

Diabetologie  
<https://doi.org/10.1007/s11428-022-00963-9>  
 Angenommen: 14. September 2022

© Der/die Autor(en) 2022



# „Time in range“ (TIR) vs. Glykohämoglobin Typ A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>): was zählt für unsere Patienten?

Metriken der kontinuierlichen Glukosespiegelmessung in der Praxis

Clemens Harer · Julia K. Mader

Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

## In diesem Beitrag

- **Geschichte der Langzeitglukosebestimmung**  
Glykohämoglobin (HbA<sub>1c</sub>) • Kontinuierliche Glukosespiegelbestimmung (CGM)
- **Limitierungen von Glykohämoglobin als Parameter der Glukosespiegelkontrolle**
- **Kontinuierliche Glukosespiegelbestimmung und Zeit im Zielbereich – Definitionen**  
Arten der kontinuierlichen Glukosespiegelbestimmung • Metriken der Zeit im Zielbereich
- **Bedeutung der Zeit im Zielbereich**  
Rolle als Prädiktor diabetesbezogener Komplikationen • Lebensqualität bei Überwachung der Therapieziele anhand der Zeit im Zielbereich • Glukosevariabilität und ihre Bedeutung für klinische Studien • Metriken der Zeit im Zielbereich im Alltag und Ausblick

## Zusammenfassung

„Continuous glucose monitoring systems“ (CGM-Systeme) und CGM-basierte Metrik gewannen in den letzten 10 Jahren massiv an Bedeutung. Dennoch ist der HbA<sub>1c</sub> nach wie vor der meistverwendete und international anerkannte Marker zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle. Ebenso stellt er in klinischen Studien immer noch den wichtigsten Surrogatparameter zur Beurteilung klinischer Outcomes dar. Die Verwendung der Zeit im Zielbereich („time in range“ [TIR]) hat im Vergleich zum HbA<sub>1c</sub> den Vorteil, dass Hypoglykämien und Glukosevariabilität besser dargestellt werden. Durch Nutzung der TIR kann man auch individuelle Zielbereiche definieren, beispielsweise bei Schwangeren oder multimorbiden Personen. Auch gibt es erste Hinweise, dass klinische Studienergebnisse anhand von TIR und anderen CGM-basierten Metriken bewertet werden können, auch wenn hierzu noch Langzeit- und Endpunktstudien fehlen. Einen wesentlichen Vorteil zeigt die TIR bei der Prädiktion diabetesassoziierter Komplikationen. So kann, basierend auf Änderungen beim erreichten Zielbereich, nicht nur das Auftreten neuropathischer, mikro- oder makrovaskulärer Komplikationen vorhergesagt werden, sondern auch das relative Risiko deren Manifestation. Die Nutzung von CGM im Allgemeinen und das Erreichen der TIR-Ziele spielen auch für Menschen mit Diabetes mellitus und deren Einschätzung ihrer Lebensqualität eine immer größere Rolle.

## Schlüsselwörter

Diabetes mellitus · Glykämische Kontrolle · Lebensqualität · Telemedizin · E-Health

In der Praxis kann es sich für das betreuende Gesundheitspersonal als schwierig erweisen, HbA<sub>1c</sub> und TIR gegeneinander abzuwägen, denn die CGM-basierten (CGM: „continuous glucose monitoring“) Metriken sind noch relativ neu, und nicht jeder kennt deren Bedeutung. Die wichtigsten CGM-basierten Metriken und die Vorteile der zielwertbasierten Glukosevariabilitätskontrolle werden vorgestellt und Letztere mit gängigen Parametern der glykämischen Kontrolle verglichen. Zudem wird die künftig größere Rolle der TIR-Metriken erläutert und darge-

legt, warum diese auch im klinischen Alltag Einzug halten sollten.

