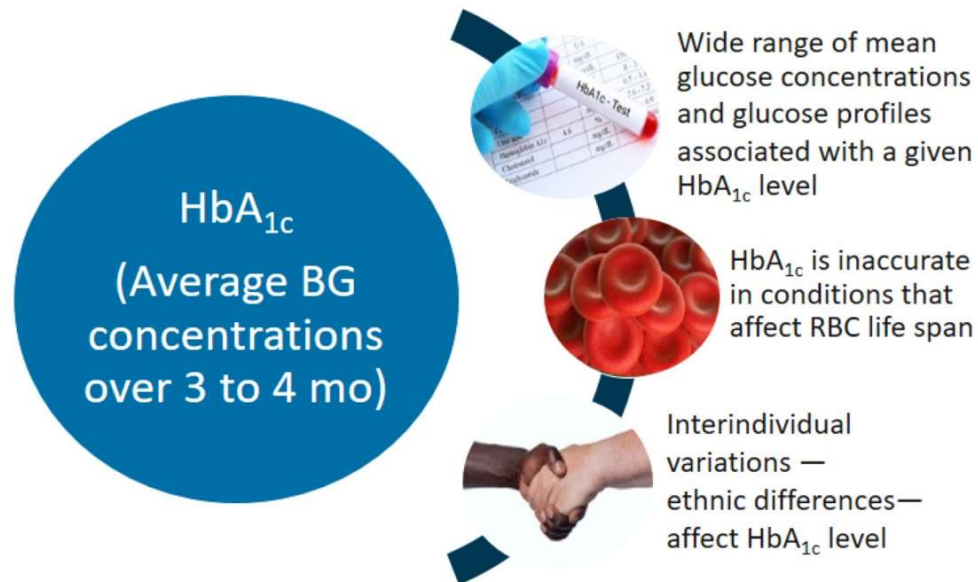
hohes HbA1c



tiefes HbA1c

HbA_{1c} - Limitationen

Limitations of HbA_{1c}



Beck RW, et al. *Diabetes Care*. 2017;40:994-999.



HbA1c - Limitationen

- Häufige Hypoglykämien -> gutes HbA1c-Wert
- Erkennt keine Hypoglykämie oder Hyperglykämie im täglichen Diabetesmanagement
- Lebensdauer der roten Blutkörperchen beeinflusst das HbA1c
- Blutzuckerschwankungen werden nicht berücksichtigt
- Individuelle resp. ethnische Unterschiede beim HbA1c
- Liefert nur einen Durchschnitt der Glukosespiegel über die letzten 2–3 Monate.
- Unzuverlässiger Parameter bei Patienten mit bestimmten Grundkrankheiten sowie während der Schwangerschaft
- Spiegelt schnelle Änderungen in der täglichen Blutzuckerkontrolle nicht wieder
- Liefert keine Informationen darüber, wie das Behandlungsschema anzupassen ist, wenn die HbA_{1c}-Spiegel erhöht sind.

Glukosemanagement - Indikator – GMI = früher geschätztes/errechnetes HbA1c

- GMI – HbA1c, der zu erwarten ist, aufgrund des ermittelten «mittleren Blutzuckerwertes»
- «Mittlere Blutzuckerwert stammt von einer kontinuierlichen Glukose Messung - CGM von mindestens 14 Tagen
- GMI kann gleich, höher oder tiefer als der im Blut gemessene HbA1c sein

Glukosemanagement - Indikator – GMI

Unterschiede zwischen GMI und im Blut gemessenen HbA1c:

- Unterschiede in der Lebensdauer von roten Blutkörperchen
- Unterschiede, wie der Zucker sich an das Hämoglobin bindet
- Kürzliche, kurzzeitige Schwankung der Blutzuckerkontrolle

Glukosemanagement - Indikator – GMI

Mittlerer Blutzucker
mmol/l

Table 1—GMI calculated for various CGM-derived mean glucose concentrations

CGM-derived mean glucose (mg/dL)	GMI (%)*
100	5.7
125	6.3
150	6.9
175	7.5
200	8.1
225	8.7
250	9.3
275	9.9
300	10.5
350	11.7

