

Aus der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
und
Abteilung für Diabetologie
am Mathias-Spital Rheine

**Insulinpumpentherapie mit Insulin Lispro versus
Normalinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1**
-
**Doppelblinde Cross over-Studie
unter Einbeziehung des
Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

Marie-Therese Schäfermeyer

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Maximilian Spraul
Koreferent: Prof. Dr. med. Stephan Martin

Inhaltsübersicht

	Seite
1. Einleitung	5
2. Fragestellung	11
3. Studiendesign und Methoden	12
3.1. Studienkollektiv	12
3.2. Studienablauf	14
3.3. Arbeitsweise des CGMS	17
3.4. Auswertung und statistische Analyse	19
4. Ergebnisse	21
4.1. Stoffwechselfparameter und Akutkomplikationen	21
4.1.1. HbA1c	21
4.1.2. Blutzuckerwerte	21
4.1.3. Akutkomplikationen	21
4.1.4. Insulinbedarf	22
4.1.5. Übrige klinische Parameter	22
4.2. Qualität der Sensoraufzeichnungen	23
4.2.1. Technische Daten der Sensormessungen	24
4.2.2. Auswertbare Mahlzeiten	25
4.2.3. Korrelationen zwischen prandialen Blut- und Sensorglucose- werten	26
4.3. Auswertung der postprandialen Sensordaten	26
4.3.1. Sensorglucoseverläufe des Gesamtkollektivs	26
4.3.2. Sensorglucoseverläufe des statistisch relevanten Kollektivs	27
4.3.3. Adjustierte Sensorglucoseverläufe	32
4.3.4. Run in-Phase versus Interventionsgruppen	34
4.4. Mittlere stündliche AUC im 24-Stunden-Verlauf	35
4.5. Hypoglykämiedokumentation des CGMS	35

5.	Diskussion	38
5.1.	Metabolische Kontrolle mit Insulin Lispro versus Normalinsulin	38
5.2.	Leistung des CGMS	40
5.3.	Die postprandialen Sensorglucoseverläufe	44
5.3.1.	Insulin Lispro versus Normalinsulin	44
5.3.2.	Normalinsulin U 40 versus Normalinsulin U 100	48
5.4.	Hypoglykämiedokumentation des CGMS	50
6.	Zusammenfassung	53
7.	Anhang	
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	54
7.2.	Tabellen	55
8.	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	73
	Lebenslauf	74

1. Einleitung

Die intensivierte Insulintherapie des Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 hat die Umsetzung einer nahe-normoglykämischen Stoffwechselkontrolle zum Ziel. Der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) konnte zeigen, dass sie gegenüber der konventionellen Insulintherapie mit niedrigeren HbA1c-Werten und einem deutlich geringeren Auftreten diabetischer Folgeerkrankungen bzw. einer Progressionsverzögerung bereits eingetretener Komplikationen verknüpft war [1]. Allerdings ging die während dieser Studie erzielte Stoffwechseloptimierung im intensivierten Behandlungsarm mit einer dreifach höheren Inzidenz schwerer Hypoglykämien einher. Diese Konstellation verdeutlichte die Notwendigkeit, mit der Insulintherapie neben einer Nahe-Normoglykämie zukünftig auch eine zuverlässige Hypoglykämievermeidung zu gewährleisten.

Die kontinuierliche subcutane Insulininfusion (CSII) ist für die Verwirklichung dieser Ziele ein Behandlungsinstrument, das der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) mit mehrmals täglichen Injektionen, richtige Indikation und Handhabung vorausgesetzt, etwas überlegen ist: Zwei jüngere Meta-Analysen zeigten in der Auswertung randomisierter kontrollierter Studien zu dieser Fragestellung eine moderate, statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c für die Insulinpumpentherapie um 0,4 bzw. 0,5 % auf [2; 3; 4]. Des Weiteren bestätigte sich nicht, dass die mit dieser Therapieform umgesetzte Stoffwechselkontrolle mit einer größeren Inzidenz fremdhilfebedürftiger Unterzuckerungen einhergeht, wie es im DCCT auch in der Subgruppe der Insulinpumpenträger der Fall gewesen war [5]. Im Gegenteil: Bode et al. (1996) konnten in einer kontrollierten prospektiven Untersuchung mit der Inzidenz schwerer Unterzuckerungen als primärem Zielparameter bei gleich bleibender Stoffwechselqualität eine erhebliche Reduktion der Ereignisse feststellen [6]. Andere Arbeitsgruppen berichteten in Beobachtungsstudien von einer deutlich geringeren Inzidenz schwerer Hypoglykämien trotz gleichzeitiger Verbesserung des HbA1c [7; 8]. So hat die Insulinpumpentherapie seit Einführung Ende der 70er Jahre [9] sukzessive an Bedeutung gewonnen.

Derzeit ist weltweit von über 200000 Anwendern auszugehen [10], gut 40000 sind es in Deutschland [11].

Prinzip dieser Therapieform ist, dass der bestehende absolute Insulinmangel des Patienten zum einen durch eine kontinuierlich von der Pumpe abgegebene Basalrate zur Deckung des Insulingrundbedarfs, zum anderen durch Zusatzraten, die auf Zeitpunkt, Größe und Kohlenhydratgehalt der Mahlzeiten sowie auf die jeweilige Blutzuckerhöhe abgestimmt sind, ausgeglichen wird. Damit imitiert sie das Muster der physiologischen Insulinsekretion. In der Infusionspumpe wird ausschließlich kurzwirksames Insulin genutzt, das über einen subcutan applizierten Katheter, der alle 2 bis 3 Tage gewechselt wird, für kurze Zeit jedoch jederzeit abgelegt werden kann, dem Organismus zugeführt wird. Die Basalrate kann stündlich, bei einigen Modellen auch halbstündlich wechselnd einprogrammiert werden, beläuft sich in der Regel auf Zufuhraten zwischen 0,5 und 1,3 Einheiten pro Stunde und ermöglicht die fein gesteuerte Berücksichtigung individueller Besonderheiten des basalen, tageszeitlich schwankenden Insulinbedarfs [12]. Ca. 50 % des täglichen Gesamtinsulinverbrauchs entfallen auf die Basalrate. Die Zusatzraten zur Insulinversorgung kohlenhydrathaltiger Speisen oder zur Korrektur überhöhter Blutglucosewerte werden nach dem gleichen Algorithmus ermittelt wie bei der ICT. Der Patient löst sie per Knopfdruck aus, sie werden über denselben Katheter transportiert wie das Insulin der Basalrate.

Neben Normalinsulin stehen für die Durchführung der Insulinpumpentherapie inzwischen drei kurzwirksame Insulinanaloga zur Verfügung. Die längsten Erfahrungen liegen mit Insulin Lispro (Humalog®; Eli Lilly) vor, das seit 1990 auf dem amerikanischen und seit 1996 auf dem deutschen Markt ist. 1999 kam Insulin Aspart (NovoRapid®; Novo Nordisk) hinzu, gefolgt von Insulin Glulisin (Apidra®; Sanofi Aventis), das seine deutsche Zulassung im November 2004 erhielt. Alle kurzwirksamen Insulinanaloga haben die Gemeinsamkeit, dass sie sich aufgrund einer Veränderung der Aminosäurestruktur an der β -Kette des Moleküls im Subcutangewebe deutlich geringer als Normalinsulin in Hexameren

zusammenlagern und infolgedessen schneller absorbiert werden und in der Blutbahn anfluten. Daraus resultiert ein deutlich rascherer Wirkbeginn mit höheren Insulinkonzentrationen, jedoch auch eine erheblich kürzere Wirkdauer [13; 14], wobei Insulin Lispro und Insulin Aspart in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften praktisch identisch sind [15; 16]. Siebenhofer et al. (2004) unterzogen randomisierte kontrollierte Studien, die die Durchführung der ICT mit Insulin Lispro oder Aspart gegenüber Normalinsulin verglichen, einer Meta-Analyse: HbA1c und Hypoglykämiehäufigkeit waren mit Analoga nur minimal und klinisch nicht bedeutsam geringer (minus 0,08 % bzw. minus 0,04 Hypoglykämien/Person/Monat) [17].

Welchen Effekt auf die Stoffwechselkontrolle kurzwirksame Insulinanaloga gegenüber Normalinsulin im Rahmen der Insulinpumpentherapie haben, wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht [Insulin Aspart: 18; 19; Insulin Glulisin: keine; Insulin Lispro: 19 - 27]. Viele von ihnen wiesen einen niedrigeren HbA1c-Wert bei den mit Analoga Behandelten nach [18; 19; 21 - 25; 27], der meistens signifikant war [21 - 24; 27] und sich in zwei Meta-Analysen bestätigte [17; 28]. Ebenso fielen die postprandialen Blutglucosewerte in fast allen Untersuchungen mit kurzwirksamen Insulinanaloga signifikant niedriger aus [21 - 25; 27]. Auch die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse war insgesamt geringfügig geringer, jedoch nicht signifikant [17].

Nur die Arbeit von Zinman et al. (1997) wurde in einem doppelblinden Cross over-Design durchgeführt [27]. Eine Schwäche dieser Studie war jedoch, dass mehr als die Hälfte ihrer Teilnehmer erst zu Beginn der Untersuchung auf die Insulinpumpentherapie umgestiegen war. Des Weiteren schloss sie Diabetiker mit rezidivierenden Ereignissen schwerer Hypoglykämien in der Anamnese von der Teilnahme aus. Genau diese Patienten profitieren jedoch - wie weiter oben dargestellt - von den Eigenschaften der CSII und stellen deshalb eine bedeutende Subgruppe der Insulinpumpenträger dar.

Fast alle bisherigen Studien, die den Vergleich von Insulin Lispro oder Aspart mit Normalinsulin im Rahmen der CSII zum Thema hatten, leiteten die beobachteten Veränderungen der Stoffwechselkompensation aus HbA1c- sowie prä- und postprandial gemessenen Blutglucose-Werten ab. Nur Hedman et al. (2001) führten engmaschigere postprandiale Blutglucosebestimmungen durch, die die Auswertung in Konzentrationszeitkurven ermöglichten [20]. Des Weiteren erfolgte in keiner der genannten Untersuchungen eine systematische Überprüfung der Lebensqualität.

So entstand das Konzept, in einem doppelblinden gekreuzten Vorgehen die Fragestellung früherer Arbeiten aufzugreifen und die Therapiequalität der Insulinpumpentherapie mit Normalinsulin und Insulin Lispro im Vergleich zu überprüfen, wobei Menschen mit häufigen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen wurden. Weitere wichtige Aspekte der Studie waren die standardisierte Untersuchung der Lebensqualität der Teilnehmer, deren Ergebnisse Gegenstand einer gesonderten Arbeit sind, sowie die Durchführung einer kontinuierlichen subcutanen Glucosemessung pro Studienphase mit dem Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

Wesentlicher Stützpfeiler jeder Form der intensivierten Insulintherapie ist die mehrmals tägliche Kontrolle der Blutglucose. Sie erlaubt jedoch nur punktuelle Einblicke in die Stoffwechselkompensation. Mit der Idee der kontinuierlichen Glucosemessung ist die Absicht verknüpft, aufgrund engmaschigerer Daten zu therapeutischen Konsequenzen zu gelangen, die die Stoffwechselqualität verbessern, das heißt zu einer weiteren Optimierung des HbA1c ohne begleitende Zunahme der Hypoglykämiehäufigkeit führen. Für die Betroffenen ist sie zudem mit der Hoffnung verbunden, auf weniger Blutzucker-selbstkontrollen angewiesen zu sein.

Das CGMS der Firma Medtronic MiniMed war das erste ambulant verfügbare System [29]. Es kam in den USA 1999 auf den Markt, ein Jahr später auch in Deutschland, und war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung das einzige in

der EU zugelassene Instrument zur kontinuierlichen Glucosemessung. Wie alle übrigen derzeit verfügbaren Systeme misst es minimal-invasiv subcutan die interstitielle Glucosekonzentration, die eine enge Korrelation mit den Blutzuckerwerten aufweist [30; 31]. Es liefert bis zu 72 Stunden alle 5 Minuten Glucosewerte, die retrospektiv ausgelesen werden. Täglich sind mehrere Kalibrationen erforderlich. Eine genaue Beschreibung der Arbeitsweise erfolgt im Methodenteil. Das CGMS wurde zum Echtzeitwerte liefernden Guardian RT® weiterentwickelt [32], der seit einigen Monaten am deutschen Markt verfügbar ist.

Andere Systeme des kontinuierlichen Glucosemonitorings sind der GlucoDay®-Sensor (Menarini, seit 2001 in der EU zugelassen), ein Mikrodialyse-System, das bis zu 48 Stunden alle drei Minuten einen direkt ablesbaren Glucosewert ermittelt und nur einmal kalibriert zu werden braucht [33; 34], sowie der telemetrisch arbeitende Freestyle NavigatorTM® (Abbott, noch nicht in der EU zugelassen). Er liefert minütlich Glucosewerte in Echtzeit und wird einmal pro 72 h-Messperiode kalibriert. Clarke et al. (2005) wiesen mit diesem System eine gegenüber der aktuellen CGMS-Version verbesserte Messgenauigkeit hypoglykämischer Glucosewerte nach [35].

Zwei transdermal arbeitende Geräte, der GlucoWatch G2 Biographer® (Cygnus) sowie das Pendra®-System (Pendragon Medical), sind 2005 nach Konkurs des jeweiligen Herstellers vom Markt genommen bzw. nicht weiterentwickelt worden.

Derzeit ist nicht anzunehmen, dass die Einbeziehung von CGMS-Daten in therapeutische Empfehlungen, die im Übrigen auf den Blutzuckerselbstkontrollwerten der Patienten basieren, zu einer Stoffwechseloptimierung führt. Nur vier der zahlreichen Untersuchungen, die das CGMS einsetzten, überprüften diese Frage randomisiert kontrolliert [36 - 39]. Unter ihnen konnten nur Ludvigsson et Hanas (2003) eine signifikante Verbesserung des HbA1c nachweisen [38]. Des Weiteren ist auch fraglich, ob der Einsatz des CGMS eine Senkung der Unterzuckerungshäufigkeit zur Folge haben kann. Tanenberg et al.

(2004) zeigten zwar eine signifikant niedrigere Hypoglykämiedauer, jedoch nicht -frequenz auf [39]. Ob diese Datenlage der eingeschränkten Messgenauigkeit des Instruments, die in den meisten Publikationen thematisiert wurde, zuzuschreiben ist, ist unklar.

Diverse jüngere Arbeiten haben das System bei Insulinpumpenträgern als Dokumentationsinstrument zum Vergleich verschiedener therapeutischer Maßnahmen verwendet [40 - 43]. In dieser Intention wurde das CGMS auch in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt. Die Auswertung seiner Daten konzentrierte sich auf die Erfassung postprandialer Glucosebewegungen und die Dokumentation von Unterzuckerungsereignissen. Beide Aspekte wurden von Weinzimer et al. (2004) als Hauptindikationen für seinen Einsatz angesehen [44].