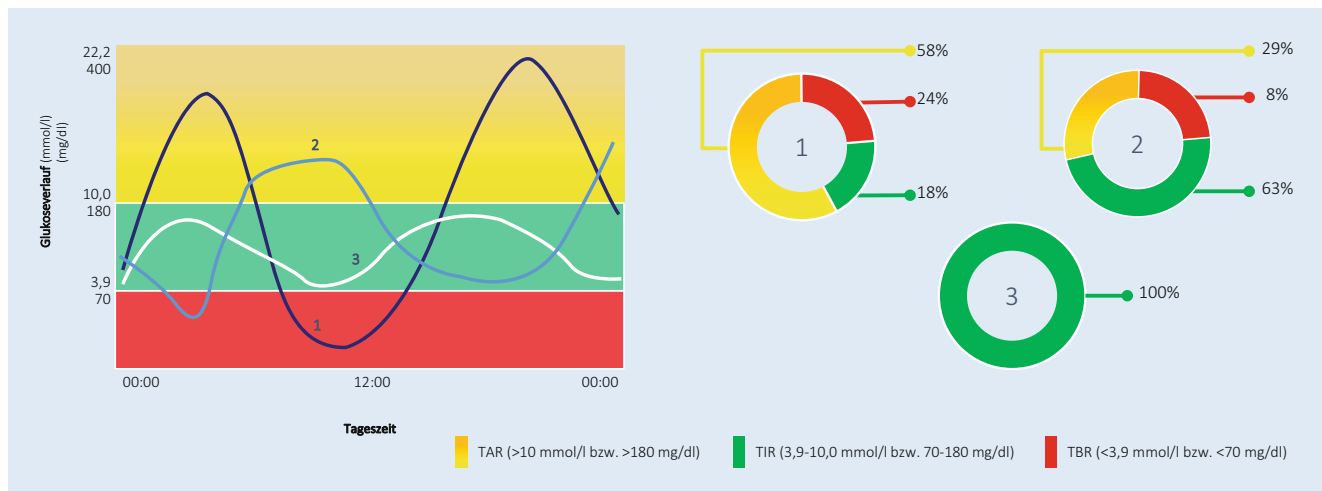
## Geschichte der Langzeitglukosebestimmung

### Glykohämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)

- 1966 entdeckten Holmquist und Schroeder 5 Subtypen von HbA, darunter auch HbA<sub>1c</sub>.
- 1968 entdeckte Rahbar, dass HbA<sub>1c</sub> bei Menschen mit Diabetes mellitus erhöht ist.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Unterschiedliche Glukoseverläufe von 3 Personen mit einem HbA<sub>1c</sub> (Glykohämoglobin) von 7 % bzw. 53 mmol/mol, visualisiert nach dem Anteil im Zielbereich innerhalb von 24 h, weitere Erläuterungen s. Text, TAR „time above range“, TBR „time below range“, TIR „time in range“. (Adaptiert auf Befugnis nach Brown et al. [13])

- 1975 wurde HbA<sub>1c</sub> erstmals von Koenig und Cerami als Indikator für die Glukosekontrolle postuliert.
- 1993 wurde HbA<sub>1c</sub> aufgrund der Ergebnisse des „diabetes control and complications trial“ (DCCT) als Indikator für Menschen mit Typ-1-Diabetes zugelassen.
- 1998 wurde HbA<sub>1c</sub> aufgrund der Resultate der „UK prospective diabetes study“ (UKPDS) auch für Menschen mit Typ-2-Diabetes zugelassen.
- 2010 wurde die Zulassung durch eine Empfehlung der American Diabetes Association (ADA) unterstrichen [1].

Der HbA<sub>1c</sub> ist weiterhin der meistetablierte Marker in den internationalen Leitlinien zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle, Abschätzung des Risikos für Begleiterkrankungen und Therapieempfehlungen [2]. Er ist auch weiterhin der Haupt-surrogatparameter für die Beurteilung des Outcomes in klinischen Studien [3].

### Kontinuierliche Glukosespiegelbestimmung (CGM)

- 1999 wurde CGM erstmals zur Messung subkutaner Glukosespiegel eingesetzt [4].
- 2012 veröffentlichte das International Diabetes Center (IDC) Helmsley die erste Konsensusrichtlinie zur Standardisierung von CGM-Metriken [5].

- 2013 erfolgte der internationale Konsens zur Verwendung des AGP-Berichts (AGP: „ambulatory glucose profile“, [6]).
- 2017 wurden erstmals die internationalen Zielwerte für TIR festgelegt.
- 2019 gab die ADA, nach weiteren Anpassungen der Metriken, generelle Empfehlungen für die Verwendung und Ziele der TIR ab [8, 9].

In den letzten Jahren hat die Anzahl der verwendeten CGM-Systeme rapide zugenommen (von 7 % bis 2012 auf 30 % bis 2018), was insbesondere auf die verringerten Kosten sowie die einfachere Handhabung zurückzuführen ist [10, 11]. Obwohl CGM-Systeme mittlerweile weit verbreitet sind, fehlt immer noch die Standardisierung von Auswertungsmethoden zu deren Nutzung in klinischen Studien [3].