6.9 mmol/l

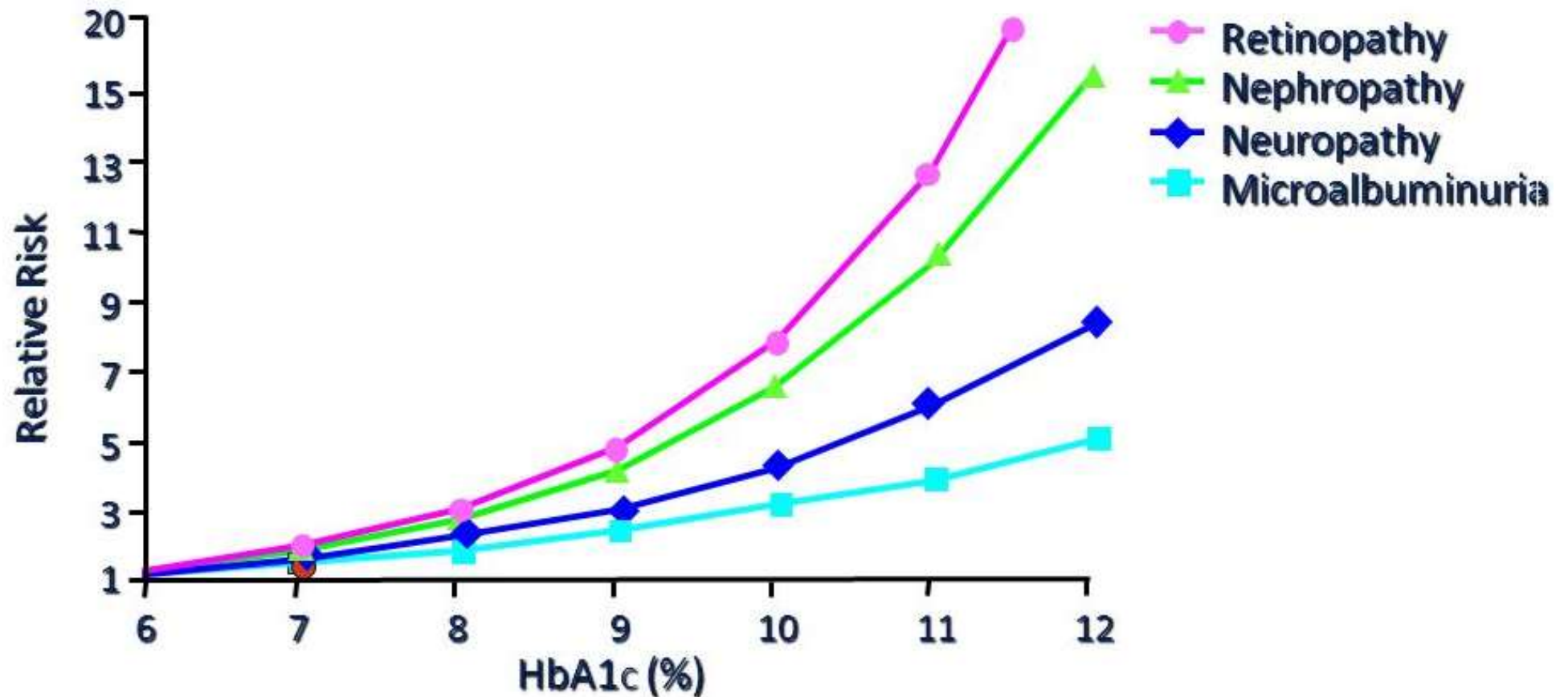
11.1 mmol/l

13.9mmol/l

16.7mmol/l



Mikrovaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit des HbA1c-Wertes

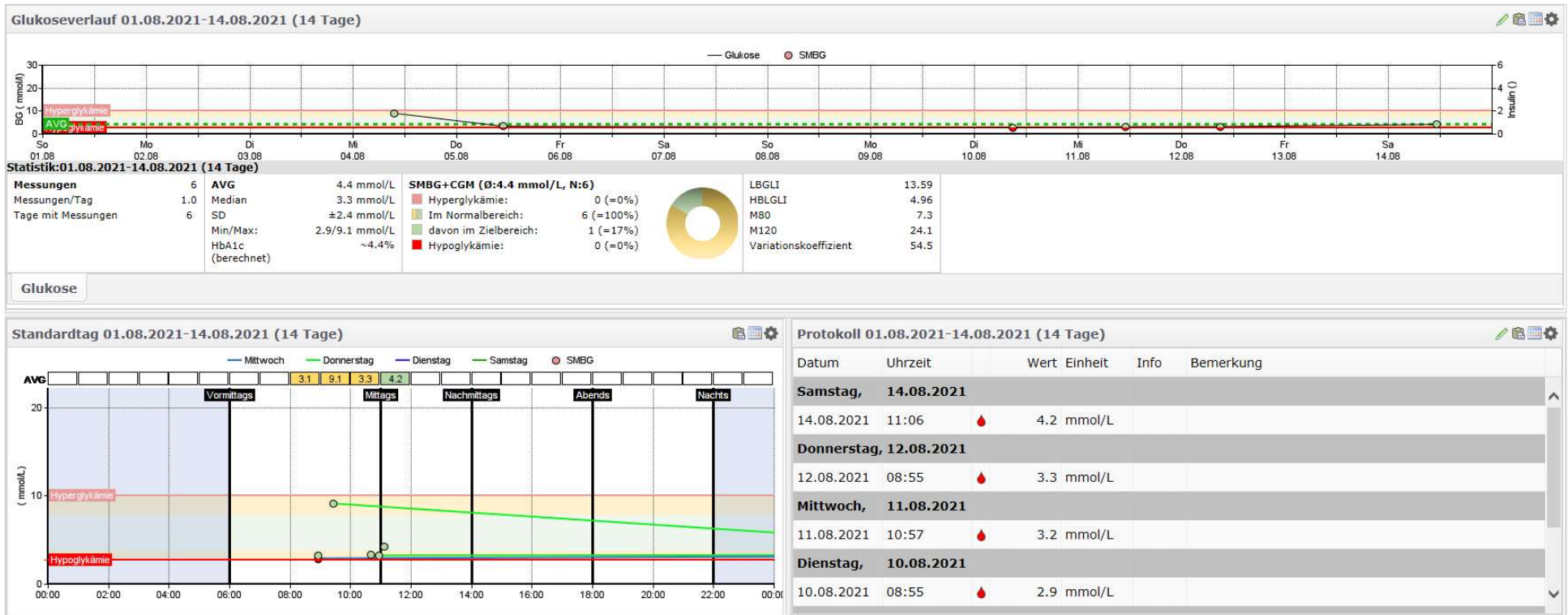


DCCT, Diabetes Control and Complications Trial.

1. Adapted from Skyler JS. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996;25:243-254.
2. DCCT. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.
3. DCCT. *Diabetes.* 1995;44:968-983.

DCCT, NEJM 1993

Zu wenig Blutzuckermessungen HbA1c 10.6% entspricht nicht den Blutzuckerwerten

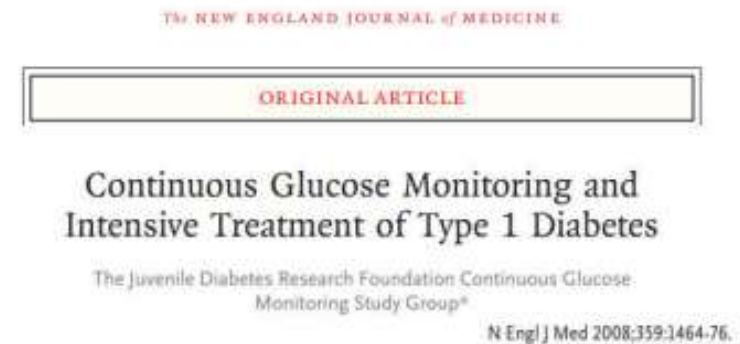




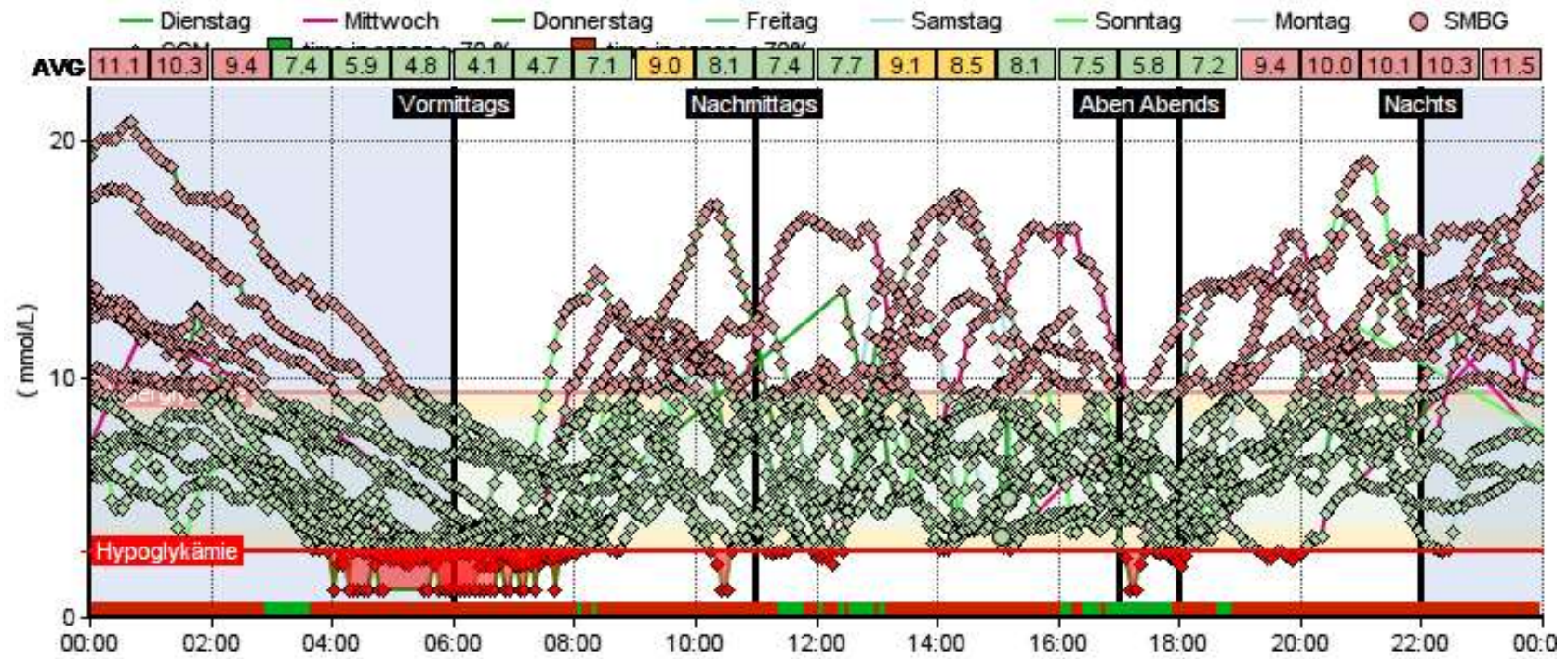
Kontinuierliche subkutane Glucosemessung (CGM) 2008