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit sollte folgende Fragen beantworten:

1. Fallen in einem Kollektiv von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, die zum Teil rezidivierende schwere Hypoglykämien in der Vorgeschichte haben und eine Insulinpumpentherapie anwenden, die postprandialen Blut- und Sensorglucosewerte sowie die postprandialen Flächen unter der Glucosekurve mit Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin signifikant unterschiedlich aus?
2. Führt die Verwendung von Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin U 100 zu bedeutsam geringeren Sensorglucoseexkursionen im 24-Stunden-Verlauf?
3. Zeigen sich zwischen den Interventionsgruppen Unterschiede der Unterzuckerungshäufigkeit und während der Sensormessungen auch hinsichtlich des Zeitpunktes sowie der Dauer der Hypoglykämien?

Weiterer primärer Zielparameter war die Erfassung des HbA1c-Wertes, deren detaillierte Auswertung Gegenstand einer gesonderten Doktorarbeit ist. Des Weiteren wird dort auch die Untersuchung der Lebensqualität unter dem Einfluss der beiden Therapieformen dargestellt.

3. Studiendesign und Methoden

3.1. Studienkollektiv

In die Studie wurden 32 Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 (nach WHO-Kriterien) eingeschlossen, die seit mindestens sechs Monaten eine Insulinpumpentherapie durchführten und sich in diabetologischer Betreuung durch die Insulinpumpen-Ambulanz der Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf befanden. Alle Patienten hatten zu einem früheren Zeitpunkt, immer zu Beginn der Insulinpumpentherapie, nach Bedarf auch in deren Verlauf, an einem strukturierten fünftägigen stationären Trainings- und Behandlungsprogramm für die CSII teilgenommen.

Das Vorliegen von Folgeerkrankungen und stattgehabten Ketoazidosen in der Anamnese sowie insbesondere das Vorkommen häufiger, auch fremdhilfebedürftiger Hypoglykämien in der Vorgeschichte waren kein Ausschlussgrund. Das Kollektiv der in der dortigen Pumpenambulanz betreuten CSII-Anwender setzte sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns zu gut 40 % aus Patienten zusammen, die mit einer ICT rezidivierende schwere Hypoglykämien gehabt hatten und deshalb auf die Insulinpumpenbehandlung umgestiegen waren [8]. Ebenso stellte die Höhe des HbA1c-Wertes kein entscheidendes Kriterium für die Aufnahme in die Studie dar.

Ausschlusskriterien waren: Alter jünger als 18 oder älter als 65 Jahre, Vorliegen oder Eintreten einer Schwangerschaft, Stillzeit, unzureichende Mitarbeit hinsichtlich der geforderten Blutzucker- und Therapieselbstkontrollen sowie deren Dokumentation, lebensbedrohliche oder maligne Erkrankungen und Drogenabusus.

Die Studie war von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn ausführlich über die möglichen Risiken aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis.

Im Studienverlauf kam es zum Ausschluss von insgesamt fünf Teilnehmern: eine Patientin wurde während der ersten Interventionsphase schwanger, zwei Teilnehmer waren aus beruflichen und privaten Gründen nicht dazu in der Lage, die geforderten Ambulanzbesuche wahrzunehmen. Zwei weitere waren nach der ersten Interventionsphase mit der veränderten Stoffwechselkontrolle zu Beginn der zweiten so unzufrieden, dass sie die Studie nicht weiter fortsetzen wollten. Von ihnen hatte der eine während der ersten Phase Insulin Lispro, der andere Normalinsulin angewendet.

Das auswertungsrelevante Studienkollektiv umfasste also 27 Teilnehmer (11 Frauen und 16 Männer). Das Alter betrug $39,5 \pm 12,8$ Jahre (Spannweite 18 bis 62). Im Mittel hatten die Teilnehmer seit $18,0 \pm 11,8$ (3 bis 45) Jahren ihre Diabeteserkrankung. Die durchschnittliche Dauer der zu Studienbeginn praktizierten Insulinpumpentherapie belief sich auf $2,7 \pm 1,4$ (0,8 bis 5) Jahre. Die mittlere Basalrate lag bei $1,2 \pm 0,5$ IE/h, der mittlere tägliche Gesamtinsulinbedarf bei $50,0 \pm 16,6$ Einheiten. Der Body-Mass-Index betrug durchschnittlich $24,8 \pm 3,2$ kg/qm bei einem Gewicht von $77,5 \pm 13,4$ kg. Das mittlere Ausgangs-HbA1c lag bei $7,6 \pm 0,7$ %.

Während der letzten 12 Monate vor Einschluss war es zu insgesamt 16 schweren Hypoglykämien gekommen ($=0,59$ Ereignisse/Person/Jahr). Ketoazidosen oder Katheterabszesse waren im selben Zeitraum nicht aufgetreten.

Folgende Insulinpumpenmodelle waren im Verlauf der Studie im Einsatz: Dahedi 25, H-Tron plus und D-Tron der Firma Disetronic sowie die Modelle 507 C bzw. 508 der Firma Medtronic MiniMed. Zum Einschlusszeitpunkt nutzten 23 Teilnehmer Normalinsulin in einer U 40-Konzentration, drei in einer U 100-Konzentration, einer Insulin Lispro.

Drei Teilnehmer hatten eine Retinopathie, wobei bei einem eine milde Form und bei den übrigen zwei ein Zustand nach Laserkoagulation bei vormals

proliferativer Retinopathie vorlagen. Bei zwei Teilnehmern bestand eine periphere sensible Polyneuropathie. Vier Patienten hatten eine Mikroalbuminurie, einer eine Makroalbuminurie. Eine klinisch manifeste Niereninsuffizienz bestand in keinem Fall. Vier Teilnehmer behandelten sich mit antihypertensiven Medikamenten, fünf waren Raucher.

Studienkollektiv (n=27)	
Alter (Jahre)*	39,5 ± 12,8
F/M (n)	11/16
Diabetesdauer (Jahre)*	18,0 ± 11,8
Dauer der CSII (Jahre)*	2,7 ± 1,4
HbA1c (%; Normbereich: 4,2-6,1)*	7,6 ± 0,7
Insulinbedarf (IE/Tag)*	50,0 ± 16,6
Basalrate (IE/h)*	1,2 ± 0,5
BMI (kg/qm)*	24,8 ± 3,2
Gewicht (kg)*	77,5 ± 13,4
Folgeerkrankungen:	
- Retinopathie (n)	3
- Nephropathie im Stadium der Mikroalbuminurie (n)	4
- Nephropathie im Stadium der Makroalbuminurie (n)	1
- Periphere sensible Polyneuropathie (n)	2

Tabelle 1: Basisdaten der Studienteilnehmer
* Mittelwert und Standardabweichung (SD)

3.2. Studienablauf

Die Untersuchung erfolgte in einem Zeitraum von November 2000 bis Februar 2002 als monozentrische, randomisierte doppelblinde Studie in parallelem Cross over-Design.

Zum Einschlusszeitpunkt wurde eine Untersuchung auf diabetesbezogene Folgeerkrankungen vorgenommen. Diese umfasste die Durchführung eines beidseitigen Fundusfotos mit der nicht-mydratischen Funduskamera, die Überprüfung des Vibrationsempfindens mit der Rydell-Seiffer-Stimmgabel, die Testung des Berührungsempfindens mit dem Semmes-Weinstein-Filament

sowie die Untersuchung der Stumpf-Spitz-Diskrimination an den Füßen, des Weiteren eine Blutdruckmessung und Gewichtskontrolle. Folgende Laborparameter wurden bestimmt: HbA1c, Serumkreatinin, Triglyceride, Gesamt-Cholesterin mit HDL und LDL sowie Albumin im Spontanurin. Für die HbA1c-Bestimmung wurde die HPLC-Methode DIAMAT der Firma Biorad mit einem Normbereich von 4,2 bis 6,1 % und einem Mittelwert von $5,1 \pm 0,5$ % eingesetzt (Inter- und Intra-Assay-Variation < 2 %). Darüber hinaus erfolgte eine standardisierte Befragung zur Häufigkeit der schweren Hypoglykämien, Ketoazidosen und Abszesse der Katheterinsertionsstellen im Verlauf der letzten 12 Monate.

Eine schwere Hypoglykämie war definiert als jegliches Fremdhilfe erforderndes Ereignis inklusive der Notwendigkeit einer intravenösen Glucose- oder subcutanen/intramuskulären Glucagongabe.

Leichte Hypoglykämien waren von den Teilnehmern bemerkte Unterzuckerungsanzeichen oder asymptomatische Blutzuckerwerte < 50 mg/dl, deren Behandlung jedoch keiner Fremdhilfe bedurfte.

Ketoazidose meinte eine eigenständig nicht behandelbare Hyperglykämiephase mit begleitender Ketonurie, die die Konsultation eines Arztes oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatte.

Als Abszess wurde eine Infektion der Kathetereinstichstelle dann bezeichnet, wenn sie eine antibiotische Therapie oder chirurgische Intervention erforderlich machte.

Während einer Run in-Phase von 16 Wochen Dauer setzten die Teilnehmer zunächst ihre Pumpentherapie mit dem bisher genutzten Insulin fort. Deren Umsetzung basierte auf den etablierten Algorithmen der intensivierten Insulintherapie [45]. Drück-Ess-Abstände wurden bei BZ-Werten < 150 mg/dl nicht vorgenommen [46]. Der präprandiale Blutzucker-Zielbereich lag bei den

Teilnehmern in einem Bereich von 80 bis 120 mg/dl. Das normale Korrekturintervall nach letzter Insulinbolusabgabe betrug für Normalinsulin vier und für Insulin Lispro zwei Stunden. Zwischenmahlzeiten waren zu jedem gewünschten Zeitpunkt erlaubt. Zur Blutzuckerselbstkontrolle benutzten die Teilnehmer ihr bisheriges Gerät, das anlässlich jedes Ambulanz-Besuches mittels Parallelmessung mit der Labormethode (Beckman Glucose Analyzer, Beckman Instruments) überprüft wurde. Der Insulinkatheter sollte alle 2 bis 3 Tage gewechselt werden.

In Woche 8 dieses Intervalls erfolgte die erste 72-Stunden-Messperiode mit dem CGMS der Firma Medtronic MiniMed. Nach Vermittlung der Handhabung des Gerätes entsprechend den Anweisungen im zugehörigen Handbuch erfolgten der Anschluss und die Initialisierung des Sensors. Die Insertionsstelle der Sensorelektrode lag mindestens 10 cm vom Einstichort des Insulinkatheters entfernt. Die Teilnehmer wurden gebeten, während der Messphase ihre normalen Alltagsaktivitäten fortzusetzen.

Zu Beginn der ersten Interventionsphase nach Woche 16 erfolgte die randomisierte und doppelblinde Zuteilung in die Behandlungsgruppe mit Normalinsulin (Huminsulin Normal U 100) oder Insulin Lispro (Humalog) als Pumpeninsulin für einen Zeitraum von weiteren 16 Wochen, danach der Wechsel in die jeweilige Gegengruppe mit identischem Zeitintervall. Während dieser Phasen lag das Korrekturintervall nach letzter Insulinbolusabgabe einheitlich bei vier Stunden. Die Bereitstellung der Studieninsuline in neutralen Ampullen wurde durch die Zentralapotheke der Universitätsklinik Düsseldorf gewährleistet. Die eingesetzten Insuline stellte die Firma Eli Lilly zur Verfügung. Jeweils in Woche 8 einer Phase trugen die Teilnehmer ein zweites und drittes Mal für 72 Stunden den Glucosesensor.

Follow up-Besuche in der Pumpenambulanz erfolgten alle zwei Monate. Die Teilnehmer sollten an sieben Tagen während der letzten zwei Wochen einer Studienphase und während der Sensoraufzeichnung Blutzuckertagesprofile mit

prä- und postprandialen Blutzuckerwerten (zwei Stunden nach dem Essen), Anzahl der Mahlzeiten einschließlich des Kohlenhydratgehalts sowie die applizierten Insulindosen auf einem vorgegebenen Dokumentationsbogen protokollieren. Während der Sensormessung waren alle erhobenen Blutglucosewerte, darunter vier zur Kalibration des Gerätes, in den Sensor einzugeben, ebenso Zeitpunkt der Mahlzeit sowie Insulinabgabe. Im übrigen Verlauf der Studie waren Blutzuckertagesprofile mit 3 bis 4 Messungen täglich, also präprandial und vor dem Zubettgehen, Standard. Im Rahmen des Ambulanzbesuches legten Arzt und Patient anhand der Blutzucker-Dokumentationsbögen eventuell notwendige Therapieanpassungen sowohl der Basal- als auch der Zusatzrate oder der Korrekturalgorithmen fest. Nach Abschluss der Run in- sowie der einzelnen Interventionsphasen wurden erneut die Häufigkeit der Akutkomplikationen erhoben, das Gewicht sowie oben genannte Laborparameter kontrolliert. Am Ende der Studie erfolgte eine Kontrolluntersuchung auf diabetische Spätkomplikationen, die methodisch mit derjenigen zum Einschlusszeitpunkt identisch war.

3.3. Arbeitsweise des CGMS

Der Glucosesensor der Firma Medtronic MiniMed, im angloamerikanischen Sprachgebrauch bezeichnet als Continuous Glucose Monitoring System (CGMS®), besteht aus einer sterilen, mit Glucoseoxidase beschichteten Elektrode, die mit Hilfe einer mechanischen Applikationshilfe sowie einer Insertionsnadel in die Subcutis des Abdomen eingebracht wird und dort alle 10 Sekunden eine Messung der extrazellulären Glucosekonzentration bis zu einer Dauer von 72 Stunden vornimmt. Die Oxidation der Glucose durch die Oxidase bewirkt die Entstehung von Wasserstoffperoxid, das einen kleinen elektrischen Gradienten, proportional zur interstitiellen Glucosekonzentration, generiert. Diese 10-sekündlich gemessenen Gradienten werden über ein Verbindungskabel an den in der Regel am Gürtel getragenen Monitor übertragen, der sie alle fünf Minuten zu Durchschnittswerten zusammenfasst und speichert. Sie werden nach Beendigung der Sensormessung bei der computergestützten Auslesung in Blutglucosewerte in mg/dl oder mmol/l

umgerechnet (Messbereich: 40 bis 400 mg/dl). Für diesen Prozess wird auf eine retrospektive Kalibrierung zurückgegriffen, die erfordert, dass der Träger des Sensors täglich mindestens vier Blutzuckerselbstkontrollwerte als Kalibrierungsgrundlage in das Gerät eingibt. Im Verlauf eines 24-Stunden-Intervalls werden vom Sensor insgesamt 288 Glucosewerte erzeugt [29; 44; 47]. Der Monitor dient auch zur Eingabe verschiedener Ereignisse wie Mahlzeiteinnahme, Insulinabgabe, Hypoglykämie oder körperliche Betätigung. Darüber hinaus ist er mit einem Alarmsystem ausgestattet, das eine inkorrekte Sensortätigkeit anzeigen würde, sowie mit weiteren Basisfunktionen zur Patientenidentifizierung und Initialisierung der Sensormessung.