### Limitierungen von Glykohämoglobin als Parameter der Glukosespiegelkontrolle

Der HbA<sub>1c</sub> eignet sich gut zur Bewertung des Auftretens von Hyperglykämien über einen Zeitraum von mehreren Wochen, liefert jedoch wenig Informationen hinsichtlich des Glukosespiegelverlaufs über den Tag, dessen Muster oder die Glukosevariabilität [12]. Somit können Personen mit dem gleichem HbA<sub>1c</sub> beispielsweise ganz unterschiedliche Glukoseverläufe über 24 h aufweisen ([13]; ■ Abb. 1). Dagegen lässt sich mittels CGM-Systemen

die glykämische Variabilität bei Personen mit Diabetes mellitus und dem gleichen HbA<sub>1c</sub> ermitteln. Sie ermöglichen somit eine Quantifizierung der Unterschiede unter Nutzung von TAR („time above range“), TIR und TBR („time below range“), um bessere klinische Entscheidungen treffen zu können.

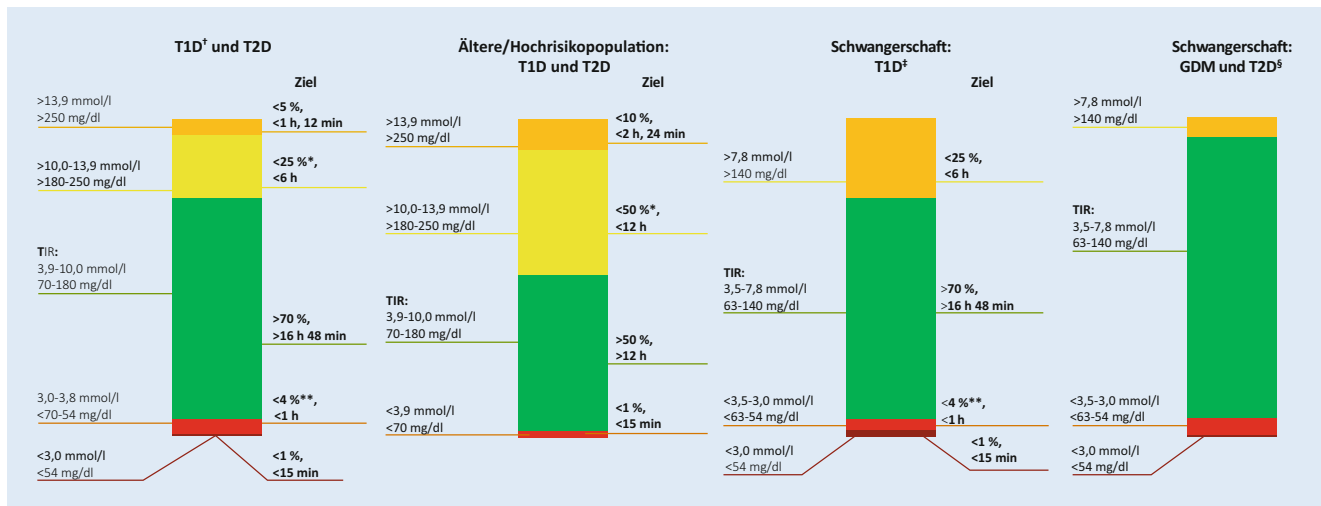
Außerdem gibt es relevante Faktoren, die unabhängig von der Glykämie den HbA<sub>1c</sub> beeinflussen, wie Hämoglobinopathien, chronische Niereninsuffizienz oder hämolytische Anämie [14]. Ethnische Unterschiede und Heterogenität in der Lebensdauer von Erythrozyten können ebenso wesentliche Auswirkungen auf den HbA<sub>1c</sub> haben [15, 16].

### Kontinuierliche Glukosespiegelbestimmung und Zeit im Zielbereich – Definitionen

#### Arten der kontinuierlichen Glukosespiegelbestimmung

Die CGM-Systeme werden in 3 Kategorien eingeteilt:

- „intermittent scanning CGM“ (isCGM): manueller Sensorscan, auch Flashsysteme genannt
- retrospektive CGM (rCGM): erst retrospektiv auswertbar
- „real time CGM“ (rtCGM): Echtzeitmessung