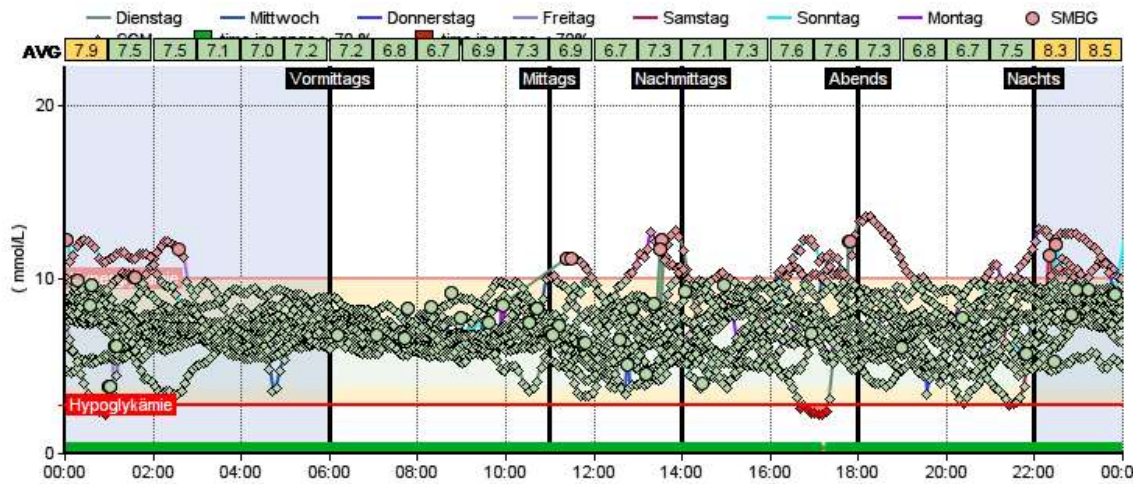
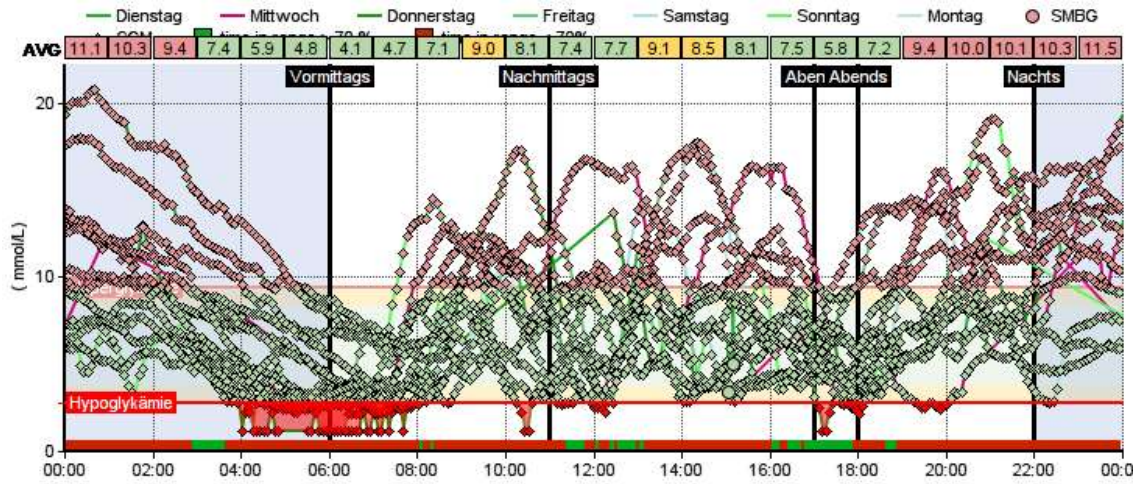
- Kaum mehr blutige Messungen notwendig
- Möglichkeiten von Alarmen (hoch, niedrig)
- Tendenzen des Blutzuckers angezeigt
- Blutzuckerschwankungen aufzeichnen
- Eltern oder Ärzte können BZ-Werte einsehen



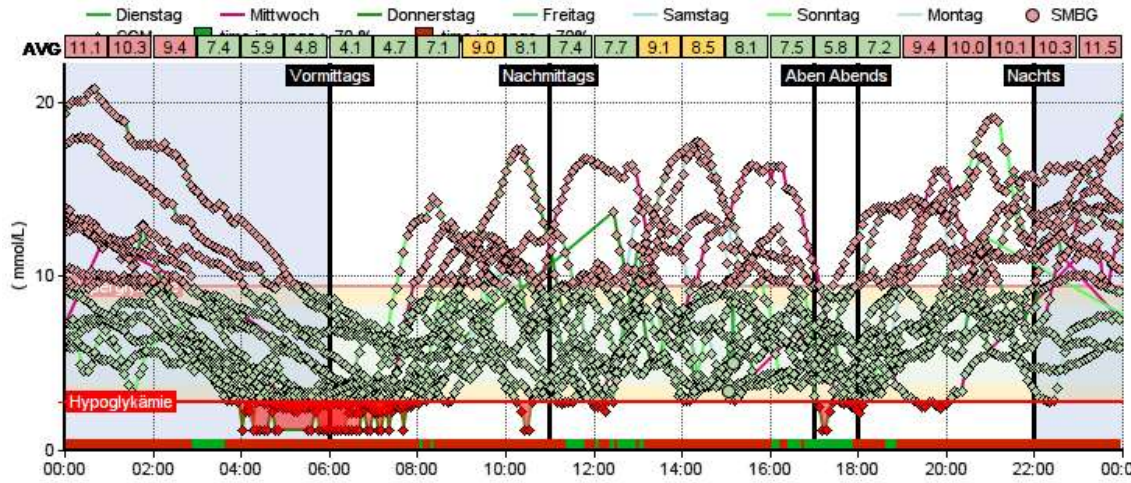
Mehr Informationen durch kontinuierliche Glucoseaufzeichnung