Abbildung 1: Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Es ist dem Träger des Sensors nicht möglich, „online“ den aktuellen Glucosewert abzulesen. Die Auslesung der Glucoseverläufe erfolgt ausschließlich retrospektiv nach Download der Daten über eine Infrarotschnittstelle in ein Software-Programm. Für die vorliegende Studie wurde die Version 1.7 A der MiniMed CGMS Com-Station Software benutzt. Diese erlaubt die Darstellung der Glucoseverläufe in 24-Stundendiagrammen, auch in Projektion aufeinander, so dass Tag-zu-Tag-Abweichungen oder -Regelmäßigkeiten gut sichtbar werden. Sie gewährleistet eine statistische Auswertung der wichtigsten Genauigkeitsparameter: Anzahl der eingegebenen Blutzuckerwerte zur Kalibration, Korrelationskoeffizient zwischen Kalibrations- und Sensorwerten, Angabe deren durchschnittlicher absoluter Differenz sowie

die Durchschnittswerte der Sensor- und Blutzuckermessungen inklusive Standardabweichung und Spannweite. Eine Detailansicht aller Sensordaten in Excel-Format bietet die Grundlage für eine weitere statistische Bearbeitung.

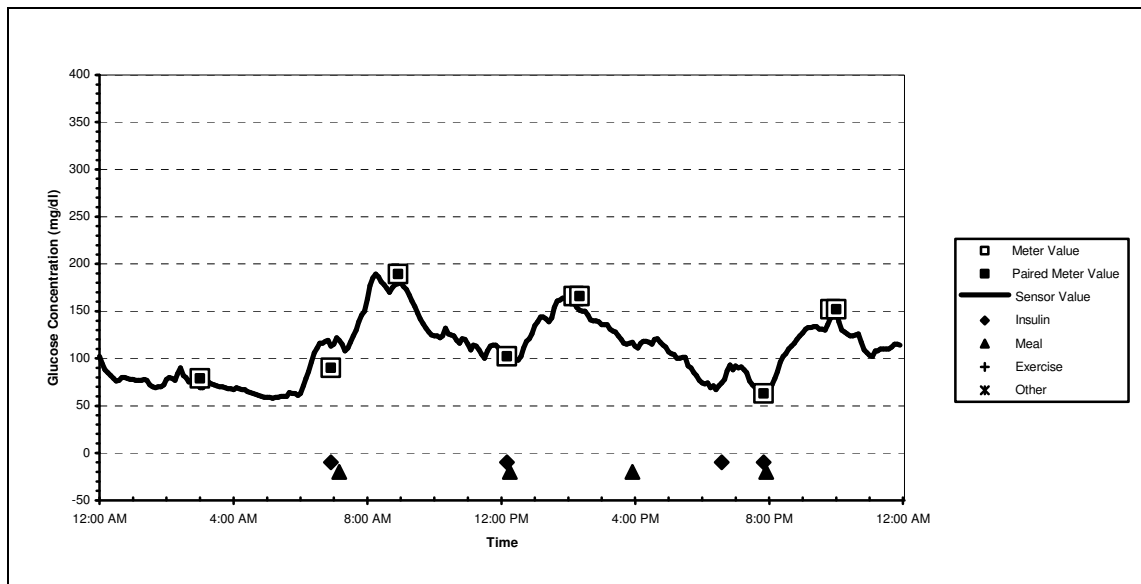


Abbildung 2: Exemplarische 24-Stunden-Kurve eines Studienteilnehmers (Run in)

3.4. Auswertung und statistische Analyse

Sensor-Tagesprofile wurden dann in die Auswertung aufgenommen, wenn sie gemäß der Firmen-Software als optimal bezeichnet wurden, d.h. einen Korrelationskoeffizienten zwischen Kalibrations- und Sensorwerten von mindestens 0,79 und eine durchschnittliche absolute Differenz dieser Werte von maximal 28 % aufwiesen. Des Weiteren mussten mindestens drei Blutzuckerwerte pro Tag zur Kalibration des Sensors eingegeben worden sein [48]. Daten nicht optimaler Tage wurden mit berücksichtigt, wenn sie zwischen zwei ausreichend genauen Kalibrationswerten lagen [49].

Für die Auswertung der Postprandialverläufe war Voraussetzung, dass eine intakte Sensorkurve vorlag und die betreffende Mahlzeit an einem Tag eingenommen wurde, dessen Sensoraufzeichnung die oben genannten Genauigkeitskriterien erfüllte. Darüber hinaus musste eine Dokumentation von Bolusabgabe, Esszeitpunkt sowie prä- und postprandialen Blutzuckerwerten in Sensorkurve bzw. Dokumentationsbogen vorhanden sein. Bis 4 Stunden zuvor

durfte keine Kohlenhydrataufnahme oder Korrekturinsulingabe von 4 Einheiten oder mehr erfolgt sein. Wurde bereits nach zwei bis vier Stunden postprandial erneut gegessen, fanden nur die ersten zwei Stunden nach der Mahlzeit Berücksichtigung in der Auswertung, sonst die Stunden 0 bis 4.

Die „total area under the curve“ (AUC) wurde mit Hilfe der Flächeninhaltsgleichung für Trapeze berechnet [50; 51]. Sie lautet: $F = \frac{1}{2} \times (a + c) \times h$. Für die Bestimmung der Flächeninhalte aus den CGMS-Daten entspricht die Höhe h des Trapezes dem zeitlichen Abstand von 5 Minuten auf der x-Achse, die Seiten a und c des Trapezes entsprechen den Sensorglucosewerten auf der y-Achse. Für jede auswertbare Mahlzeit wurde die frühpostprandiale AUC 0 bis 2 Stunden nach dem Essen bzw. spätpostprandiale AUC 2 bis 4 Stunden nach dem Essen berechnet.

Eine durch den Sensor dokumentierte Hypoglykämie war definiert als eine mindestens 15 Minuten dauernde Aufzeichnung eines Glucosewertes ≤ 50 mg/dl. Eine solche Episode galt als beendet, wenn mindestens 30 Minuten lang der Sensorwert über dieser Grenze lag [39].

Vorab wurden sämtliche abhängigen Variablen hinsichtlich Normalverteilung getestet und in einer multifaktoriellen multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign auf sequentielle Übertragungs- und Carry over-Effekte überprüft. Spezifische Differenzen der beiden Teilnehmergruppen wurden bei Vorliegen kategorialer Merkmale mittels Cross-Table mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Es wurde der Student T-Test für abhängige bzw. verbundene Stichproben angewendet und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Deskriptive Werte werden wiedergegeben als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung (SD), in den Sensorglucosedigrammen als Mittelwerte und Standardfehler (SEM).

Die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mithilfe der Programme SPSS 12 sowie Microsoft Excel 2002.

4. Ergebnisse

4.1. Stoffwechselparameter und Akutkomplikationen

Der Datensatz aller 27 Studienteilnehmer konnte für die Auswertung berücksichtigt werden. Da Untersucher-, Zeitreihen- oder Überhangeffekte ausgeschlossen werden konnten, erfolgte die Darstellung der Daten beider Interventionsphasen kombiniert.

4.1.1. HbA1c

Zum Einschlusszeitpunkt betrug das mittlere HbA1c $7,60 \pm 0,7$ %, am Ende der Run in-Phase $7,51 \pm 0,9$ %. Die Gruppe der mit Insulin Lispro Behandelten wies nach der 16-wöchigen Interventionsphase einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von $7,25 \pm 0,9$ % auf, bei der Normalinsulin-Gruppe lag der entsprechende Wert bei $7,55 \pm 0,7$ %. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,050$).

4.1.2. Blutzuckerwerte

Für die präprandialen Blutglucosewerte ergaben sich zwischen den beiden Interventionsgruppen keine wesentlichen Unterschiede. Sie lagen in der Lispro-Gruppe bei im Mittel $129,1 \pm 40,3$, in der Normalinsulin-Gruppe bei $131,8 \pm 39,4$ mg/dl, während der Run in-Phase bei $133,6 \pm 35,8$ mg/dl. Die Blutzuckerwerte zwei Stunden postprandial waren mit durchschnittlich $155,7 \pm 52,3$ mg/dl in der Lispro-Gruppe signifikant niedriger als in der Normalinsulin-Gruppe mit $185,4 \pm 47,4$ mg/dl ($p=0,002$). Der mittlere Postprandialwert der Run in-Phase betrug $183,1 \pm 51,7$ mg/dl.

4.1.3. Akutkomplikationen

Während der Interventionsphase mit Insulin Lispro kam es bei drei Teilnehmern zu vier schweren Hypoglykämien ($=0,04$ /Person/Monat). In der Normalinsulin-Gruppe ereignete sich eine fremdhilfebedürftige Unterzuckerung, die eine intravenöse Glucoseinfusion erforderlich machte ($=0,01$ /Person/Monat), während der Run in-Phase waren es vier Episoden bei ebenfalls drei Teilnehmern ($0,04$ /Person/Monat entsprechend). Simultan zu den Aufzeichnungen des CGMS trat keine schwere Hypoglykämie auf.

Insgesamt standen 625 leichte Hypoglykämien in der Lispro-Gruppe (=6,2/Teilnehmer/Monat) 527 Ereignissen in der Normalinsulin-Gruppe (=5,2/Teilnehmer/Monat, $p=0,30$) gegenüber. Während der Run in-Phase hatten sich 403 (=4,6/Teilnehmer/Monat) leichte Unterzuckerungen ereignet.

Eine Ketoazidose trat während der Normalinsulin-Intervention auf, ein Katheterabszess in der Lispro-Gruppe.

4.1.4. Insulinbedarf

Die mittlere stündliche Basalrate änderte sich im Verlauf der Studie nicht. Sie lag bei durchschnittlich $1,1 \pm 0,4$ IE/h. Auch der Gesamtinsulinbedarf wies zwischen den beiden Behandlungsgruppen praktisch keinen Unterschied auf ($45,1 \pm 15,7$ bei Lispro vs. $44,9 \pm 13,9$ IE/Tag bei Normalinsulin, $p=0,86$). Damit entfielen auf die Basalrate knapp 59 % des durchschnittlichen täglichen Gesamtinsulinbedarfs.

Die mittlere Anzahl der Kohlenhydrateinheiten pro Hauptmahlzeit war in der Lispro-Gruppe tendenziell niedriger als in der Normalinsulin-Gruppe ($4,0 \pm 1,4$ versus $4,3 \pm 1,5$ KE/Mahlzeit, $p=0,09$), die durchschnittliche Bolusgabe pro KE geringfügig höher ($1,5 \pm 0,4$ versus $1,4 \pm 0,4$ Einheiten pro KE, $p=0,23$).

4.1.5. Übrige klinische Parameter

Das Gewicht der Studienteilnehmer blieb mit durchschnittlich 77 ± 14 kg im Verlauf der Interventionen unverändert.

Die Gesamtcholesterinwerte waren am Ende der Lispro-Phase signifikant niedriger als nach der Normalinsulin-Phase (191 ± 34 vs. 203 ± 37 mg/dl, $p=0,02$), alle übrigen Parameter des Lipidprofils sowie die Kreatininwerte änderten sich nicht bedeutsam. Auch die mittleren Blutdruckwerte blieben im Verlauf normwertig (siehe Anhang, Tabelle I, S. 55). Diabetesbezogene Folgekomplikationen traten während der Studie nicht neu auf. Vorbestehende Schädigungen veränderten sich in ihrer Ausprägung nicht.

Studienkollektiv (n=27)	Run in	Lispro	Normalinsulin	p [°]
HbA1c (% Norm 4,2-6,1)	7,51 ± 0,9	7,25 ± 0,9	7,55 ± 0,7	0,050
Blutzucker prä (mg/dl)¹	133,6 ± 35,8	129,1 ± 40,3	131,8 ± 39,4	0,69
Frühstück	142,0 ± 32,4	133,4 ± 35,4	133,8 ± 34,7	
Mittagessen	127,9 ± 32,9	131,7 ± 38,3	131,5 ± 33,2	
Abendessen	131,0 ± 28,1	121,8 ± 47,1	130,2 ± 49,7	
Blutzucker 2 h post (mg/dl)¹	183,1 ± 51,7	155,7 ± 52,3	185,4 ± 47,4	0,002
Frühstück	194,8 ± 38,3	154,9 ± 54,1	194,8 ± 50,2	
Mittagessen	166,1 ± 47,7	148,3 ± 42,3	178,3 ± 46,6	
Abendessen	189,6 ± 48,0	164,3 ± 59,9	183,1 ± 45,4	
Schwere Hypoglykämien (n)	4	4	1	
Hypoglykämien* (n ± SD)	403 ± 14,9	625 ± 23,2	527 ± 19,5	0,30
Ketoazidosen (n)	1	0	1	
Katheterabszesse (n)	0	1	0	
Insulinbedarf (IE/Tag)¹	45,0 ± 16,4	45,1 ± 15,7	44,9 ± 13,9	0,86
Basalrate (IE/h)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,73
KE/Hauptmahlzeit¹	4,4 ± 1,8	4,0 ± 1,4	4,3 ± 1,5	0,09
Frühstück	3,8 ± 1,3	3,6 ± 1,0	3,9 ± 1,5	
Mittagessen	4,7 ± 1,6	4,2 ± 1,4	4,2 ± 1,4	
Abendessen	4,8 ± 2,2	4,4 ± 1,9	4,7 ± 1,7	
Insulin/KE (IE)¹	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,23
Frühstück	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,5	
Mittagessen	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,5	
Abendessen	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,4	
Gewicht (kg)	77,2 ± 14,0	77,1 ± 13,4	77,3 ± 13,9	0,69

**Tabelle 2: Zusammenfassung der Zielparameter am Ende der jeweiligen Studienphase
Mittelwerte und SD, falls nicht anders bezeichnet**

[°] Statistische Signifikanz bei Werten ≤ 0,05

¹ Mittelwert ± SD von sieben Blutzuckertagesprofilen mit prä- und postprandialen Werten am Ende der jeder Studienphase

* alle nicht schweren Hypoglykämien

4.2. Qualität der Sensoraufzeichnungen

Für die Bearbeitung der Sensordaten konnte nicht auf die Ergebnisse aller 27 Studienteilnehmer zurückgegriffen werden. Von den insgesamt 81 Aufzeichnungen gingen 10 aus nicht geklärten Gründen verloren, sodass aus der Run in-Phase die Sensorprotokolle von 26, aus der Lispro-Phase von 20 und aus der Normalinsulin-Phase von 25 Patienten zur Verfügung standen.

Weitere 13 Protokolle mussten ausgeschlossen werden: Bei 10 Aufzeichnungen wurden an keinem Tag die Mindestanforderungen an die Genauigkeitsparameter erfüllt, wobei in vier Fällen keine ausreichende Kalibration erfolgte. In den übrigen sechs Fällen war jedoch kein Hinweis für eine falsche Gerätehandhabung auszumachen. Drei weitere Teilnehmer dokumentierten die Blutzuckerwerte, Zeiten der Mahlzeiteinnahme und Insulingaben nicht hinreichend genau, um in der Auswertung Berücksichtigung finden zu können. Somit konnten 58 Protokolle (71,6 %) ausgewertet werden: jeweils 22 der Run in-Phase und Normalinsulin-Gruppe und 14 der Lispro-Gruppe.