**Abb. 2** ▲ Auf kontinuierlicher Glukosespiegelbestimmung (CGM) basierte Ziele für unterschiedliche Populationen mit Diabetes mellitus. <sup>†</sup>Für Alter < 25 Jahre: wenn HbA<sub>1c</sub>-Zielwert < 7 % (< 58 mmol/mol), kann TIR-Ziel auf ca. 60 % gesetzt werden. <sup>‡</sup>Begrenzte Evidenz der Prozentsätze der Zeit in den einzelnen Bereichen, mehr Forschung erforderlich. <sup>§</sup>Prozentsätze der Zeit in den einzelnen Bereichen aufgrund zu sehr begrenzter Evidenz nicht dargestellt, mehr Forschung erforderlich. \*Beinhaltet Prozentsätze der Werte > 13,9 mmol/mol (250 mg/dl). \*\*Beinhaltet Prozentsätze der Werte < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl), GDM Gestationsdiabetes, T1D Typ-1-Diabetes, T2D Typ-2-Diabetes, TIR „time in range“. (Adaptiert nach [8])

Sie haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, wobei rCGM jedoch nur selten verwendet werden. Die Nutzung von iCGM-Systemen geht mit einer Verkürzung der Hypoglykämiedauer bei Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes einher [17, 18], und sowohl mit Insulinpumpen- als auch mit Basis-Bolus-Therapie mittels Pen versorgte Personen profitieren gleichermaßen von der rtCGM-Verwendung. Insgesamt kam es dabei zu einer Reduktion sowohl der Häufigkeit als auch der Schwere von Hypoglykämien bei gleichzeitig verbesserter glykämischer Kontrolle [7].

### Metriken der Zeit im Zielbereich

Neben anderen Parametern, wie durchschnittliche Glukosekonzentration, AGP-Profil, geschätztem HbA<sub>1c</sub> (eA<sub>1c</sub>: „estimated“ A<sub>1c</sub>) bzw. Glukosemanagementindikator (GMI), Sensornutzungszeit und Anzahl an Scans, liegt der Fokus bei der Beurteilung der glykämischen Kontrolle insbesondere bei der Bewertung der Zeiten im Zielbereich. Diese setzen sich aus folgenden Subgruppen zusammen (Angaben: Sensorglukose in mmol/l bzw. mg/dl, jeweiliger Zielwert in %):

- „Time above range“ (TAR): < 25 %
  - Stufe-1-Hyperglykämie: > 10,0–13,9 mmol/l bzw. > 180–250 mg/dl

- Stufe-2-Hyperglykämie: > 13,9 mmol/l bzw. > 250 mg/dl, < 5 %
- „Time in range“ (TIR): 3,9–10,0 mmol/l bzw. 70–180 mg/dl, > 70 %
- „Time below range“ (TBR): < 4 %
  - Stufe-1-Hypoglykämie: < 3,9–3,0 mmol/l bzw. < 70–54 mg/dl
  - Stufe-2-Hypoglykämie: < 3,0 mmol/l bzw. < 54 mg/dl, < 1 %

Die Subklassifizierung der Zeit bezüglich Hypo- und Hyperglykämien wurde eingeführt, um damit Risiken für schwere Hypoglykämien bzw. diabetische Spätkomplikationen und Ketoazidose besser bewerten zu können. Die Darstellung der Zielerreichung kann einerseits in %, andererseits in durchschnittlichen Stunden im Zielbereich angegeben werden ([8, 19]; ▣ Abb. 2).

Während der Schwangerschaft gelten, neben spezifischen Vorgaben zur Nüchternglukose- (< 5,3 mmol/l bzw. < 95 mg/dl), 1-h-postprandialen Glukose- (< 7,8 mmol/l bzw. < 140 mg/dl) und 2-h-postprandialen Glukosekonzentration (< 6,7 mmol/l bzw. < 120 mg/dl), eigene Metriken der TIR:

- TAR: > 7,8 mmol/l bzw. > 140 mg/dl, < 25 %
- TIR: 3,5–7,8 mmol/l bzw. 63–140 mg/dl, > 70 %
- TBR: < 4 %

- Stufe-1-Hypoglykämie: < 3,5–3,0 mmol/l bzw. < 63–54 mg/dl
- Stufe-2-Hypoglykämie: < 3,0 mmol/l bzw. < 54 mg/dl, < 1 %

Hierbei sei angemerkt, dass bisher wenige aussagekräftige Daten zur Definition der TIR bei Schwangeren mit Typ-2-Diabetes oder bei Schwangerschaftsdiabetes vorliegen ([8, 20, 21]; ▣ Abb. 2).