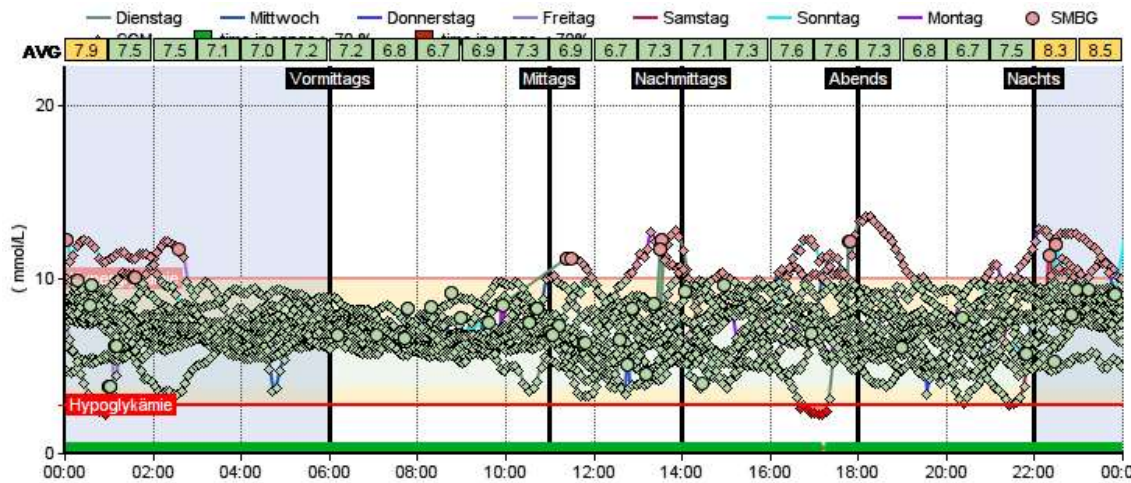
Vergleich Blutzuckerwerte - welcher Patient hat bessere Einstellung?



Vergleich Blutzuckerwerte- welcher Patient hat bessere Einstellung?



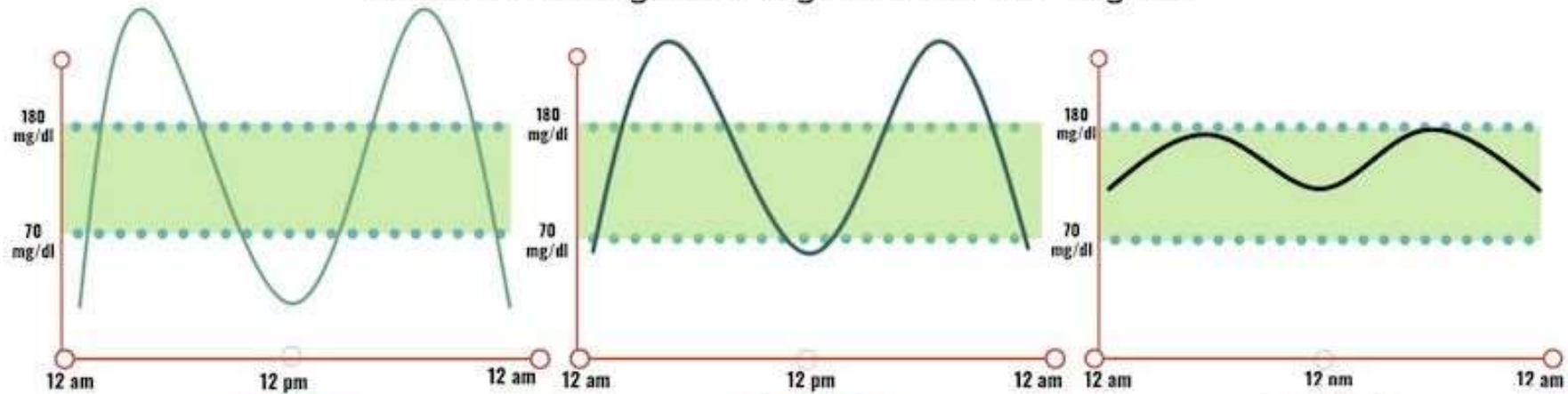
HbA1c 6.0 %



HbA1c 6.6 %

THE MANY FACES OF A 7% A1C

(and an average blood glucose of 154 mg/dl)



diaTribe.org

Neue Beurteilungsmöglichkeiten der BZ-Profile 2019

- **Zeit im Zielbereich (Time in Range)**
 - Prozentsatz der Zeit mit Gewebszucker 3.9 – 10 mmol/l
 - Ziel > 70%
- **Hypoglykämie**
 - die **Zeit im hypoglykämischen Bereich** < 70 mg/dl/ < 3,9 mmol/l
Time below Range (TBR).
- **Hyperglykämie**
 - **Zeit im höheren Glukosebereich:** (über 180 mg/dl, über 10,0 mmol/l),
Time above Range (TAR).

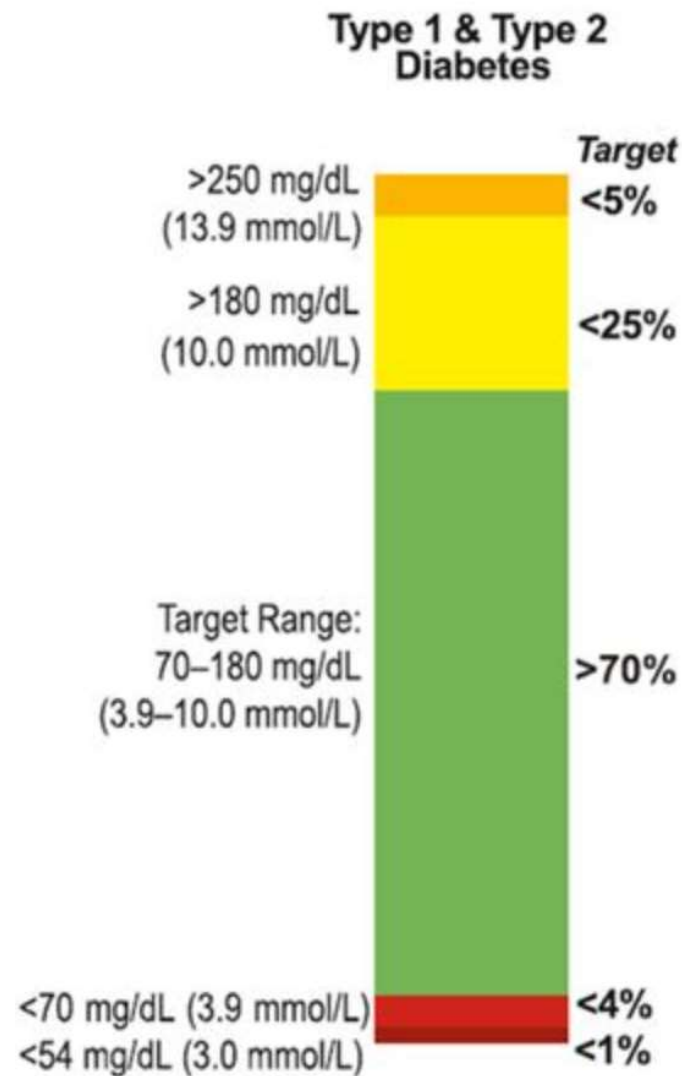
$$\frac{\text{Number of in-range fingersticks}}{\text{Total number of fingersticks}} \times 100 = \text{Time in Range}$$