4.2.1. Technische Daten der Sensormessungen

Die mittlere Tragezeit des CGMS betrug $72,5 \pm 10$ Stunden, die durchschnittliche effektive Messzeit $66,4 \pm 9,5$ Stunden, entsprechend 91,6 % der Tragezeit. Es wurden im Mittel $797,3 \pm 113,7$ Sensorwerte pro Tragezeit gemessen. Der mittlere Korrelationskoeffizient r zwischen Kalibrations- und Sensorglucosewerten lag bei $0,81 \pm 0,12$, die durchschnittliche absolute Messabweichung dieser Werte bei $18,7 \pm 6,7$ %. Es wurden von den Studienteilnehmern im Mittel $5,7 \pm 1,4$ Blutzuckerwerte pro Tag zur Kalibration in den Sensor eingegeben. Der mittlere Sensorglucose-Wert lag mit $142,3 \pm 55,2$ mg/dl diskret niedriger als der Durchschnitt der Blutglucose-Werte ($150,0 \pm 60,8$ mg/dl).

70 % der kompletten 24-Stunden-Profile (79 von 113) dieser 58 Protokolle erfüllten die Genauigkeitskriterien der Firma Medtronic MiniMed für eine „optimale“ Aufzeichnung. Für die Profile angebrochener Tage lag der auswertbare Anteil mit 75 % (89 von 119) etwas höher. Fasst man diejenigen Sensordaten, die trotz korrekter Gerätehandhabung nicht optimal ausfielen, zusammen (sechs komplette Aufzeichnungen plus die hier genannten Teilausfälle), so ergab sich ein Anteil von 32 % der Gesamt-Sensordaten.

In keinem Fall wurde seitens der Teilnehmer von entzündlichen Veränderungen an der Sensoreinstichstelle berichtet.

	Run in	Lispro	NI	MW ges.
Teilnehmer (n)	22	14	22	
Tragezeit (h)	71,5	73,6	72,7	72,5
SD	9,9	10,6	10,2	10,0
Messzeit/Tragezeit (h)	64,6	66,6	68,2	66,4
SD	9,8	9,2	9,4	9,5
in % der Tragezeit	90,3	90,5	93,8	91,6
Glucosewerte/Tragezeit (n)	775	799,5	818,1	797,3
SD	117,7	114,9	112,6	113,7
Kalibrationen/Tag (n)	5,7	5,5	5,7	5,7
SD	1,9	1,0	1,2	1,4
Korrelationskoeffizient r	0,81	0,81	0,81	0,81
SD	0,13	0,11	0,12	0,12
Mittlere Sensorglucose (mg/dl)	136,3	143,0	147,9	142,3
SD	50,4	57,8	58,3	55,2
Mittlere Blutglucose (mg/dl)	146,6	151,3	152,5	150,0
SD	58,5	60,9	63,1	60,8
Spannweite der Sensorglucose				
Minimum (mg/dl)	46,3	45,0	46,6	46,1
SD	10,4	8,9	9,6	9,8
Maximum (mg/dl)	284,5	304,1	301,1	295,5
SD	51,4	82,9	73,6	69,2
Mittlere absolute Abweichung (%)	17,5	19,8	19,2	18,7
SD	6	7,2	7,3	6,7

Tabelle 3: Qualitätsparameter der CGMS-Messungen (Mittelwerte und SD)
NI Normalinsulin

4.2.2. Auswertbare Mahlzeiten

Den im Methodenteil genannten Kriterien entsprechend standen während der CGMS-Messungen 282 von insgesamt 434 Hauptmahlzeiten (65 %) als Pool zur Auswertung der postprandialen Glucoseverläufe zur Verfügung; 202 von ihnen (72 %) für vier, die übrigen 80 lediglich für zwei postprandiale Stunden, da spätpostprandial bereits wieder gegessen wurde.

Auswertbare Mahlzeiten	Run in		Lispro		NI		Gesamt
	n	n/Pat.	n	n/Pat.	n	n/Pat.	
Frühstück (bis 12.00 Uhr)	36	1,6	24	1,7	35	1,6	95
Mittag (12.00 - 18.00 Uhr)	34	1,5	23	1,6	31	1,4	88
Abend (18.00 - 22.00 Uhr)	34	1,5	24	1,7	41	1,9	99
Summe	104	4,7	71	5,1	107	4,9	282
in % der Mahlzeiten insgesamt	64,6		64,5		65,6		65,0
	161		110		163		434

Tabelle 4: Verteilung der auswertbaren Mahlzeiten während der CGMS-Messungen

4.2.3. Korrelation zwischen prandialen Blut- und Sensorglucosewerten

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den Blut- und Sensorglucosewerten vor bzw. zwei Stunden nach den Mahlzeiten lagen sämtlich $> 0,79$ und waren jeweils signifikant. Präprandial waren sie höher als postprandial.

	Run in n=22	Lispro n=14	Normalinsulin n=22
r präprandial	0,89	0,91	0,93
r postprandial	0,83	0,82	0,9

Tabelle 5: Pearson-Korrelationen zwischen den Blut- und Sensorglucosewerten
r Korrelationskoeffizient

4.3. Auswertung der postprandialen Sensordaten

4.3.1. Sensorglucoseverläufe des Gesamtkollektivs

Die Auswertung der postprandialen Glucoseverläufe aller 58 CGMS-Protokolle ergab folgende Konstellation: Bei fast gleichen präprandialen Ausgangswerten der Sensorglucose (durchschnittlich $125,4 \pm 48,6$ mg/dl in der Lispro-Gruppe, $124,9 \pm 47,6$ mg/dl in der Normalinsulin-Gruppe) lag der mittlere Wert zwei Stunden postprandial bei $149,2 \pm 70,5$ bzw. $191,7 \pm 53,7$ mg/dl. Während der Run in-Phase, in deren Verlauf bei den meisten Teilnehmern (n=19) Normalinsulin U 40 genutzt wurde, betrugen die entsprechenden Werte $120,3 \pm 39,2$ bzw. $175,5 \pm 58,4$ mg/dl.

	Run in n=22		Lispro n=14		Normalinsulin n=22	
		SD		SD		SD
Blutglucose prä (mg/dl)	120,6	42,1	120,8	46,7	121,4	46,4
Blutglucose 2 h post (mg/dl)	185,3	59,5	150,9	58,2	193,0	57,6
Sensorglucose prä (mg/dl)	120,3	39,2	125,4	48,6	124,9	47,6
Sensorglucose 2 h post (mg/dl)	175,5	58,4	149,2	70,5	191,7	53,7

Tabelle 6: Prä-/postprandiale Glucosewerte des Gesamtkollektivs (MW und SD)

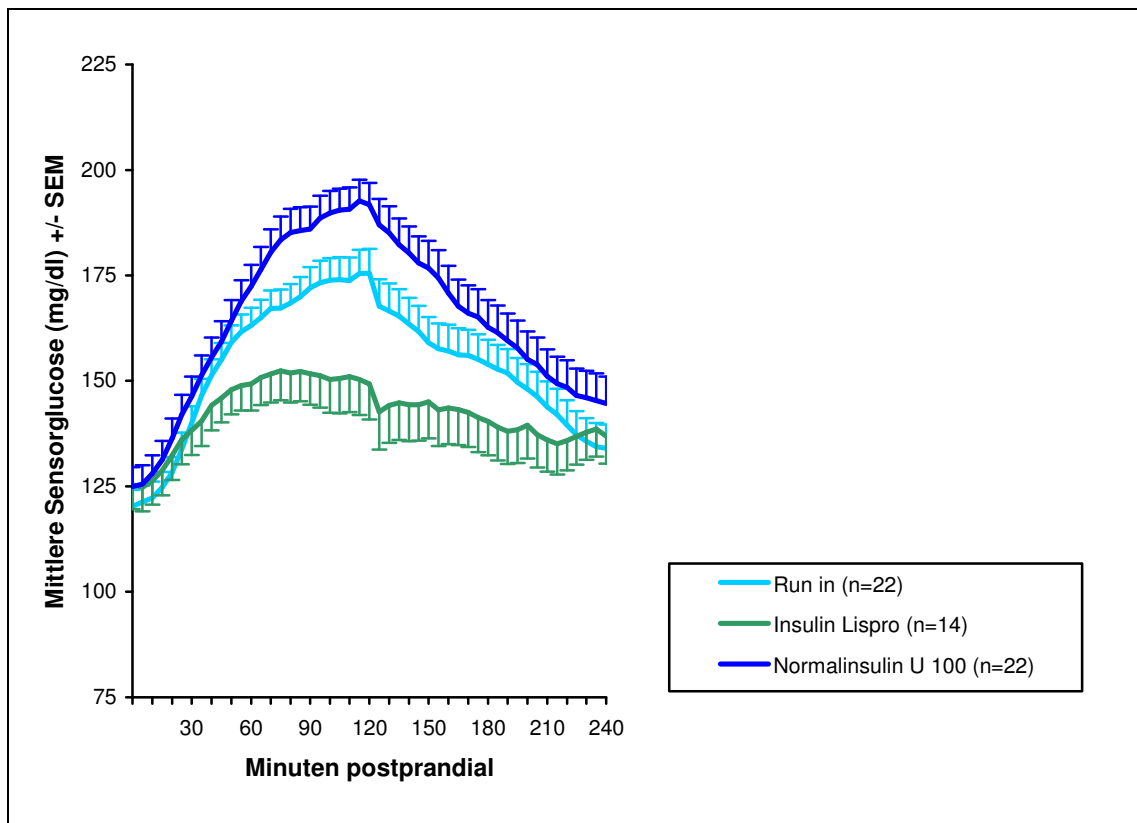


Abbildung 3: Mittlere Sensorglucoseverläufe des Gesamtkollektivs 0 bis 4 Stunden postprandial (Details der Daten siehe Anhang, Tabelle II, S. 56)

4.3.2. Sensorglucoseverläufe des statistisch relevanten Kollektivs

Nur bei 13 Teilnehmern des Gesamtkollektivs waren Sensordaten aus jedem der drei Studienabschnitte vorhanden. Alle nutzten während der Run in-Phase U 40-Normalinsulin. Die CGMS-Messungen enthielten insgesamt 186 auswertbare postprandiale Verläufe (Run in: 62, Intervention mit Insulin Lispro: 66, Intervention mit Normalinsulin: 58). Bei ihnen lagen während der Interventionsphasen stärker differierende mittlere Sensorglucosewerte präprandial ($123,2 \pm 49,4$ mg/dl mit Insulin Lispro versus $111,6 \pm 42,3$ mg/dl mit Normalinsulin, $p=0,32$) vor. Zwei Stunden postprandial waren die Glucosewerte mit $146,8 \pm 71,8$ versus $172,7 \pm 52,6$ mg/dl in der Lispro-Gruppe statistisch signifikant niedriger ($p=0,01$). Während der Run in-Phase betrugen sie $172,5 \pm 53,3$ mg/dl.

Auch die mittlere maximale Glucosekonzentration nach der Mahlzeit war bei Gebrauch von Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin mit $180,5 \pm 67,5$

gegenüber $198,1 \pm 52,5$ mg/dl signifikant niedriger ($p=0,044$). Dieses Maximum wurde in der Lispro-Gruppe ebenfalls signifikant schneller erreicht (nach $66,0 \pm 38,8$ versus $85,1 \pm 31,8$ Minuten; $p=0,01$).

Die Berechnung der Flächen unter der Glucosekurve im früh- und spätpostprandialen Intervall, also 0 bis 2 bzw. 2 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit, abgekürzt als AUC, ergab in der Gegenüberstellung von Insulin Lispro und Normalinsulin jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede (AUC 0 - 2: $141,3 \pm 47,9$ versus $151,6 \pm 38,2$ mg/dl/h, $p=0,08$; AUC 2 - 4: $139,0 \pm 52,3$ versus $141,1 \pm 34,9$ mg/dl/h, $p=0,92$).

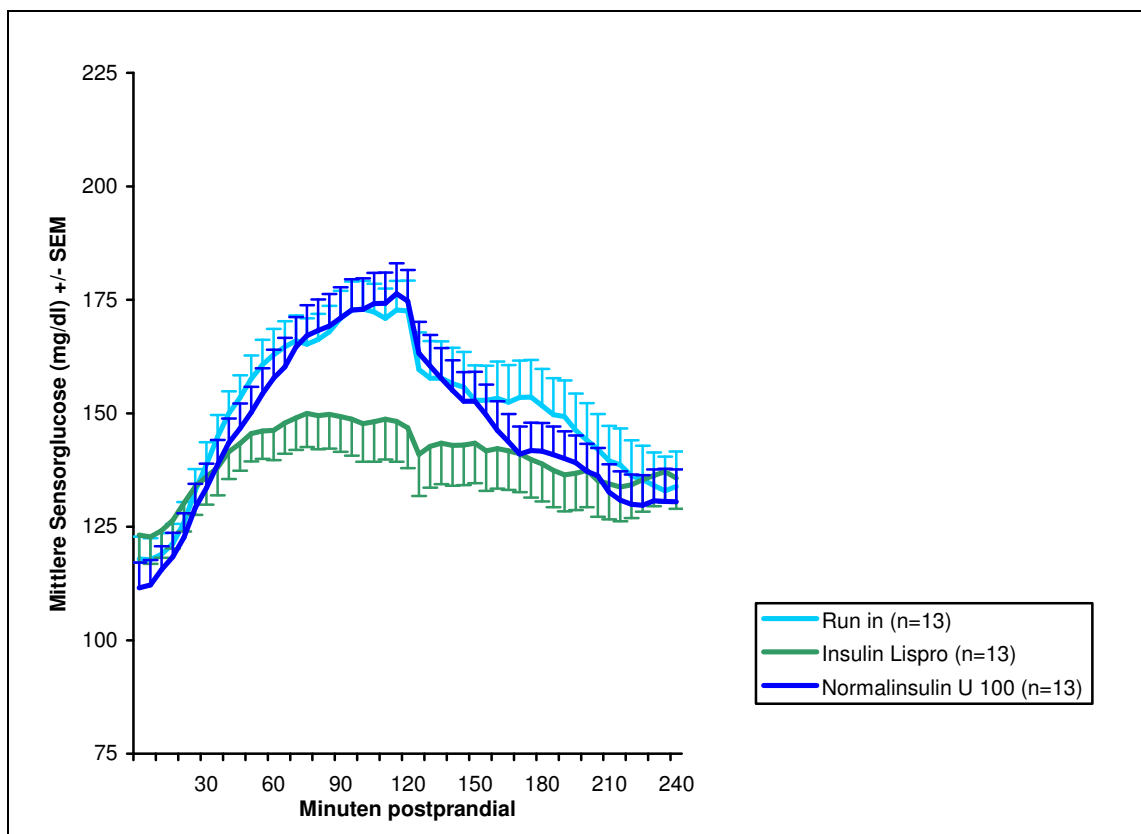


Abbildung 4: Sensorglucoseverläufe des statistisch relevanten Kollektivs 0 bis 4 Stunden postprandial (Details der Daten siehe Anhang, Tabelle III, S. 57)

Nach dem Frühstück wiesen die Sensorglucoseverläufe der Lispro- und Normalinsulin-Gruppe die jeweils größte Glucoseexkursion auf. Die Verläufe der Run in-Phase nahmen während der frühpostprandialen Zeit eine mittlere Position ein. Details dieser Daten sind der Tabelle 7, S. 29, zu entnehmen.