### Bedeutung der Zeit im Zielbereich

#### Rolle als Prädiktor diabetesbezogener Komplikationen

Beck et al. [12] stellten fest, dass eine vorbekannte Retinopathie um 64 % und eine Mikroalbuminurie um 40 % für jede 10%-Stufe, die sich die TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> reduziert, voranschreiten. Personen mit niedrigerer TIR wiesen außerdem eine wesentlich höhere Intima-Media-Dicke der Karotiden auf [22]. Auch bezüglich der Prävalenz der diabetischen Polyneuropathie wurde festgestellt, dass diese Komplikation bei einer TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> < 70 % signifikant häufiger auftrat [23]. Laut Ergebnissen der DEVOTE-Studie können die „hazard ratios“ für MACE („major adverse cardiovascular events“) bei Personen mit Typ-2-Diabetes und hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur bei einer TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> > 70 % um

**Tab. 1** Auswirkungen von TIR-Werten auf die kumulative 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für diabetesassoziierte Komplikationen. (Adaptiert auf Befund von IQVIA Inc. [25])

Komplikation	TIR 80 %	TIR 70 %	TIR 58 %
	T1D   T2D	T1D   T2D	T1D   T2D
Herzversagen	0,45–0,55   7,43–7,52	0,55–0,61   7,51–7,58	0,68   7,55
Herzinfarkt	2,25–2,70   11,37–11,97	2,65–2,97   11,99–12,39	3,29   12,76
Schlaganfall	0,38–0,47   6,74–7,03	0,45–0,51   6,97–7,14	0,57   7,37
Mikroalbuminurie	1,56–3,23   10,26–12,63	3,07–3,23   12,54–14,05	6,90   15,85
pAVK	1,59–1,97   7,29–8,15	1,95–2,16   8,11–8,54	2,46   9,05
Retinopathie	1,46–3,10   0,68–0,88	2,92–4,41   0,88–1,02	6,67   1,21
Neuropathie	5,24–8,65   20,04–24,11	8,32–10,93   23,76–26,13	14,38   28,84
Ulkus	1,38–1,92   0,92–1,03	1,83–2,43   1,01–1,06	3,00   1,12

pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, T1D Typ-1-Diabetes, T2D Typ-2-Diabetes, TIR „time in range“

30 % verringert werden, zudem bewirkt eine TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> von 50–70 % lediglich eine 9%ige Verringerung im Vergleich zu einer TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> ≤ 50 %. Außerdem ist die TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> mit der Zeit bis zur ersten schweren Hypoglykämie sowie dem Auftreten von mikrovaskulären Ereignissen assoziiert [24]. Die wichtigsten Auswirkungen der TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> auf die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für diabetesassoziierte Komplikationen finden sich in **Tab. 1**, basierend auf dem „IQVIA core diabetes model 2019“ [25].

Aber auch in der Schwangerschaft erhöht eine Reduktion der TIR um 5–7 % das Risiko für Makrosomie, Schulterdystokie, Intensivstationsaufhalte und neonatale Hypoglykämie signifikant [26].

### Lebensqualität bei Überwachung der Therapieziele anhand der Zeit im Zielbereich

Bei der Beurteilung der Lebensqualität (QoL) spielen verschiedene individuelle Faktoren, aber auch Unterschiede zwischen den Diabetestypen eine Rolle. In einer Studie stellte sich heraus, dass die Mahlzeitenwahl für sämtliche Diabetestypen von größter Bedeutung war (63–67 % der Befragten). Jedoch berichteten beispielsweise Menschen mit Typ-1-Diabetes, dass die Erreichung der TIR für sie den zweitgrößten Einfluss auf das tägliche Leben hat (57 % der Befragten), während Hypoglykämien und HbA<sub>1c</sub> von jeweils nur 30 % dieser Gruppe als wichtige Faktoren beschrieben wurden. Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes wurde der HbA<sub>1c</sub> jedoch mit der TIR an zweiter Stelle

gleichgestellt (41–45 %). Menschen mit Diabetes mellitus, aber ohne Insulintherapie, bewerteten beide Parameter sogar tendenziell als etwas weniger bedeutsam [27].