pickup – stock.adobe.com

Ziele einer guten Blutzuckereinstellung

- HbA1c < 7%
- Time in Range > 70%
- Vermeidung schwerer Hypoglykämie



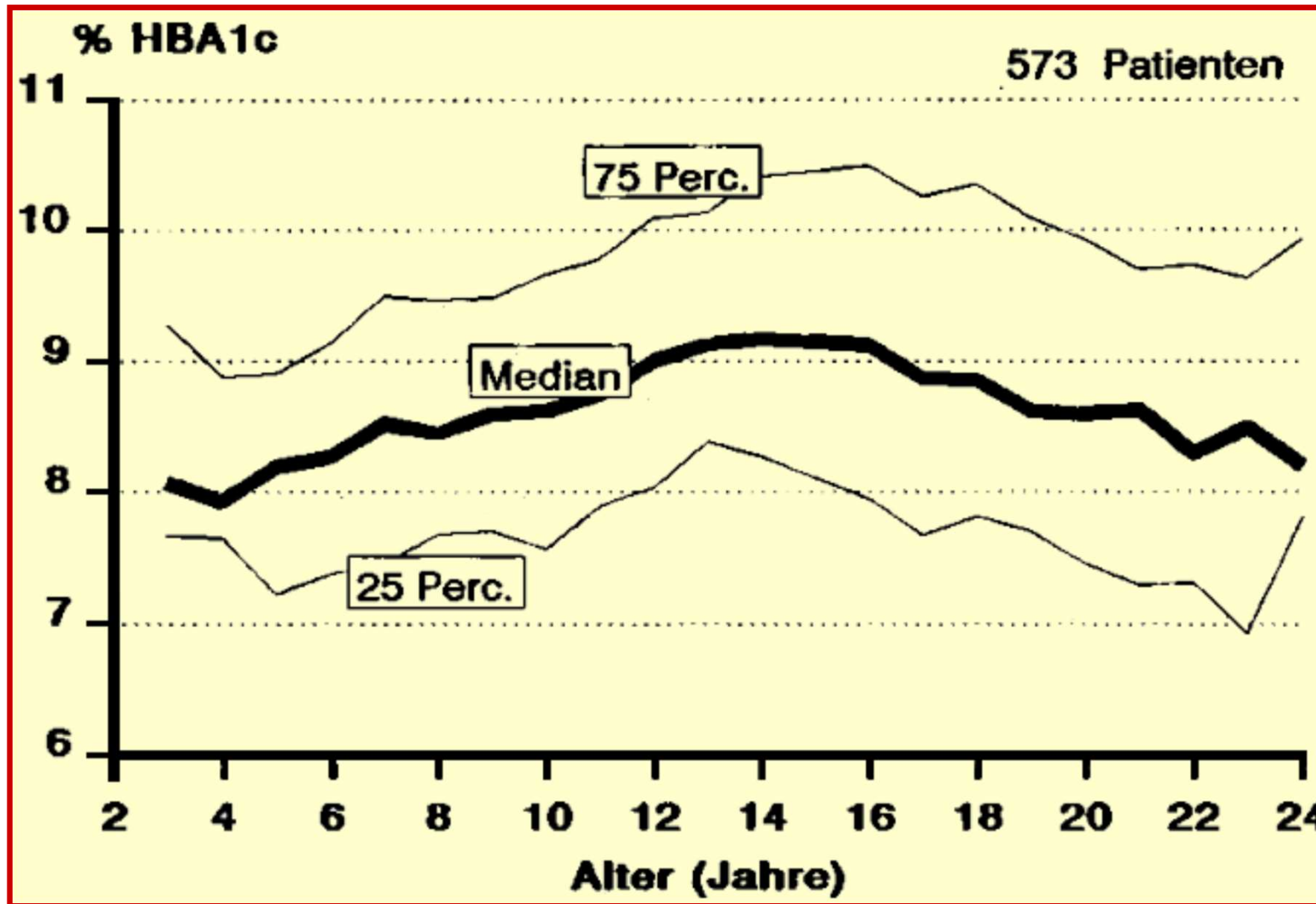
Battalino et al. Diabetes Care 2019

Time in Range and HbA_{1c} Correlation

TIR (70 - 180 mg/dL)	HbA _{1c} (%)	95% CI for Predicted HbA _{1c} Values (%)
40%	8.4	7.1, 9.7
50%	7.9	6.9, 9.2
60%	7.4	6.1, 8.8
70%	7	5.6, 8.3
80%	6.5	5.2, 7.8