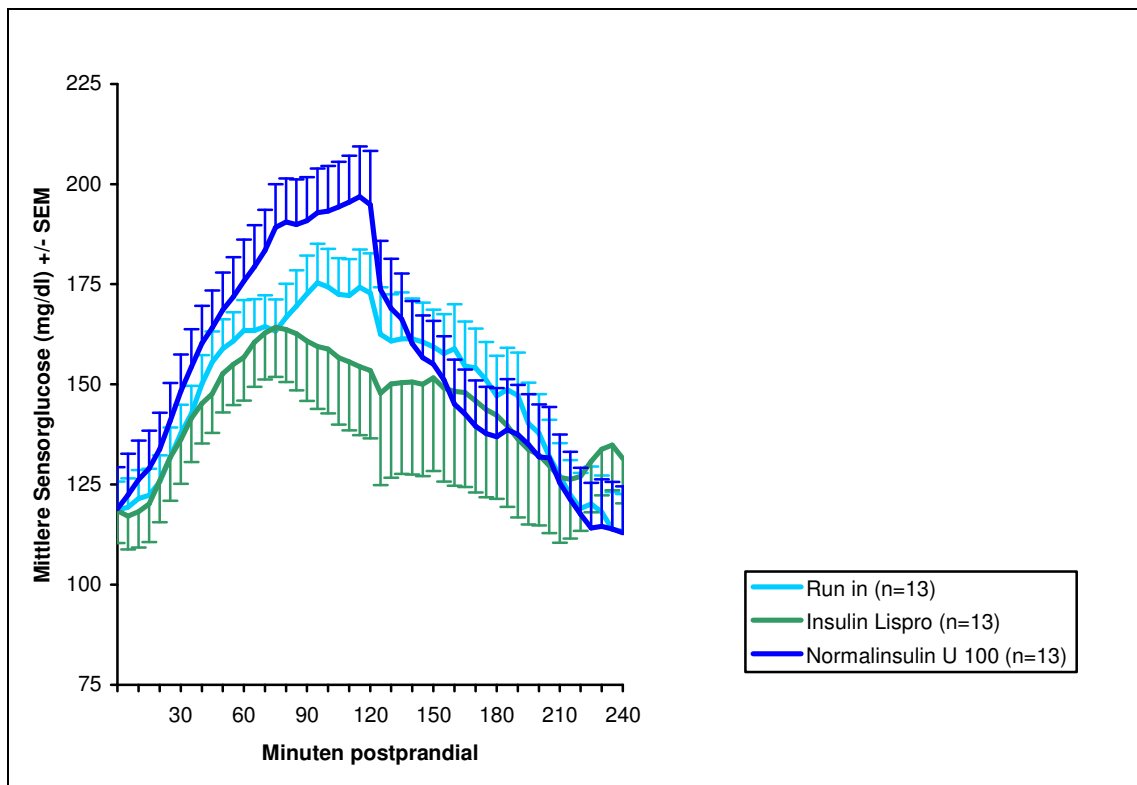


Abbildung 5: Sensorglucoseverläufe 0 bis 4 Stunden nach dem Frühstück
(Details der Daten siehe Anhang, Tabelle IV, S. 58)

Vor der Mittagsmahlzeit waren die Ausgangswerte stärker differierend. Die Patienten der Normalinsulin-Gruppe starteten mit durchschnittlich $98,2 \pm 38,3$, diejenigen der Lispro-Gruppe mit $133,0 \pm 68,3$ mg/dl. Der entsprechende Wert der Run in-Phase lag bei $112,7 \pm 33,6$ mg/dl. Infolgedessen bildete sich der vom präprandialen Startwert aus betrachtete Unterschied der Glucoseexkursion zwischen den Interventionsgruppen nicht ab: Die mittlere AUC 0 bis 2 Stunden postprandial war in der Lispro-Gruppe sogar höher als in der Normalinsulin-Gruppe ($140,5 \pm 52,2$ versus $138,5 \pm 29,2$ mg/dl/h).

Zum Abendessen waren die durchschnittlichen Ausgangswerte der Interventionsgruppen wiederum recht homogen ($118,0 \pm 32,8$ für Lispro, $116,3 \pm 40,2$ mg/dl für Normalinsulin). Die AUC 0 - 2 der Lispro-Gruppe betrug $138,7 \pm 33,3$ mg/dl/h gegenüber $145,9 \pm 40,6$ mg/dl/h in der Normalinsulingruppe.

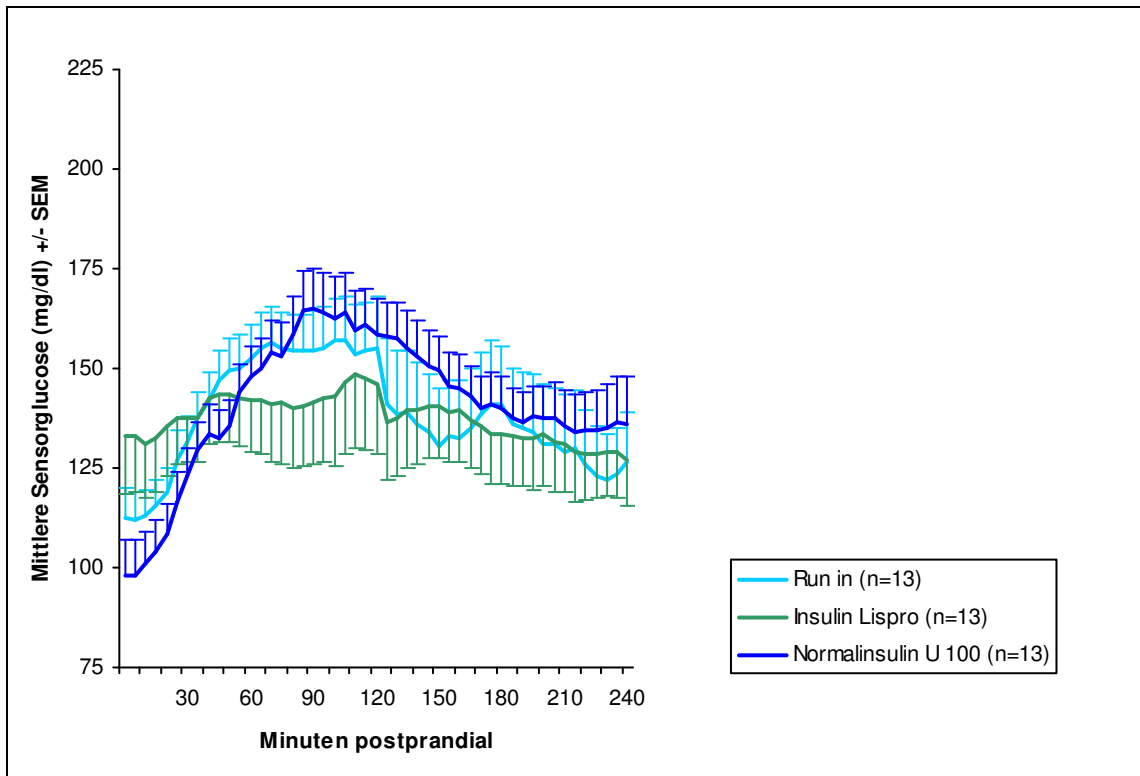


Abbildung 6: Sensorglucoseverläufe 0 bis 4 Stunden nach dem Mittagessen
(Details der Daten, siehe Anhang, Tabelle V, S. 59)

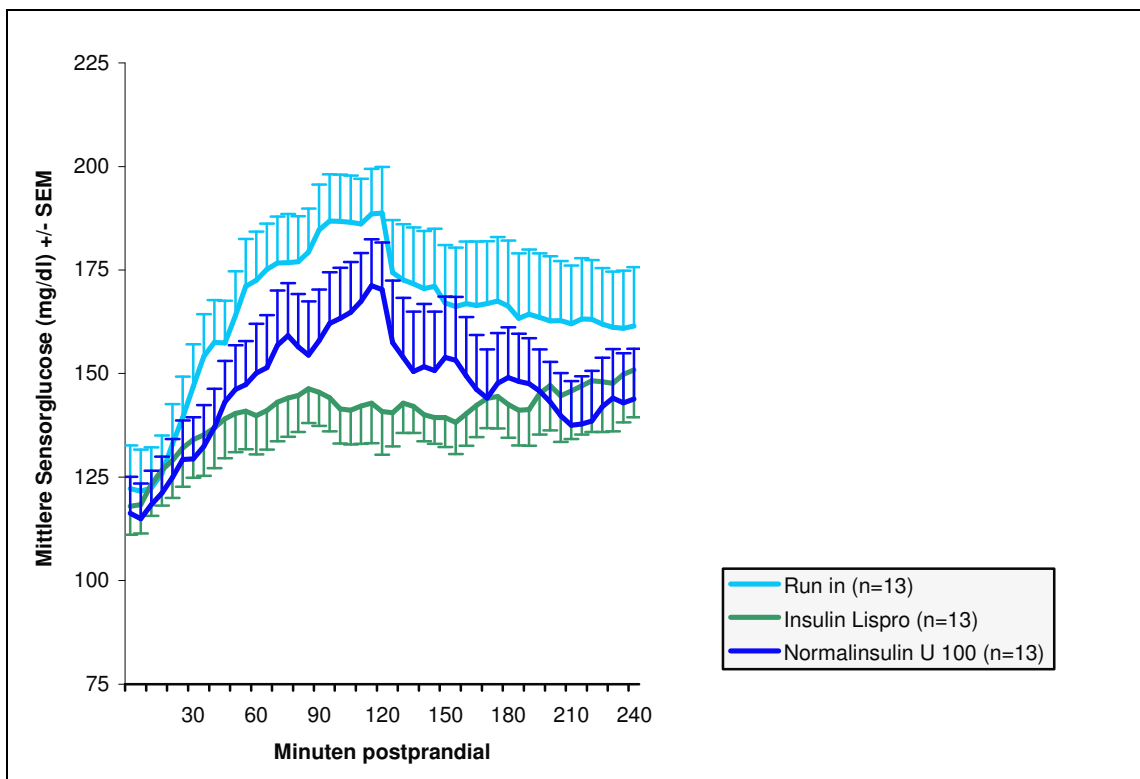


Abbildung 7: Sensorglucoseverläufe 0 bis 4 Stunden nach dem Abendessen
(Details der Daten siehe Anhang, Tabelle VI, S. 60)

		Run in n=13		Lispro n=13		Normalinsulin n=13		p°
			SD		SD		SD	
Blutglucose prä (mg/dl)	ges.	119,3	42,8	119,0	47,7	108,5	42,8	0,47
	FS	120,0	38,2	127,1	48,1	109,2	47,6	
	ME	112,6	39,2	120,6	50,0	99,9	38,0	
	AE	125,3	49,3	109,5	43,0	114,5	40,8	
Blutglucose 2 h pp (mg/dl)	ges.	185,4	51,1	147,4	58,7	169,3	50,8	0,04
	FS	191,6	40,0	151,1	66,8	179,4	59,4	
	ME	171,1	55,6	151,5	62,2	156,8	44,6	
	AE	192,8	52,5	140,1	43,9	170,8	42,8	
Sensorglucose prä (mg/dl)	ges.	118,0	38,7	123,2	49,4	111,6	42,3	0,32
	FS	118,7	32,5	118,5	38,0	118,9	45,2	
	ME	112,7	33,6	133,0	68,3	98,2	38,3	
	AE	122,2	47,4	118,0	32,8	116,3	40,2	
Sensorglucose 2 h pp (mg/dl)	ges.	172,5	53,3	146,8	71,8	172,7	52,6	0,01
	FS	172,8	45,5	153,4	79,0	194,8	58,7	
	ME	155,1	57,3	146,0	82,1	158,7	36,8	
	AE	188,7	51,2	140,9	49,1	170,2	52,5	
Sensorglucose 4 h pp (mg/dl)	ges.	133,9	49,6	135,7	47,0	130,5	45,6	0,48
	FS	113,2	35,3	131,4	41,6	112,9	43,4	
	ME	126,4	45,2	126,9	49,9	136,2	45,4	
	AE	161,5	53,1	150,9	44,1	143,8	42,1	
AUC 0 - 2 h pp (mg/dl/h)	ges.	153,8	36,9	141,3	47,9	151,6	38,2	0,08
	FS	154,3	30,6	147,7	51,0	168,7	36,8	
	ME	143,1	32,5	140,5	52,2	138,5	29,2	
	AE	163,6	43,4	138,7	33,3	145,9	40,6	
AUC 2 - 4 h pp (mg/dl/h)	ges.	147,9	47,1	139,0	52,3	141,1	34,9	0,92
	FS	143,9	32,1	140,5	69,9	140,0	38,1	
	ME	132,9	48,8	134,2	51,0	137,4	31,0	
	AE	165,9	52,2	143,8	28,7	146,9	34,8	
Max. Sensorgluco- se (mg/dl)	ges.	198,4	48,2	180,5	67,5	198,1	52,5	0,044
	FS	196,3	42,2	191,3	75,5	217,9	56,7	
	ME	185,6	45,0	173,4	77,8	180,3	34,8	
	AE	212,6	52,7	176,7	41,5	195,3	55,1	
T max. Sensorglu- cose (Min. pp)	ges.	84,9	32,9	66,0	38,8	85,1	31,8	0,01
	FS	89,8	27,5	72,2	34,4	83,9	28,4	
	ME	77,8	28,4	53,6	34,8	91,7	25,8	
	AE	86,9	40,0	71,8	43,7	80,4	37,8	

Tabelle 7: Parameter des postprandialen Glucoseverlaufs (MW ± SD)
 ° statistische Signifikanz bei p-Werten ≤ 0,05

AUC

total area under the curve

T

Zeitpunkt

pp

postprandial

FS

Frühstück

ME

Mittagessen

AE

Abendessen

4.3.3. Adjustierte Sensorglucoseverläufe

Die mittäglichen Ausgangswerte wurden auf den Mittelwert der übrigen Präprandialwerte der jeweiligen Gruppe korrigiert, so dass insgesamt einheitliche Glucosewerte vor dieser Mahlzeit resultierten.