### Glukosevariabilität und ihre Bedeutung für klinische Studien

Laut Bestimmungen in klinischen Studien kann die TIR bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes in eindeutiger Relation zu etablierten Parametern der Glukosekontrolle gesehen werden. Eine TIR von 70 % entspricht laut aktuellen Untersuchungen einem HbA<sub>1c</sub> von 7 % bzw. 53 mmol/mol [29, 30, 33]. Jedoch besteht zwischen den Parametern eine inverse Korrelation [28, 29]. Aber auch bezüglich glykiertem Albumin, welches im Vergleich zum HbA<sub>1c</sub> sensibler auf die postprandiale Glukosekonzentration reagiert, wurde eine ähnliche Korrelation nachgewiesen [30]. Außerdem stellte sich heraus, dass sich die TIR in klinischen Studien genauso gut eignet, das Risiko von Retinopathie und Mikroalbuminurie zu stratifizieren, wie der HbA<sub>1c</sub>. Anders als beim HbA<sub>1c</sub> wurde zudem nachgewiesen, dass sich die durchschnittliche Glukosekonzentration anhand der TIR präziser vorhersagen lässt, da sie, wie eingangs erwähnt, die Glukosevariabilität besser abbildet [12].

Nachdem auch in Zukunft zumindest ein gewisser Anteil an Personen mit Diabetes mellitus CGM nicht oder nur eingeschränkt nutzen können, ist es nötig, künftig Studienmodelle zu schaffen, welche Patienten sowohl mit als auch ohne CGM-Nutzung berücksichtigen.

### Metriken der Zeit im Zielbereich im Alltag und Ausblick

Obwohl die Verwendung von CGM-Systemen längst in den Alltag von Menschen mit Diabetes mellitus Einzug gehalten hat und zur aktuellen Therapieentscheidung genutzt wird, bestehen immer noch Hürden bei der Verwendung und Interpretation von CGM-basierten Metriken durch Gesundheitspersonal, aber auch Betroffene. Es ist daher dringend notwendig, klare und einfache Anleitungen sowie anwenderfreundliche Systeme zu entwickeln, damit diese Verfahren optimal genutzt werden können. Ein Vorschlag wäre beispielsweise, einen definitiven Workflow vorzugeben, in dem die 10 wichtigen Punkte der CGM-Metriken der Reihe nach abgearbeitet werden. In weiterer Folge bedarf es auch der Schaffung eines neuen Bewusstseins der Menschen mit Diabetes mellitus für die regelmäßige Datenauswertung ihrer CGM-Systeme sowie auch der Aufklärung und Unterstützung durch das Gesundheitspersonal. Regelmäßige Datenanalyse durch die Betroffenen selbst ermöglicht rasche, eigenständige Therapieanpassungen, ohne auf den 3-monatlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert zu warten [31].

### » Regelmäßige CGM-Daten-Analyse durch die Betroffenen erlaubt rasche, eigenständige Therapieanpassungen

Laut Untersuchungen aus dem „IQVIA diabetes core model“ werden bei Menschen mit Typ-1-Diabetes die Kosten für das Gesundheitssystem bei einer TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> zwischen 70 und 80 % um 50 % reduziert. Auch wenn der relative Unterschied bei Menschen mit Typ-2-Diabetes nicht so groß ist [31], wäre die Einsparung in absoluten Zahlen aufgrund des größeren Kollektivs bei weiter verbreiteter Verwendung vermutlich noch größer.

In den Jahren 2020–2022 gewann die telemedizinische Betreuung von Menschen mit chronischen Erkrankungen, darunter auch Diabetes mellitus, aufgrund der COVID-19-Pandemie (COVID-19: „coronavirus disease 2019“) zunehmend an Bedeutung und hielt auch Einzug in die Diabetesversorgung. Die server- oder cloudbasierte elektronische

Übertragung diabetesbezogener Daten ermöglicht bis zum heutigen Tag, dass Menschen mit Diabetes mellitus und Gesundheitspersonal aktuelle CGM-Daten – und nach Möglichkeit auch die der Insulindosierung – in gewohnter Qualität, kontaktlos und ohne umständliche (teils analoge) Übermittlung von Einzelergebnissen, einsehen und besprechen können. Bisher etablierte telemedizinische Versorgungsmodelle werden jedoch weiterentwickelt werden müssen, da im bisherigen Setting die Gefahr der verzögerten Erstdiagnosestellung sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer diabetischen Ketoazidose bestehen [32].