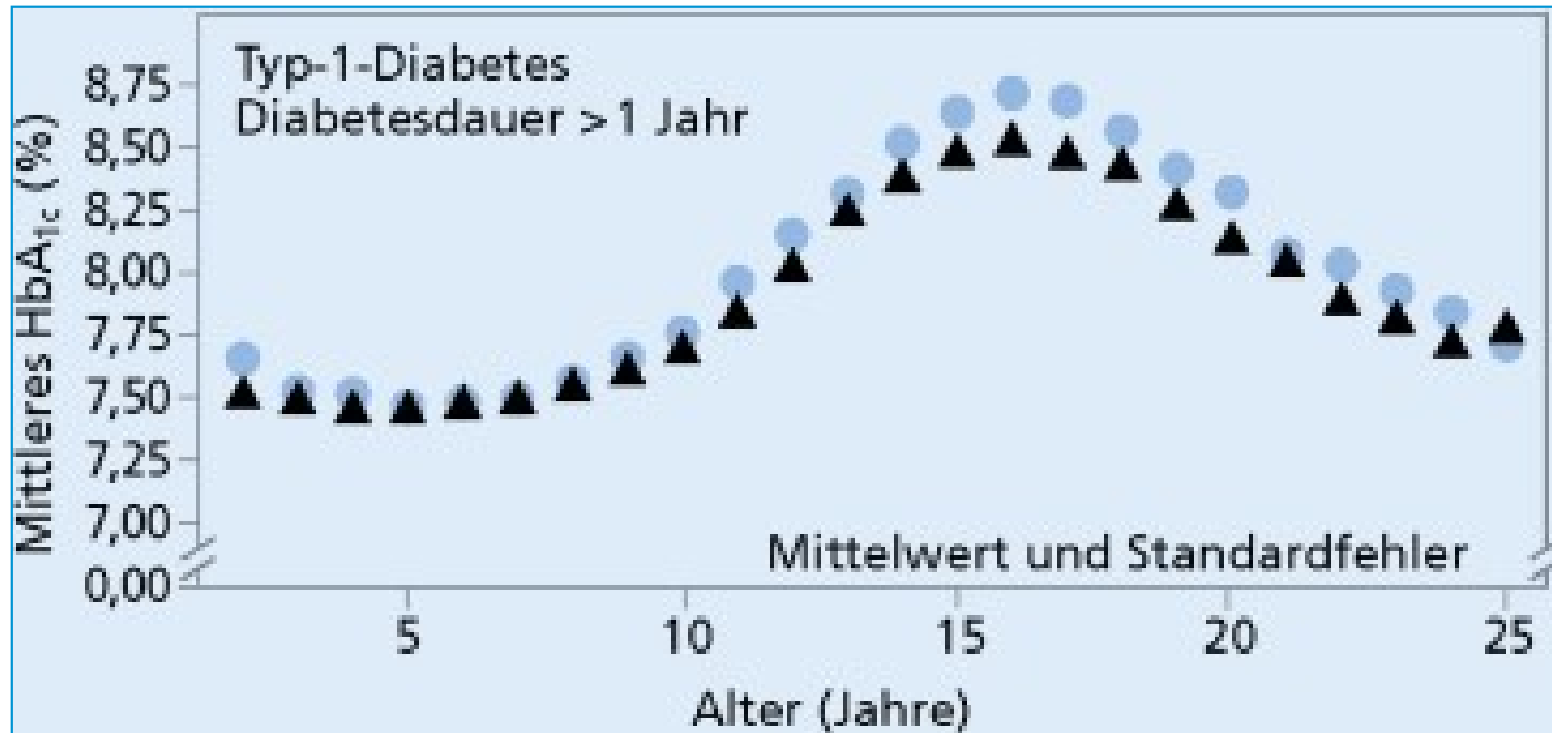
Diabetes mellitus Typ 1

Stoffwechselkontrolle aus den 90er Jahren

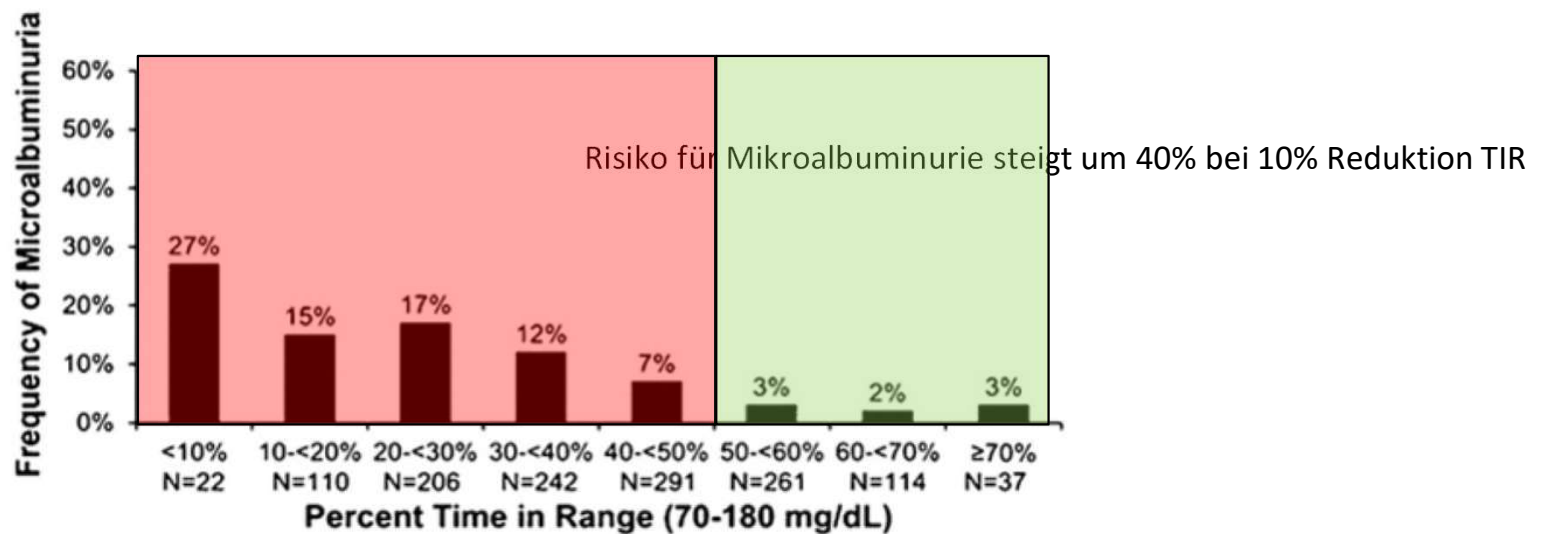
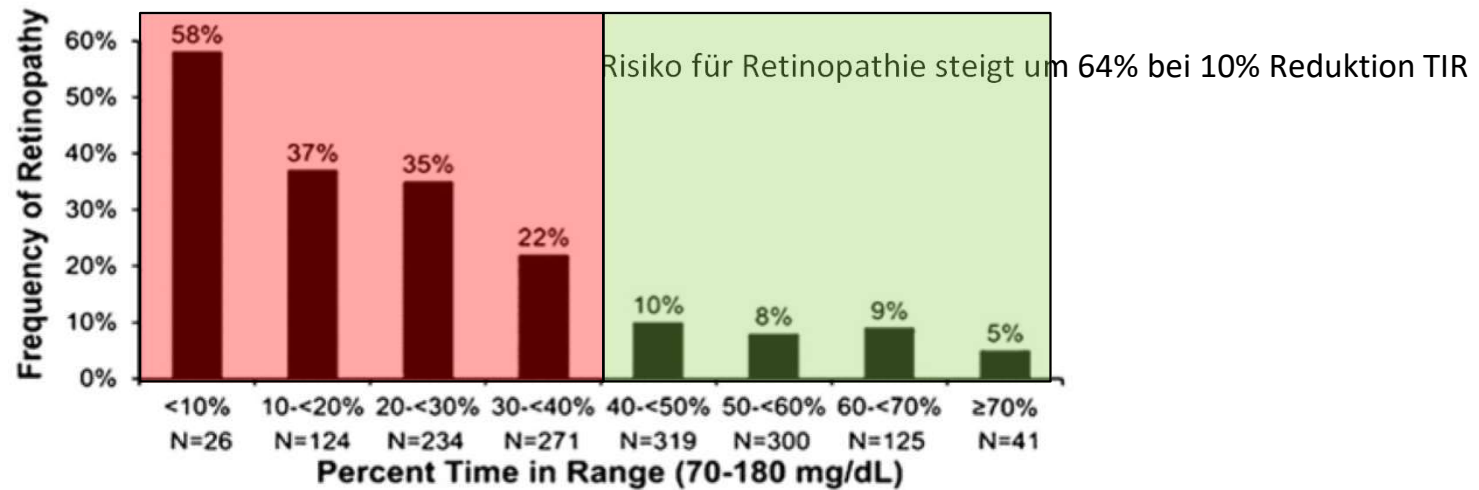


Metabolic control in children and adolescents

(Monatszeitschrift Kinderheilkunde 2017)