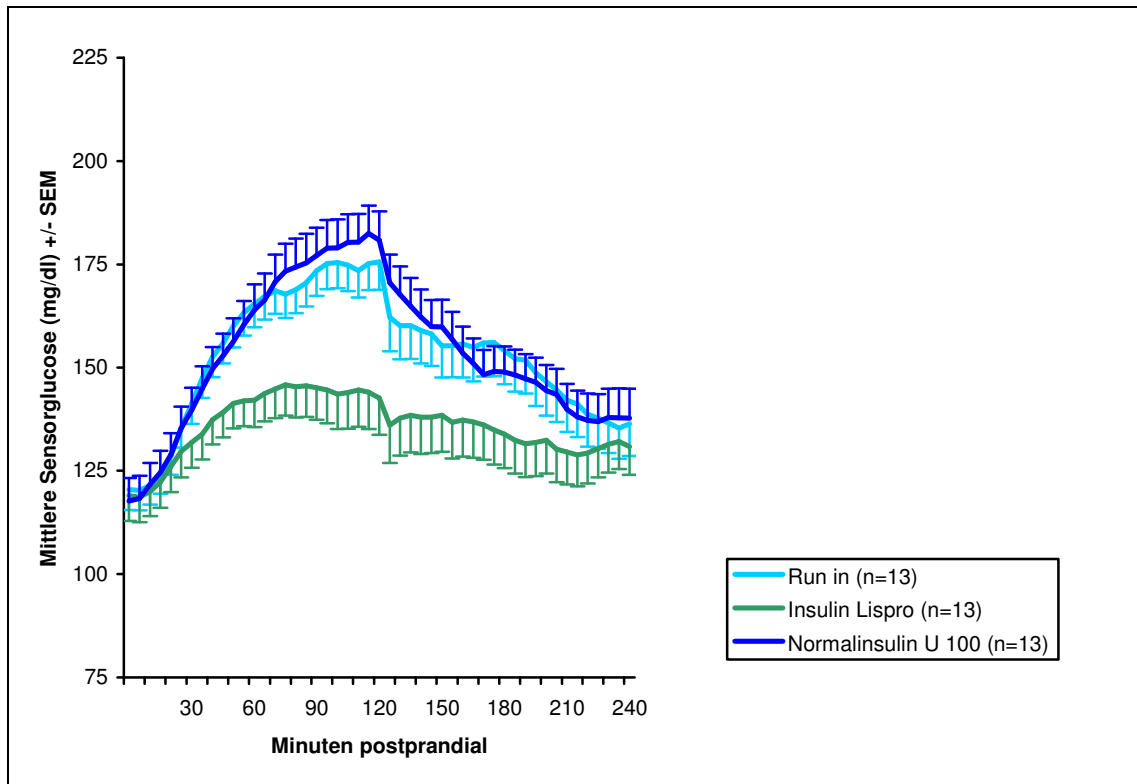


Abbildung 9: Adjustierte Sensorglucoseverläufe des statistisch relevanten Kollektivs (Details der Daten siehe Anhang, Tabelle VII, S. 61)

Die Werte zwei Stunden nach allen Mahlzeiten lagen nun für Insulin Lispro bei $142,6 \pm 72,1$, für Normalinsulin bei $180,9 \pm 51,5$ mg/dl ($p=0,008$). Auch die AUC 0 bis 2 Stunden postprandial war gegenüber Normalinsulin in der Lispro-Gruppe signifikant niedriger ($138,1 \pm 49,4$ versus $157,2 \pm 37,3$ mg/dl/h; $p=0,004$). Gleiches gilt für die maximale Glucosekonzentration ($176,3 \pm 68,2$ versus $204,2 \pm 51,2$ mg/dl; $p=0,004$). Während der Run in-Phase lag die mittlere AUC 0 bis 2 Stunden postprandial bei $156,4 \pm 36,4$ mg/dl/h und der durchschnittliche Postprandialwert nach 2 Stunden bei $175,0 \pm 52,6$ mg/dl; die maximale Glucosekonzentration betrug $200,9 \pm 47,6$ mg/dl.

		Run in n=13		Lispro n=13		Normalinsulin n=13		p°
			SD		SD		SD	
Blutglucose prä (mg/dl)	ges.	121,9	42,5	114,7	47,9	114,3	42,6	0,61
	FS	120,0	38,2	127,1	48,1	109,2	47,6	
	ME	120,4	39,2	108,1	50,0	119,7	38,0	
	AE	125,3	49,3	109,5	43,0	114,5	40,8	
Blutglucose 2 h pp (mg/dl)	ges.	187,9	50,5	143,8	58,7	175,0	49,9	0,01
	FS	191,6	40,0	151,1	66,8	179,4	59,4	
	ME	178,9	53,2	139,0	57,6	174,9	45,5	
	AE	192,8	52,5	140,1	43,9	170,8	42,8	
Sensorglucose prä (mg/dl)	ges.	120,5	38,5	119,0	49,0	117,7	41,3	0,99
	FS	118,7	32,5	118,5	38,0	118,9	45,2	
	ME	120,5	33,6	120,5	68,3	118,0	38,3	
	AE	122,2	47,4	118,0	32,8	116,3	40,2	
Sensorglucose 2 h pp (mg/dl)	ges.	175,0	52,6	142,6	72,1	180,9	51,5	0,008
	FS	172,8	45,5	153,4	79,0	194,8	58,7	
	ME	162,9	57,3	133,5	82,1	178,5	36,8	
	AE	188,7	51,2	140,9	49,1	170,2	52,5	
Sensorglucose 4 h pp (mg/dl)	ges.	136,4	49,3	130,8	48,3	137,7	47,5	0,74
	FS	113,2	35,3	131,4	41,6	112,9	43,4	
	ME	134,2	45,2	114,4	49,9	156,0	45,4	
	AE	161,5	53,1	150,9	44,1	143,8	42,1	
AUC 0 - 2 h pp (mg/dl/h)	ges.	156,4	36,4	138,1	49,4	157,2	37,3	0,004
	FS	154,3	30,6	147,7	51,0	168,7	36,8	
	ME	150,9	32,5	128,0	58,3	158,3	29,2	
	AE	163,6	43,4	138,7	33,3	145,9	40,6	
AUC 2 - 4 h pp (mg/dl/h)	ges.	150,4	46,5	137,0	56,4	148,3	35,4	0,5
	FS	143,9	32,1	149,7	75,9	140,0	38,1	
	ME	140,7	48,8	121,7	51,0	157,2	31,0	
	AE	165,9	52,2	143,8	28,7	146,9	34,8	
Max. Sensorglucose (mg/dl)	ges.	200,9	47,6	176,3	68,2	204,2	51,2	0,004
	FS	196,3	42,2	191,3	75,5	217,9	56,7	
	ME	193,4	45,0	160,9	77,8	200,1	34,8	
	AE	212,6	52,7	176,7	41,5	195,3	55,1	

Tabelle 8: Parameter des postprandialen Glucoseverlaufs, adjustiert (MW ± SD)
° statistische Signifikanz bei p-Werten ≤ 0,05

AUC total area under the curve der Sensorglucosewerte
pp postprandial
FS Frühstück
ME Mittagessen
AE Abendessen

4.3.4. Run in-Phase versus Interventionsgruppen

Während der Run in-Phase wurde im für die Sensorprotokolle auswertungsrelevanten Kollektiv von allen Studienteilnehmern Normalinsulin U 40 genutzt. Aufgrund dessen erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse gegenüber den Interventionsgruppen. Dieses Vorgehen ist methodisch unscharf, da für eine korrekte Beurteilung der Glucoseverläufe unter dem Einfluss dieser Insulinkonzentration ein eigener Studienarm mit definierten Endpunkten erforderlich gewesen wäre.

	Normalinsulin U 40 n=13		Insulin Lispro n=13		p°
		SD		SD	
Blutglucose 2 h pp (mg/dl)	185,4	51,1	147,4	58,7	0,02
Sensorglucose 2 h pp (mg/dl)	172,5	53,3	146,8	71,8	0,03
Sensorglucose 4 h pp (mg/dl)	133,9	49,6	135,7	47,0	0,62
AUC 0 - 2 h pp (mg/dl/h)	153,8	36,9	141,3	47,9	0,03
AUC 2 - 4 h pp (mg/dl/h)	147,9	47,1	139,0	52,3	0,6
Max. Sensorglucose (mg/dl)	198,4	48,2	180,5	67,5	0,06
T max. Sensorglucose (Min. pp)	84,9	32,9	66,0	38,8	0,01

Tabelle 9: T-Test Ergebnisse der Run in-Phase versus Insulin Lispro
 ° statistische Signifikanz bei p-Werten ≤ 0,05
 AUC total area under the curve der Sensorglucosewerte
 T Zeitpunkt
 pp postprandial

Gegenüber Insulin Lispro waren mit Normalinsulin U 40 alle frühpostprandialen Parameter, also sowohl die Blut- als auch die Sensorglucose zwei Stunden nach der Mahlzeit und die AUC des entsprechenden Zeitintervalls, signifikant höher. Dieses galt nicht für die spätpostprandiale AUC, den Sensorglucosewert nach 4 Stunden und die maximale postprandiale Glucosekonzentration.

Im Vergleich zu Normalinsulin U 100 stellten sich für keinen dieser Parameter signifikante Unterschiede dar. Der Großteil der mittleren postprandialen Werte war zwischen den Gruppen fast identisch.

	Normalinsulin U 40 n=13		Normalinsulin U 100 n=13		p
		SD		SD	
Blutglucose 2 h pp (mg/dl)	185,4	51,1	169,3	50,8	0,22
Sensorglucose 2 h pp (mg/dl)	172,5	53,3	172,7	52,6	0,8
Sensorglucose 4 h pp (mg/dl)	133,9	49,6	130,5	45,6	0,91
AUC 0 - 2 h pp (mg/dl/h)	153,8	36,9	151,6	38,2	0,44
AUC 2 - 4 h pp (mg/dl/h)	147,9	47,1	141,1	34,9	0,78
Max. Sensorglucose (mg/dl)	198,4	48,2	198,1	52,5	0,75
T max. Sensorglucose (Min. pp)	84,9	32,9	85,1	31,8	0,81

Tabelle 10: T-Test Ergebnisse der Run in-Phase versus Normalinsulin U 100

Auch mit adjustierten mittäglichen Ausgangswerten zeigte sich kein wesentlich anderes Bild.

4.4. Mittlere stündliche AUC im 24-Stunden-Verlauf

Die mittlere stündliche AUC der komplett dokumentierten 24-Stunden-Profile lag in der mit Insulin Lispro behandelten Gruppe bei $147,3 \pm 40,5$ mg/dl. Der Unterschied gegenüber der Normalinsulin-Gruppe ($150,4 \pm 30,5$ mg/dl) war statistisch nicht signifikant.

	Run in n=13		Lispro n=13		Normalinsulin n=13		p
		SD		SD		SD	
Mittlere AUC/h in 24 h (mg/dl/h)	145,9	25,1	147,3	40,5	150,4	30,5	0,95

Tabelle 12: Mittlere stündliche Fläche unter der Glucosekurve im 24 Stunden-Verlauf

4.5. Hypoglykämiedokumentation des CGMS

Die folgenden Angaben beziehen sich auf das Kollektiv der 13 Teilnehmer, die alle Studienabschnitte mit jeweils einer auswertbaren Sensormessung absolvierten. Sie sind bis auf die Erfassung der Gesamtzahl und Länge der Hypoglykämien deskriptiv, weil ihre im Übrigen niedrigen Fallzahlen eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erscheinen ließen.

In der Gruppe der mit Insulin Lispro behandelten Studienteilnehmer registrierte das CGMS insgesamt 24 Ereignisse bei 9 Personen, die der im Methodenteil genannten Definition der Sensor-Hypoglykämie entsprachen (=1,9 Ereignisse/Teilnehmer, Spannweite 1 bis 6/Person). Unter Einsatz von Normalinsulin U 100 waren es 20 Ereignisse bei 8 Personen (=1,5 Ereignisse/Teilnehmer; Spannweite 1 bis 4/Person; $p=0,68$). Die mittlere Dauer war mit $101,9 \pm 114$ Minuten in der Lispro-Gruppe signifikant länger als in der Normalinsulin-Gruppe ($68,2 \pm 63,2$ Minuten, $p=0,047$). Während der Run in-Phase wurden ebenfalls 20 Hypoglykämien bei 9 Personen (=1,5 Ereignisse/Teilnehmer, Spannweite 1 bis 6/Person) erfasst, ihre durchschnittliche Dauer betrug $101,0 \pm 117,1$ Minuten.

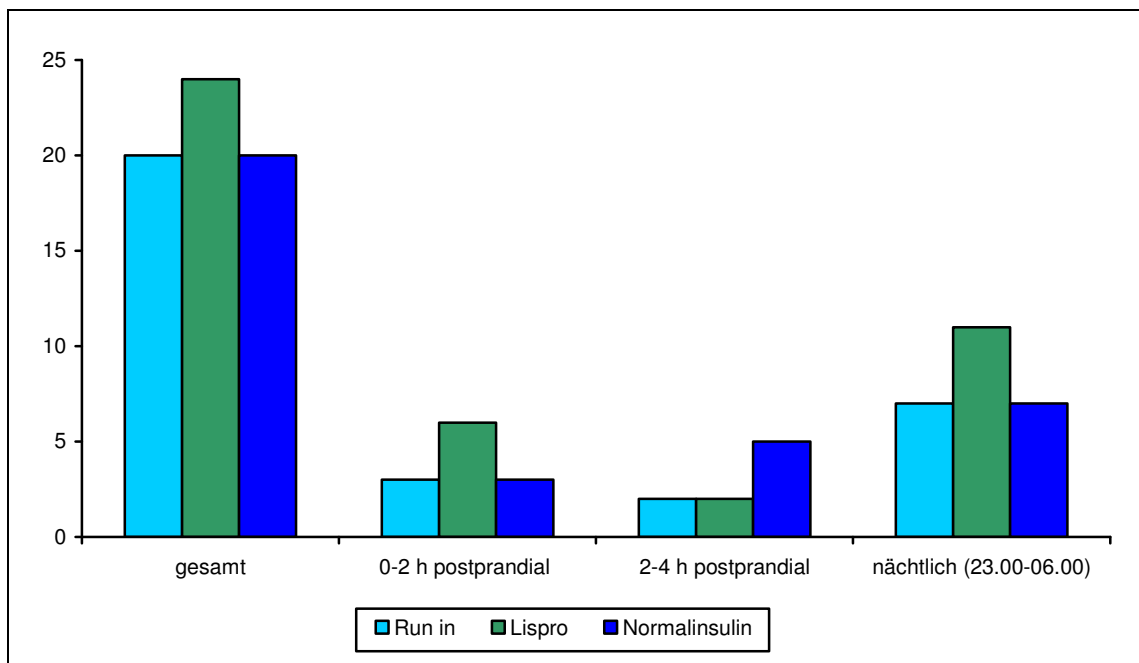


Abbildung 10: Häufigkeit der vom CGMS dokumentierten Hypoglykämien

Frühpostprandiale Sensor-Hypoglykämien wurden in der Lispro-Gruppe doppelt so häufig dokumentiert wie in der Normalinsulin-Gruppe und während der Run in-Phase (6 versus 3 Ereignisse, jeweils 1 Ereignis/Person). 2 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit war es umgekehrt: Hier standen 2 Ereignisse unter Insulin Lispro 5 Hypoglykämien in der Normalinsulin-Gruppe gegenüber (ebenfalls jeweils 1 Ereignis/Person).