Grundlegende Erkenntnisse einer Pilotstudie zeigten auch das Anwendungspotenzial von CGM-Metriken im stationären Setting, wo diese Systeme, insbesondere aufgrund fehlender Zulassung, bisher kaum etabliert sind. Es wurde nachgewiesen, dass Effekte auf TIR-Metriken im stationären Bereich in erster Linie vom Diabetes-typ und Aufnahmegrund (akut oder elektiv zu Schulungszwecken) abhängen. So hatten Menschen mit Typ-2-Diabetes und jene mit akuter Aufnahmeindikation bei der Entlassung eine niedrigere TAR zugunsten einer höheren TIR. Zu Schulungszwecken Aufgenommene verbesserten zwar ihre TBR, jedoch zu Lasten einer höheren TAR, ähnlich Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei denen tendenziell eine Zunahme in beiden Metriken (TAR und TBR) festzustellen war. Gruppenabhängige Einstellung bei der Aufnahme, pathognomonische Glukosevariabilitätsunterschiede zwischen den Diabetestypen, vorbestehende Insulintherapie oder CGM-Nutzung sind hierbei vermutete Faktoren, welche den Verlauf beeinflusst haben könnten. Subjektive Zeitersparnis für das Gesundheitspersonal und tendenziell größere Patientenzufriedenheit sind Aspekte, welche in Zukunft unbedingt beachtet werden sollten [33].

#### Fazit für die Praxis

- **Im Gegensatz zum HbA<sub>1c</sub> (Glykohämoglobin) geben TIR („time in range“), TAR („time above range“) und TBR („time below range“) gemeinsam mit dem AGP („ambulatory glucose profile“) Rückschlüsse über Muster der glykämischen Kontrol-**

**le, Auftreten und Schwere von Hypoglykämien sowie glykämische Variabilität.**

- **Die TIR korreliert negativ mit dem Auftreten diabetischer Langzeitkomplikationen und Komplikationen in der Schwangerschaft.**
- **Das Erreichen einer TIR<sub>70–180 mg/dl</sub> > 70 % und eine TBR<sub>< 70 mg/dl</sub> < 4 % bzw. TBR<sub>< 54 mg/dl</sub> < 1 % (Stufe 2) werden zur Vermeidung diabetischer Komplikationen empfohlen.**
- **Die TIR könnte dem HbA<sub>1c</sub> als Surrogatparameter in klinischen Studien überlegen sein, allerdings fehlen dazu noch Langzeit- und Outcomestudien.**
- **Auf kontinuierlicher Glukosespiegelmessung (CGM) basierte Metriken spielen in der Diabetesversorgung inklusive Nutzung in der Telemedizin eine wichtige Rolle.**
- **In Zukunft könnte auch die Nutzung CGM-basierter Metriken im stationären Setting von Bedeutung sein.**

#### Korrespondenzadresse



**Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Julia K. Mader**  
Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich  
julia.mader@medunigraz.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Graz.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Harer: Kongressstipendien von den Firmen Novo Nordisk und Eli Lilly. J. K. Mader: Vortragshonorare von AstraZeneca, Abbott Diabetes Care, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Menarini, Merck Sharp & Dohme, Nintamed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis, Servier, Ypsomed. „Advisory board“: Abbott Diabetes Care, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Minimed, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis. Gesellschafterin decide Clinical Software GmbH. Forschungsgelder von A. Menarini Diagnostics, B. Braun, Metronom Health, Novo Nordisk, Profusa Inc., Roche Diabetes Care, Sanofi-Aventis.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. Gebel E (2012) The start of something good: The discovery of HbA<sub>1c</sub> and the american diabetes association samuel rahbar outstanding discovery award. *Diabetes Care* 35(12):2429–2431. <https://doi.org/10.2337/dc12-1763>
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, Davies MJ (2020) 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 63(12):221–228. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
3. Beyond AC, Group W (2018) Need for regulatory change to incorporate beyond A1C glycemic metrics. *Diabetes Care* 41(6):92–94. <https://doi.org/10.2337/dci18-0010>
4. Gerritsen M, Jansen JA, Lutterman JA (1999) Performance of subcutaneously implanted glucose sensors for continuous monitoring. *Neth J Med* 54(4):167–179
5. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, Wesley DM (2013) Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: The ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* 7(2):562–578
6. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, Wesley DM (2013) Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 15(3):198–211. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0051>
7. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Phillip M (2017) International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40(12):1631–1640. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Phillip M (2019) Clinical

- targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
9. American Diabetes Association (2020) 7. diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 43(Suppl 1):77–88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>
  10. Rodbard D (2017) Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes Technol Ther* 19(53):S25–S37. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0035>
  11. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, Garg SK (2019) State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther* 21(2):66–72. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0384>
  12. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL (2019) Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 42(3):400–405. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
  13. <https://diatribe.org/going-beyond-a1c-%E2%80%93one-outcome-can%E2%80%99t-do-it-all#7>. Zugegriffen: 24. Juli 2022
  14. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB (2016) Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* 39(8):1299–1306. <https://doi.org/10.2337/dc15-2727>
  15. Bergenstal RM, Gal RL, Connor C, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, T1D Exchange Racial Differences Study Group (2017) Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med* 167(2):95–102. <https://doi.org/10.7326/M16-2596>
  16. Cohen RM, Franco RS, Khera PK, Smith EP, Lindsell CJ, Ciraolo PJ, Joiner CH (2008) Red cell life span heterogeneity in hematologically normal people is sufficient to alter HbA1c. *Blood* 112(10):4284–4291. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-154112>
  17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R (2016) Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 388(10057):2254–2263
  18. Haak T, Hanaire H, Aijan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G (2017) Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: A multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 8(1):55–73. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>
  19. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, Weinzimer SA (2017) Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: A consensus report of the american association of clinical endocrinologists, the american association of diabetes educators, the american diabetes association, the endocrine society, JDRF international, the leona M. and harry B. helms/heritable trust, the pediatric endocrine society, and the T1D exchange. *Diabetes Care* 40(12):1622–1630. <https://doi.org/10.2337/dc17-1624>
  20. American Diabetes Association (2019) 14. management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1):165–172. <https://doi.org/10.2337/dci19-S014>
  21. Advani A (2020) Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 63(2):242–252. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05027-0>
  22. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, Zhou J (2020) Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22(2):72–78. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0251>
  23. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, de Boer IH (2020) Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diab Res Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>
  24. <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=1>. Zugegriffen: 24. Juli 2022
  25. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/advancing-glycemic-management-in-people-with-diabetes>. Zugegriffen: 24. Juli 2022
  26. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, Kjolhede K, Dotevall A, Elfvin A, Berntorp K (2019) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: An observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 62(7):1143–1153. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4850-0>
  27. Runge AS, Kennedy L, Brown AS, Dove AE, Levine BJ, Koontz SP, Wood R (2018) Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes. *Clin Diabetes* 36(2):112–119. <https://doi.org/10.2337/cd17-0094>
  28. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puh S, Walker TC, Price DA (2019) Associations between HbA1c and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med* 36(12):1637–1642. <https://doi.org/10.1111/dme.14065>
  29. Vigersky RA, McMahon C (2019) The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21(2):81–85. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>
  30. Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y, Washio K, Matsutani S, Tsunoda T, Koyama H (2021) Association of time in range with hemoglobin A1c, glycosylated albumin and 1,5-anhydro-D-glucitol. *J Diabetes Investig* 12(6):940–949. <https://doi.org/10.1111/jdi.13437>
  31. Aleppo G (2021) Clinical application of time in range and other metrics. *Diabetes Spectr* 34(2):109–118. <https://doi.org/10.2337/ds20-0093>
  32. Elbarbary NS, Dos STJ, de Beaufort C, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE (2020) COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes* 21(7):1083–1092. <https://doi.org/10.1111/pedi.13084>
  33. Dillmann C, Amoura L, Fall Mostaine F, Coste A, Bounyar L, Kessler L (2022) Feasibility of real-time continuous glucose monitoring telemetry system in an inpatient diabetes unit: A pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 16(4):955–961. <https://doi.org/10.1177/1932296821994586>

## Time in range (TIR) vs. glycosylated hemoglobin type A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>): a patient-centered approach. Continuous glucose monitoring metrics in daily practice

The use of continuous glucose monitoring (CGM) systems and CGM-based metrics has increased massively in recent years in clinical care. However, HbA<sub>1c</sub> remains the most widely used parameter to assess glycemic control. Even despite its limitations, HbA<sub>1c</sub> is still the most commonly used parameter for glycemic control and outcome in clinical trials. Time in range (TIR) as a measure of CGM has many advantages over HbA<sub>1c</sub>, since it provides deeper insights into glucose variability and detection of hypoglycemia. In addition, individual TIRs can be applied, for example, in pregnant women or patients with comorbidities. TIR is a powerful tool to evaluate clinical outcomes in diabetes trials; however, standardized methods are still lacking. Changes in TIR furthermore predict the risk of diabetes complications based on the achievement of TIR-based targets. Use of CGM has improved quality of life in people living with diabetes. In recent years people living with diabetes are more familiar with the importance of TIR-based metrics as parameters of glucose control.

### Keywords

Diabetes mellitus · Glycemic control · Quality of life · Telemedicine · eHealth