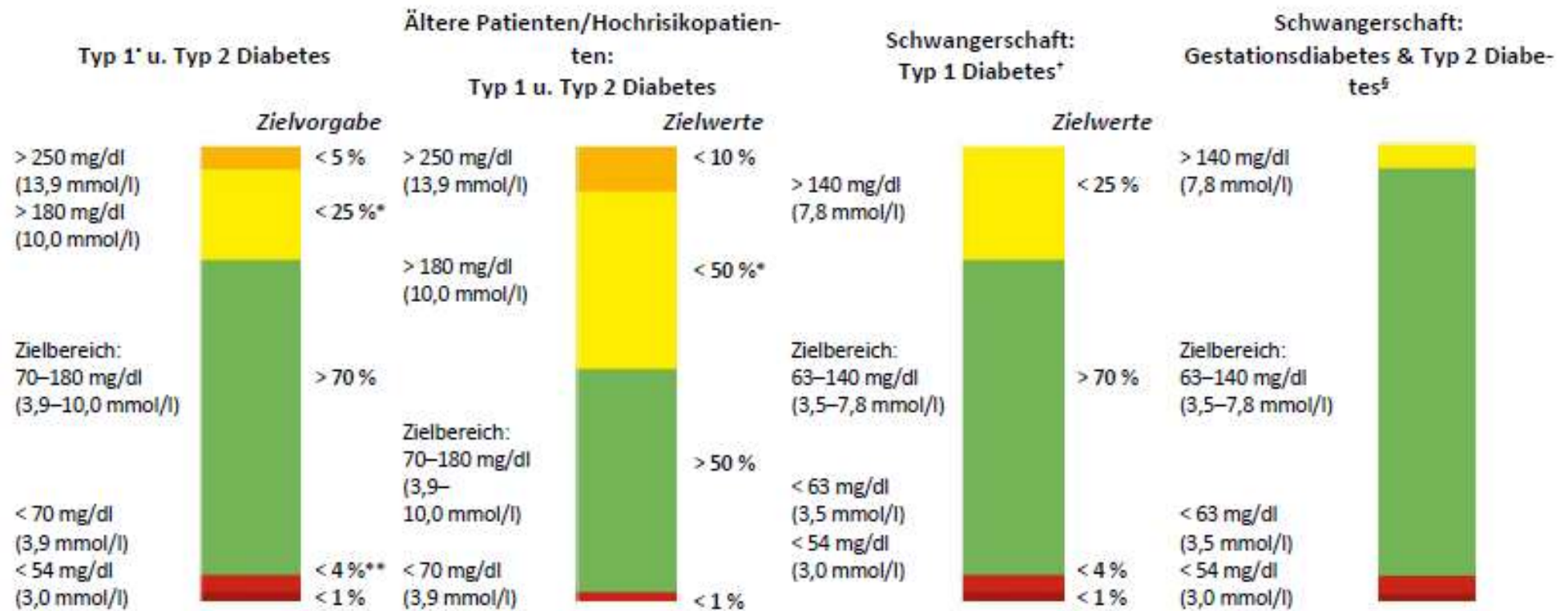
Höhere Time in Range korreliert mit weniger mikrovaskulären Komplikationen



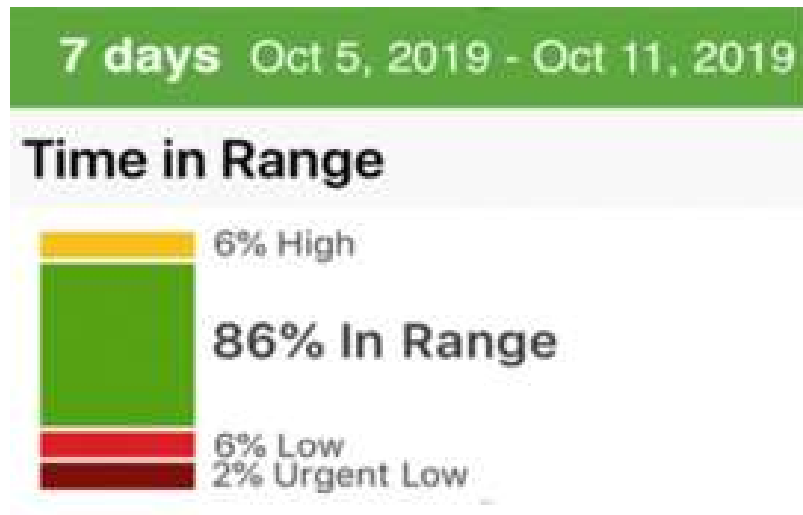
Beck RW, et al. *Diabetes Care*. 2019;42:400-405.



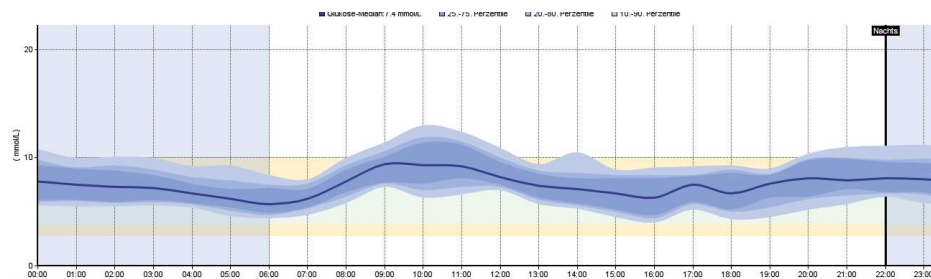
CGM basierende Zielwerte für unterschiedliche Diabetespopulationen



Tipps für Interpretation von CGM - Daten



- Mehr grün, weniger rot



- flach, schmal und im Zielbereich

Tipps für Interpretation von CGM - Daten

TABELLE 1

Abschätzung des HbA_{1c} für die jeweilige TIR, basierend auf Studien bei Diabetes Typ 1 und Typ 2

Beck et al. (34) 545 Patienten mit Diabetes Typ 1			Vigersky et al. (35) 1 137 Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2	
TIR 70–180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L)	HbA _{1c} % (mmol/mol)	95%-KI für prädiktive Werte	TIR 70–180 mg/dL (3,9–10,0 mmol/L)	HbA _{1c} % (mmol/mol)
20 %	9,4 (79)	(8,0; 10,7)	20 %	10,6 (92)
30 %	8,9 (74)	(7,6; 10,2)	30 %	9,8 (84)
40 %	8,4 (68)	(7,1; 9,7)	40 %	9,0 (75)
50 %	7,9 (63)	(6,6; 9,2)	50 %	8,3 (67)
60 %	7,4 (57)	(6,1; 8,8)	60 %	7,5 (59)
70 %	7,0 (53)	(5,6; 8,3)	70 %	6,7 (50)
80 %	6,5 (48)	(5,2; 7,8)	80 %	5,9 (42)
90 %	6,0 (42)	(4,7; 7,3)	90 %	5,1 (32)
Jede 10%-Zunahme in TIR entspricht 0,5 % (5,5 mmol/mol) HbA_{1c}-Verbesserung			Jede 10%-Zunahme in TIR entspricht 0,8 % (8,7 mmol/mol) HbA_{1c}-Verbesserung	

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Studien ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Anzahl der analysierten Studien und die Zusammensetzung der eingeschlossenen Probanden zurückzuführen (RCTs mit Typ 1 vs. RCTs mit Typ 1/Typ 2 mit CGM und SMBG) (1).