Die Anzahl der nächtlichen Unterzuckerungen zwischen 23 und 6 Uhr war in der Lispro-Gruppe mit 10 Ereignissen höher als in der Normalinsulin-Gruppe und während der Run in-Phase (jeweils 7 Ereignisse).

Nur ein kleiner Anteil der vom CGMS dokumentierten Hypoglykämien war für die Teilnehmer von Unterzuckerungsanzeichen begleitet. Die dann vorgenommene Blutzuckerselbstkontrolle bestätigte in allen Fällen die Situation der Hypoglykämie: Ein Ereignis von insgesamt 24 wurde in der Lispro-Gruppe subjektiv bemerkt (4 %); in der Normalinsulin-Gruppe waren es sieben von 20 (35 %), während der Run in-Phase fünf von 20 (25 %). Bezogen auf die nächtlichen Unterzuckerungen waren in der Lispro-Gruppe 0 von 10 Ereignissen symptomatisch, während der Run in-Phase und in der Normalinsulingruppe waren es jeweils 2 von 7 Episoden.

Umgekehrt dokumentierten die Teilnehmer während der Sensoraufzeichnung auch hypoglykämische Blutzuckerwerte, ohne dass der Sensor simultan einen Wert ≤ 50 mg/dl aufzeichnete. Die Häufigkeit dieser Ereignisse war in den Interventionsgruppen gleich hoch (jeweils drei Ereignisse), während der Run in-Phase waren es vier Episoden.

5. Diskussion

5.1. Metabolische Kontrolle mit Insulin Lispro versus Normalinsulin

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, an einem Kollektiv erfahrener Insulinpumpenträger mit Diabetes mellitus Typ 1, die zum Teil wegen rezidivierender schwerer Hypoglykämien auf die kontinuierliche subcutane Insulininfusion umgestiegen waren [8], den Gebrauch von Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin in einem doppelblinden Cross over-Design zu überprüfen.

HbA1c und postprandiale Blutglucosewerte zwei Stunden nach den Mahlzeiten waren mit Insulin Lispro signifikant niedriger. Der Gesamtinsulinbedarf sowie das Gewicht blieben unverändert. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denjenigen früherer randomisierter kontrollierter Untersuchungen [19 - 27]. Drei dieser Arbeiten wiesen jedoch kein signifikant verringertes HbA1c nach [19; 20; 25], wobei dies in zwei Fällen auf die jeweils sehr kleinen Kollektive (n=11 [25] und n=12 [20]) zurückzuführen sein könnte. Zwei jüngere meta-analytische Auswertungen bestätigten ein insgesamt um 0,19 [17] bzw. 0,26 % [28] niedrigeres HbA1c mit Insulin Lispro. Siebenhofer et al. (2004) leiteten aus den Risikoreduktionsraten, die sich im DCCT für die Retinopathie und andere Folgeerkrankungen ergeben hatten [52], ab, dass 320 Patienten ein Jahr lang Lispro statt Normalinsulin in der Insulinpumpe nutzen müssten, um das Neuauftreten einer Retinopathie bei einem Patienten zu verhindern; für die Progressionsverzögerung betrüge die NNT entsprechend 390. Sie gaben aber gleichzeitig zu bedenken, dass sich bei den durch Insulinanaloga bewirkten Stoffwechseloptimierungen nicht zwangsläufig vergleichbare Reduktionsraten ergeben müssten wie im DCCT für Normalinsulin aufgezeigt [17]. Langzeitergebnisse zu dieser Frage fehlen, ebenso zur langfristigen Sicherheit der strukturell veränderten Insuline. Des Weiteren bezogen sich alle bisherigen Nachweise signifikant verbesserter HbA1c-Werte für Insulin Lispro in der CSII auf Kurzzeitstudien.

Siebenhofer et al. (2004) ermittelten eine insgesamt nicht signifikante, tendenziell geringere Hypoglykämieinzidenz für Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin ($-0,07/\text{Person}/\text{Monat}$) [17], obwohl einige Untersuchungen auch eine geringfügig größere Hypoglykämiehäufigkeit für Insulin Lispro dokumentiert hatten [21; 24; 25]. Im vorliegenden Kollektiv traten mit Insulin Lispro ebenfalls häufiger Hypoglykämien auf, der Unterschied war jedoch auch nicht signifikant. Die meisten Studienprotokolle hatten Patienten mit einer Vorgeschichte rezidivierender schwerer Hypoglykämien ausgeschlossen [19; 22; 23; 25; 27]. Interessanterweise war die Inzidenz nicht schwerer Hypoglykämien in der vorliegenden Untersuchung bei identischer Definition der Ereignisse deutlich geringer als 1997 bei Zinman et al. ($6,2$ vs. $8,6/\text{Person}/\text{Monat}$ für Insulin Lispro; $5,2$ vs. $10,8/\text{Person}/\text{Monat}$ für Normalinsulin), wobei sich damals gar keine schweren Unterzuckerungen ereignet hatten [27]. Insofern deuten die Ergebnisse des vorliegenden Kollektivs auf eine erschwerte Hypoglykämiewahrnehmung der Teilnehmer hin. Insgesamt jedoch ist auch für die hier untersuchten Menschen der Gebrauch von Insulin Lispro in der Insulinpumpe mit dem Vorteil der HbA1c-Verbesserung verknüpft, ohne dass das Hypoglykämierisiko bedeutsam steigt.

Nach Zinman et al. (1997) hat keine Arbeitsgruppe in dieser Fragestellung je wieder ein doppelblindes Procedere angewendet. Ein Hauptargument wurde in den Diskussionen wiederholt thematisiert: Blinde Bedingungen, die zwangsläufig mit einem fehlenden Drück-Ess-Abstand für beide Behandlungsperioden einhergehen müssen, haben eine nachteilige Abbildung des postprandialen metabolischen Effektes von Normalinsulin zur Folge, das für seine optimale in vivo-Wirkung bei der subcutanen Applikation einen zeitlichen Vorlauf von 20 bis 30 Minuten benötigt [19; 22; 53]. Zum einen spiegelt jedoch die Abwesenheit eines Drück-Ess-Abstandes die gelebte Alltagsrealität der Anwender einer intensivierten Insulintherapieform wider, zum anderen ist ein standardisierter Drück-Ess-Abstand von 20 oder 30 Minuten bei Ausgangswerten im Zielbereich in Würdigung des mit ihm verbundenen Hypoglykämierisikos nicht empfohlener Algorithmus derzeit und auch in

früheren Jahren angewendeter Therapieempfehlungen [46]. Es verwundert daher, dass nur in einer offenen Studie ebenfalls auf einen Drück-Ess-Abstand für Normalinsulin verzichtet wurde [23].

Ein relevanteres Argument gegen ein doppelblindes Design könnte in der Unterschiedlichkeit der metabolischen Effekte von Insulin Lispro und Normalinsulin liegen. Es war anzunehmen, dass sie für die Studienteilnehmer manifest werden würde. In der Tat konnten 20 der 27 Teilnehmer (74 % entsprechend) das von ihnen genutzte Insulin am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode richtig identifizieren.

5.2. Leistung des CGMS

In der Interpretation der CGMS-Ergebnisse im Vergleich zu den bisher diskutierten Resultaten müssen zwei wichtige Einschränkungen berücksichtigt werden:

Zum einen ist die hohe Ausschlussrate der Sensoraufzeichnungen zu nennen. Nur 58 von insgesamt 81 Sensorprotokollen (=72 %) konnten ausgewertet werden. Diese waren so verteilt, dass nur von 13 Teilnehmern Aufzeichnungen aus allen drei Studienphasen vorlagen. So resultierte ein um über 50 % reduziertes Kollektiv (13 von 27 Teilnehmern), was die Aussagefähigkeit der Ergebnisse erheblich schwächt.

Zum anderen muss die Frage nach der Genauigkeit des Messinstrumentes gestellt werden. Das CGMS erfasst, wie auch alle anderen für den ambulanten Gebrauch verfügbaren Systeme des kontinuierlichen Glucosemonitorings, die interstitielle Glucosekonzentration. Diese weist gegenüber derjenigen des vaskulären Raums eine physiologische zeitliche Verzögerung von durchschnittlich ca. fünf Minuten auf [30], wobei diese nicht nur von der absoluten Höhe des Blutglucosespiegels abhängig ist, sondern insbesondere von der Geschwindigkeit seiner Veränderung. Bei ansteigenden Glucosewerten ist in der Regel die Veränderung der Blutglucose größer als diejenige der

interstitiellen Glucosekonzentration, bei fallenden Werten ist es umgekehrt [30; 31]. Das hat z.B. zur Folge, dass ein interstitiell Glucose messendes System hypoglykämische Werte „überschätzt“, also in Relation noch niedrigere Ergebnisse liefert [54] und auch während der Erholungsphase nach einer Hypoglykämie tiefere Werte bestimmt als sie zeitgleich aus dem Plasma zu gewinnen sind [55]. Diese Messprobleme, die sich aus den physiologischen Gegebenheiten für jedes kontinuierliche Glucosemonitoring-System ergeben, werden durch die technisch-apparativen Probleme ergänzt.

Die Kalibration des CGMS ist störanfällig. Sie sollte möglichst nüchtern oder mindestens drei Stunden postprandial durchgeführt werden [33], also in Phasen vergleichsweise geringer Blutglucoseschwankungen. Die bereits zitierten Clamp-Studien [54; 55], die das CGMS mit venös gewonnenen Glucosewerten während der euglykämischen Phase zu Beginn der Untersuchung kalibrierten, zeigten im eu- und hyperglykämischen Messbereich beide eine sehr gute Übereinstimmung von Sensor- und Blutglucosewerten. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Sensor jedoch, wie auch in anderen ambulant durchgeführten CGMS-Studien [37; 39; 48; 56 - 58], mit den trockenchemisch bestimmten Selbstkontrollwerten der Teilnehmer kalibriert, die ihrerseits eine bis zu 15%ige Messabweichung vom Laborwert aufweisen und darüber hinaus unter weniger kontrollierten Bedingungen gewonnen werden.

Djakoure-Platonoff et al. (2003) zeigten, dass der Korrelationskoeffizient zwischen Sensor- und Blutglucosewerten nach Kalibration mit Selbstkontrollwerten unter stationären Bedingungen bei formal identischer Gerätehandhabung höher war ($r=0,91$) als unter ambulanten ($r=0,88$). Dennoch lagen in der ambulant geführten Gruppe 93 % der Sensorwerte in den Error-Grid-Zonen A und B, d.h. im klinisch akzeptablen Bereich [48].

Guerci et al. (2003) überprüften stationär an einem Kollektiv von 18 Typ 1-Diabetikern, die eine Pumpentherapie mit Insulin Lispro durchführten, die Genauigkeit des CGMS, wobei gleichzeitig zu den Selbstkontrollwerten der

Patienten, die für die Kalibration verwendet wurden, auch laborchemisch Blutglucosewerte bestimmt wurden. Nur 39 % der Sensorglucosewerte fielen in den für Handmessgeräte zugelassenen Bereich der tolerierbaren Abweichung vom Laborwert. Neun Teilnehmer dieser Studie trugen zwei CGMS simultan. Die Auswertung dieser zeitgleich getragenen Geräte ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,84$ [59].

Durch eine häufigere Kalibration pro Tag konnte in einigen Untersuchungen ein verbessertes Genauigkeitsniveau des Sensors erzielt werden [37; 39; 49]. Das hat jedoch eine hohe tägliche Messfrequenz der Blutglucose zur Folge, die dem Grundgedanken des kontinuierlichen Monitorings, nämlich auf sehr häufige Selbstkontrollen derweil verzichten zu können, zuwider läuft. Des Weiteren zeigte die DirecNet Study Group, ein Zusammenschluss amerikanischer pädiatrischer Diabetologen, an zwei sehr großen Kollektiven ($n=91$ und $n=200$), dass durch mehr als vier Kalibrationsmessungen pro Tag die Messgenauigkeit des CGMS nicht gesteigert werden konnte [60; 61].

Seit seiner Markteinführung 1999 ist die Software zur Auswertung des CGMS mehrfach revidiert worden, wobei Weinzimer et al. (2003) keine bedeutsamen Unterschiede der Messgenauigkeit bei Nutzung verschiedener jüngerer Softwareversionen feststellen konnten [62]. Erst mit einer Modifikation des Sensors (CGMS Gold®), die in den USA im November 2002 eingeführt wurde und seit September 2003 in Deutschland verfügbar ist, war eine gegenüber der Erstgeneration des Systems signifikant größere Genauigkeit der Messergebnisse zu erzielen [60; 61]. Leider wird in vielen Publikationen, die seitdem veröffentlicht wurden, nicht explizit benannt, welche Sensorgeneration Verwendung fand, sodass eine Einordnung der Daten hinsichtlich ihrer Genauigkeit oft nicht möglich ist.

Unabhängig von der Kalibrationsproblematik und Sensorgeneration arbeitet das CGMS bei höheren Blutzuckerwerten genauer als bei tiefen [33; 55; 60; 61]. Und insgesamt fielen die Sensorglucosewerte häufig, so auch in der

vorliegenden Untersuchung, etwas niedriger aus als die simultan bestimmten Blutzuckerwerte [54; 59; 61; 63].

Das System kann umso akkurater arbeiten, je größer die Variabilität der Glucosewerte ist [59; 63]. Infolge dessen ist auch die Leistungsfähigkeit des Sensors bei anderen Kollektiven, z.B. Menschen mit Typ 2-Diabetes oder schwangeren Diabetikerinnen, die insgesamt über eine geringere Spannweite der Glucosewerte verfügen als die Mehrheit der Typ 1-Diabetiker, separat zu betrachten [59; 64].

Zusammengefasst ist das CGMS also nur ein mäßig genaues Messinstrument. Da seine Unschärfe im Rahmen dieser Untersuchung jedoch alle Studienphasen in gleichem Ausmaß betroffen hat, ist dennoch ein Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Gruppen sinnvoll.

Über die Akzeptanz des CGMS bei seinen Anwendern findet man in den Publikationen zumeist keine direkten Angaben. Indirekt abzulesen ist sie an der Tragezeit. In der vorliegenden Studie lag sie mit knapp 73 Stunden oberhalb anderer Untersuchungen mit erwachsenen Typ 1-Diabetikern ([49]: 56 h; [58]: 52 h, [59]: 63 h) und war auch während der einzelnen Studienphasen vergleichbar hoch. Allerdings wurde das System von einigen Teilnehmern deutlich länger als 72 Stunden getragen, was sich negativ auf die Gesamtleistung ausgewirkt haben mag. Sachedina et Pickup (2003) befragten ihre Patienten, alle erwachsene Typ 1-Diabetiker, die die Insulinpumpentherapie anwendeten, wie sie das CGMS empfanden: 7 von 18 hatten Einschränkungen der normalen Alltagsaktivitäten angegeben, jedoch nur 2 einen nochmaligen Gebrauch des Sensors abgelehnt [58]. Im Kollektiv von Chico et al. (2003) hatten sich nur 8 von 70 Patienten durch das CGMS beeinträchtigt gefühlt [37].