TABELLE 2

Vor- und Nachteile der TIR im Vergleich zum HbA_{1c}

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Gibt Therapeuten und Patienten Aufschluss über das Ausmaß von Glukosestabilität und -variabilität• Gleichzeitige Erfassung vom Zeitraum in Hypoglykämie und Zielbereich• Vergleich von Veränderungen in jedem beliebigen Zeitraum möglich• Beim Einsatz kontinuierlicher Glukosemessverfahren einfach zu ermitteln; keine aufwendige Labordiagnostik erforderlich• Für Patienten einfach nachzuvollziehen und im Zuge ihres Selbstmanagements zu kontrollieren• Möglichkeit, die Auswirkung akuter Interventionen zu erfassen• Keine Beeinflussung durch externe und glukoseunabhängige Faktoren	<ul style="list-style-type: none">• (Noch) kein etablierter Surrogatendpunkt für das Risiko für Folgeerkrankungen in der Diabetologie• Empfehlungen zur Therapieeskalation basieren grundsätzlich auf HbA_{1c}-Werten (z. B. S3-Leitlinien der DDG)• Assoziation mit diabetesbezogenen Komplikationen (noch) nicht belegt• (Noch) keine einheitliche Definition des Zielbereichs oder des Bezugszeitraums

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)



Löst die kontinuierliche Blutzuckermessung bald den HbA_{1c} ab?

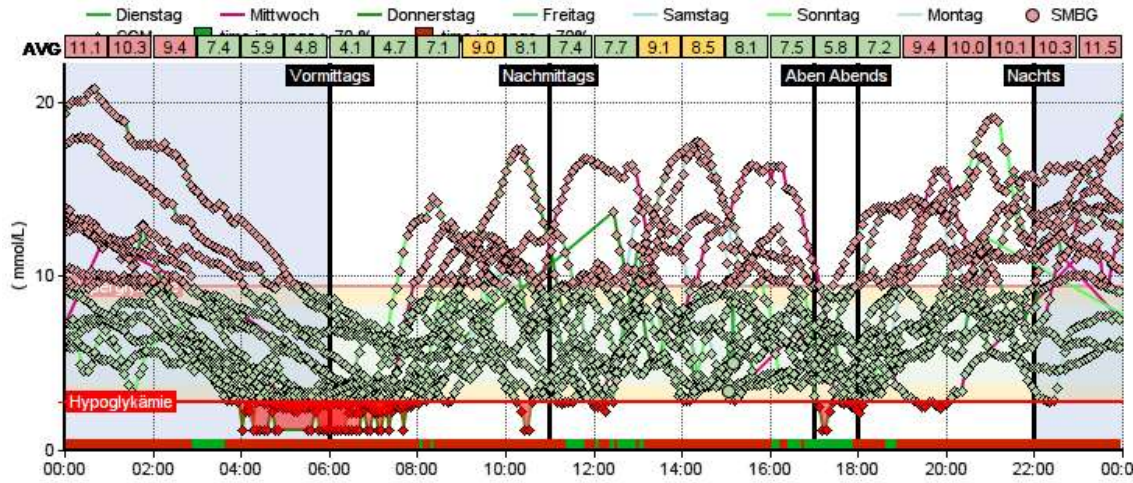
Die neuen Ziele bei Typ-1 und Typ-2 Diabetes

TAR: Time above Range	> 13,9 mmol/l	< 5 % der Zeit	< 1 h 12 min
	10,1–13,9 mmol/l	< 25 % der Zeit	< 6 h
TIR: Time in Range	3,9–10 mmol/l	> 70 % der Zeit	> 16 h 48 min
TBR: Time below Range	3–3,8 mmol/l	< 4 % der Zeit	< 58 min
	< 3 mmol/l	< 1 % der Zeit	< 14 min

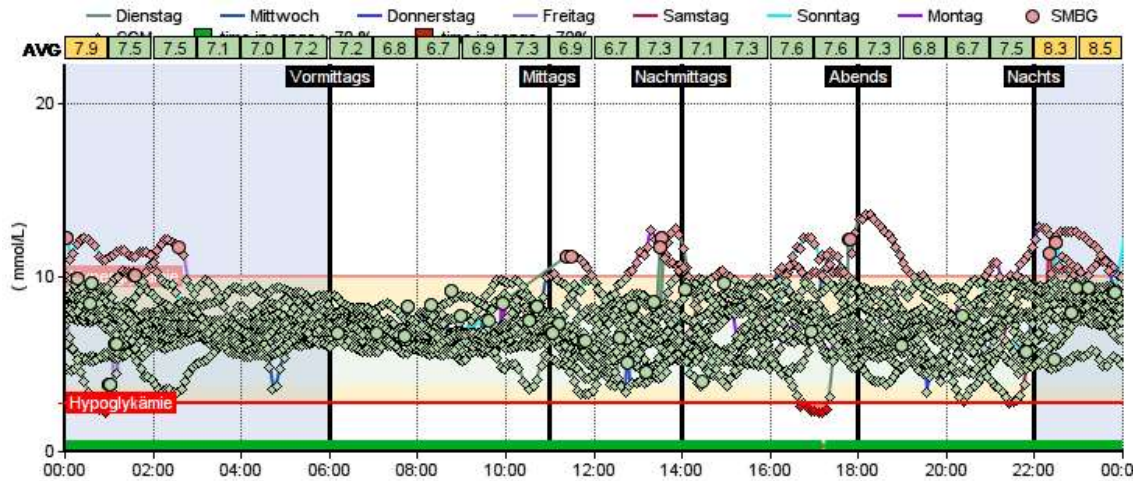
adaptiert nach Battelino T et al. Diabetes Care 2019; 42(8): 1593–1603.



Vergleich Blutzuckerwerte - welcher Patient hat bessere Einstellung?



HbA1c 6.0 %
 TIR 59%
 Hypoglykämien 5%



HbA1c 6.6 %
 TIR 95%
 Hypoglykämien 0%



*Herzlichen
Dank!*





Ziele einer guten Blutzuckereinstellung ADA

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

14 days
% Sensor Time

Glucose Ranges	Targets [% of Readings (Time/Day)]
Target Range 70–180 mg/dL	Greater than 70% (16h 48min)
Below 70 mg/dL	Less than 4% (58min)
Below 54 mg/dL	Less than 1% (14min)
Above 180 mg/dL	Less than 25% (6h)
Above 250 mg/dL	Less than 5% (1h 12min)

Each 5% increase in time in range (70–180 mg/dL) is clinically beneficial.

Average Glucose Glucose Management Indicator (GMI) Glucose Variability

Defined as percent coefficient of variation (%CV); target $\leq 36\%$

TIME IN RANGES