Gelegentlich wurde in Publikationen von milden Entzündungszeichen an der Insertionsstelle berichtet [29; 39; 58], wobei deren Definition nicht klar zu umreißen war. Häufiger jedoch, wie auch während dieser Studie, wurde ihr

Auftreten verneint [37; 57; 59; 64]. Klinisch bedeutsame Infektionen der Einstichstelle wurden in keiner Arbeit angegeben.

Diverse ambulant durchgeführte Untersuchungen mit der Erstgeneration des CGMS berichteten ebenfalls von einer recht hohen Ausschlussquote der Sensorprotokolle aufgrund nicht erfüllter Genauigkeitsparameter. Die Angaben dazu sind in den einzelnen Arbeiten sehr heterogen, gelegentlich auch fehlend [37; 56], sodass ein Vergleich schwer fällt. In zwei Studien waren sie mit insgesamt 36 [57] bzw. 50 % [48] höher als in der vorliegenden Arbeit, in anderen mit 28 [58] bzw. 18 % [59] jedoch auch niedriger. Dass in dieser Studie also 32 % der Gesamtsensordaten nicht den Genauigkeitskriterien gerecht wurden, muss als „übliche“ Ausfallquote angesehen werden. Dennoch kann sie nicht als akzeptabel erscheinen. Ob die Zweitgeneration in diesem Punkt besser abschneidet, ist unklar: Tanenberg et al. (2004) gaben die Ausschlussrate nicht nachvollziehbar an [39], bei Hirsch et al. (2005) lag sie bei 20 %, wobei im Vorfeld bei 36 der 100 Teilnehmer eine zweite Sensorelektrode verwendet werden musste, um eine adäquate Aufzeichnung zu erhalten [40].

Der mittlere Korrelationskoeffizient zwischen den Sensor- und Blutglucosewerten lag in dieser Studie mit 0,81 niedriger als in anderen Arbeiten, die mit einer vergleichbaren technischen Ausstattung und ebenfalls unter ambulanten Bedingungen arbeiteten ([37]: 0,82; [48]: 0,88; [58]: 0,85), die mittlere absolute Abweichung dieser Werte jedoch mit 19 % wie in anderen Studien [37; 39].

5.3. Die postprandialen Sensorglucoseverläufe

5.3.1. Insulin Lispro versus Normalinsulin

Sowohl die Blut- als auch Sensorglucosewerte zwei Stunden nach der Mahlzeit waren während der CGMS-Aufzeichnungen mit Insulin Lispro signifikant niedriger als mit Normalinsulin und stehen in Einklang mit den Daten des Studiengesamtverlaufes und denjenigen früherer Publikationen [21 - 25; 27]. Die präprandialen Ausgangswerte lagen insgesamt tiefer, was am ehesten

durch den Ausschluss derjenigen Mahlzeiten, die mit hohen Ausgangswerten und gleichzeitiger oder vorheriger Korrekturinsulingabe von 4 oder mehr Einheiten verknüpft waren, begründet ist. Auch der maximale Glucosespiegel nach der Mahlzeit fiel mit Insulin Lispro geringer aus und wurde schneller erreicht als mit Normalinsulin (beides signifikant).

Die Glucoseexkursion der ersten beiden postprandialen Stunden, ausgedrückt als AUC, fiel jedoch nicht bedeutsam geringer aus als bei Normalinsulin. Statistisch signifikant niedrigere Werte waren für diesen Parameter nur dann zu bestimmen, wenn man die mittleren präprandialen Ausgangswerte vereinheitlichte. Auch die AUC 2 - 4 Stunden nach der Mahlzeit, die mittlere stündliche AUC des 24-Stunden-Verlaufes sowie die mittlere tägliche Sensorglucosekonzentration und Spannweite der Sensorglucosewerte zeigten zwischen den beiden Interventionsgruppen keine wesentlichen Unterschiede. So war ein bedeutsam niedrigerer Verlauf der nativen postprandialen Glucosebewegungen mit einer Auswirkung auf die Gesamtkompensation des Glucosespiegels anhand dieser Sensordaten für Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin nicht auszumachen.

Zu einem prinzipiell ähnlich gelagerten Ergebnis kamen Hedman et al. (2001): Pumpenträger mit Typ 1-Diabetes hatten im offenen Cross-over Insulin Lispro bzw. Normalinsulin angewendet. Trotz signifikant niedrigerer postprandialer AUC für Insulin Lispro bei vergleichbar hohen Ausgangswerten, bestimmt aus häufigen venösen Blutglucosewerten, die nach einer standardisierten Mahlzeit am Ende der jeweiligen Studienphase gewonnen wurden, konnten sie keinen Unterschied in der Höhe des HbA1c zwischen den Interventionsgruppen ausmachen [20]. Allerdings war das Kollektiv klein (n=12) und die Interventionsdauer mit sechs Wochen pro Studienphase sicherlich sehr kurz, um eine nur moderate Verbesserung des HbA1c durch die Nutzung von Insulin Lispro, wie ihn andere Arbeiten und auch diese Studie aufgezeigt haben, abzubilden.

Ein Vergleich mit anderen Arbeiten, die zur Erfassung postprandialer Verläufe ein subcutanes kontinuierliches Glucosemonitoring bei Menschen mit Typ 1-Diabetes anwendeten [41 - 43; 51; 65], ist aufgrund der unterschiedlichen Fragestellungen und Kontexte schwierig. Einige Arbeiten, deren Kollektive sich ebenfalls nur aus Insulinpumpenträgern zusammensetzten, werteten nur einen kleinen Anteil der CGMS-Messperiode und insgesamt deutlich weniger Mahlzeiten als in dieser Arbeit (33 bis 72 gegenüber 186) aus [41 - 43]. Ben-Haroush et al. (2004) untersuchten schwangere Frauen [65]. Nur Manuel-Keenoy et al. (2004) unternahmen wie in der vorliegenden Studie einen Vergleich der prandialen Glucoseexkursionen mit Normalinsulin gegenüber Insulin Aspart und Lispro, jedoch bei Anwendern der ICT und in einem unkontrollierten, stationären Vorgehen unter Anwendung des GlucoDay-Systems. Auch sie konnten für die postprandiale AUC zwischen den beiden Insulinarten - bei allerdings sehr unterschiedlichen und insgesamt viel höheren Ausgangswerten als in dieser Arbeit - keine signifikanten Unterschiede feststellen. Sie ermittelten ebenfalls ähnliche Zeiten bis zum maximalen postprandialen Glucoseanstieg (im Mittel 63 Minuten für Lispro bzw. 98 für Normalinsulin) [51].

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit Daten, die unter sehr stark kontrollierten Bedingungen gewonnen wurden, ergeben sich partiell enge Parallelen. Heinemann et al. (1996) ließen im Rahmen einer Untersuchung am Biostator ein Kollektiv von 10 Menschen mit Typ 1-Diabetes nach einer euglykämischen Clamp-Phase bei 120 mg/dl in doppelblindem Design eine standardisierte Mahlzeit einnehmen, die reich an rasch verfügbaren Kohlenhydraten war. Die Patienten gaben sich zuvor die für sie übliche Dosis Insulin Lispro oder Normalinsulin. Die maximale Glucosekonzentration von $178 \pm 25,2$ mg/dl wurde mit Insulin Lispro nach 41 ± 7 Minuten erreicht, für Normalinsulin lag das postprandiale Maximum bei $214,2 \pm 50,4$ mg/dl nach 66 ± 37 Minuten. Die postprandiale AUC (0 bis 4 Stunden nach der Mahlzeit) war für Insulin Lispro signifikant niedriger als für Normalinsulin [46].

Auffällig ist in den vorliegenden Ergebnissen gegenüber der Untersuchung am Biostator die deutlich größere Standardabweichung der Glucose- und Zeitwerte in der Lispro-Gruppe: Sie liegt insgesamt höher als in der Normalinsulin-Gruppe und kann nicht auf eine Heterogenität der Mahlzeiten hinsichtlich Größe und Nährstoffzusammensetzung zurückgeführt werden. Eher ist davon auszugehen, dass das CGMS bei den postprandialen Verläufen der Lispro-Gruppe aufgrund einer im Vergleich zur Normalinsulin-Gruppe geringeren Spannweite der Glucosewerte ungenauer dokumentiert hat, was auch die Korrelationskoeffizienten zwischen prä- und postprandialen Blut- bzw. Sensorglucosewerten nahe legen.

Ebenfalls irritierend ist an den vorliegenden Sensorglucoseverläufen, dass sich unabhängig vom genutzten Insulin im Mittel ein Glucoseanstieg unmittelbar nach Mahlzeiteinnahme darstellte. Zu erwarten wäre eine zeitliche Verzögerung, wie sie in der Studie von Heinemann et al. trotz rascher Verfügbarkeit der verzehrten Kohlenhydrate mit ca. 15 Minuten manifest wurde [46]. Zwei Gründe erklären die Andersartigkeit der Sensorglucoseverläufe. Zum einen befanden sich die Patienten vor der Mahlzeit nicht in einem künstlich stabil gehaltenen euglykämischen Bereich, sondern der durch die Mahlzeit verursachte Glucoseanstieg traf auf einen in Bewegung befindlichen Glucosespiegel unterschiedlicher Höhe. Zum anderen war mit der ambulanten Durchführung der Studie automatisch trotz sehr hoher Motivation der Teilnehmer eine Dokumentationsunschärfe verbunden, die bei der Studie am Biostator nicht gegeben war.

Jacobs et al. (1997) untersuchten in einem randomisierten kontrollierten offenen Cross over-Design die Glucosewirksamkeit von Insulin Lispro und Normalinsulin unter weniger standardisierten Bedingungen. 12 Typ 1-Diabetiker, die eine ICT anwendeten, nutzten für 4 Wochen Insulin Lispro oder Normalinsulin als prandiales Insulin. Am Ende der Interventionsphase wurden die Teilnehmer einen Tag klinisch überwacht. Nach insgesamt drei standardisierten Mahlzeiten wurden jeweils alle 15 Minuten die Blutglucose und andere Parameter bestimmt:

Es waren keine signifikant unterschiedlichen Postprandialwerte für Insulin Lispro bzw. Normalinsulin zu dokumentieren. Auch die AUC 0 bis 2 Stunden nach der Mahlzeit war mit Insulin Lispro zwar niedriger, jedoch nicht signifikant. Da die Teilnehmer jedoch tagsüber kein Basalinsulin substituiert hatten, sind diese Ergebnisse nicht auf die Gegebenheiten der CSII übertragbar [66].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das CGMS im Rahmen dieser Untersuchung postprandiale Glucoseverläufe generiert hat, die in wesentlichen Punkten Kongruenz mit den Ergebnissen einer früheren Clamp-Studie aufweisen. Das heißt einerseits, dass man das CGMS, sofern es Daten liefert, die die Genauigkeitsparameter erfüllen, als ausreichend genaues Instrument ansehen darf, um postprandiale Glucoseveränderungen abzubilden. Andererseits bedeutet dies jedoch auch, dass die Glucoseprofile, die unter stark standardisierten klinischen Untersuchungen gewonnen wurden, mit denen des Alltags durchaus zu vergleichen sind. Insgesamt scheint die geringere postprandiale Glucoseexkursion mit Insulin Lispro, ausgedrückt als AUC, nur dann signifikant manifest zu werden, wenn gleiche Ausgangswerte bei guter Basalinsulinversorgung vorliegen.

5.3.2. Normalinsulin U 40 versus Normalinsulin U 100

Im Gesamtverlauf dieser Studie wurden während der Run in-Phase bei überwiegender Nutzung von Normalinsulin U 40 (23 von 27 Personen) ähnlich hohe Blutglucosewerte zwei Stunden postprandial gemessen wie in der Normalinsulingruppe, die eine U 100-Konzentration anwendete ($183,1 \pm 51,7$ gegenüber $185,4 \pm 47,4$ mg/dl). Dieser Befund ließ bereits vermuten, dass sich die beiden Insulinkonzentrationen hinsichtlich ihrer Glucosewirksamkeit praktisch nicht unterscheiden. Er wurde durch die CGMS-Aufzeichnungen bestätigt: Die postprandialen Glucosewerte und AUC sowie Höhe und Zeitpunkt des maximalen postprandialen Glucosewertes waren mit Normalinsulin U 40 gegenüber U 100 für keinen Parameter signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 10, S. 35).

Diese Konstellation ist inhaltlich übereinstimmend mit den Ergebnissen einiger Arbeiten, die Ende der 80er Jahre publiziert wurden: drei verschiedene Kollektive von Pumpenträgern mit Typ 1-Diabetes benutzten U 40- bzw. U 100-Normalinsulin. Keine dieser Arbeiten konnte mithilfe der U 40-Konzentration niedrigere Plasmainsulin- bzw. Blutglucosespiegel nachweisen [67 - 69]. In der größten Studie mit Cross over-Design und 46 Teilnehmern von Christiansen et al. (1986) war die Stoffwechselkompensation, gemessen am mittleren Glucosewert/Tag und dem HbA1c, mit U 40-Normalinsulin sogar tendenziell höher [68].

Diesen Ergebnissen widersprachen zwei spätere Clamp-Untersuchungen der Düsseldorfer Arbeitsgruppe an gesunden Probanden [70; 71]. Sie zeigten nach subcutaner Injektion einer identischen Dosis der beiden Insulinkonzentrationen für die U 40-Präparation signifikant niedrigere Plasmainsulin- und -glucose-spiegel nach 30 bzw. 45 Minuten auf. Eine weitere Untersuchung dieser Gruppe hatte bei einem Beobachtungszeitraum von 120 Minuten nach Injektion bei einem deutlich kleineren Kollektiv allerdings keinen signifikanten Unterschied der Absorption und Wirkung von U 40- bzw. U 100-Normalinsulin feststellen können [72].

Die Patienten der Pumpen-Ambulanz, aus der sich das Kollektiv dieser Studie rekrutierte, nutzten vor Studienbeginn ganz überwiegend U 40-Insulin. Begründet wurde dieses Vorgehen mit der wiederholt nachgewiesenen schnelleren Absorption dieser Insulinkonzentration und darüber hinaus mit einem größeren Flussvolumen des Insulins, das die Komplikation des Katheterverschlusses bzw. die Exposition des Insulin gegenüber mechanischen und thermischen Einflüssen verringere [73]. In Würdigung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sowie früherer Arbeiten [67 - 69] erscheint diese Präferenz nicht weiter begründbar.

5.4. Hypoglykämiedokumentation des CGMS

Sensor-Hypoglykämien kamen in dieser Untersuchung tendenziell, aber nicht signifikant häufiger mit Insulin Lispro als mit Normalinsulin vor. Dieses Ergebnis ist kongruent mit der Inzidenz nicht schwerer Unterzuckerungen während der gesamten Studienphase sowie einiger früherer Studien mit ähnlichem Cross over-Design [21; 24; 25].

Ein Vergleich mit anderen CGMS-Studien bei erwachsenen Insulinpumpenträgern ist fast unmöglich: Die Definition der Sensor-Hypoglykämie wurde - Grenzwert und Mindestdauer betreffend - unterschiedlich festgelegt. Darüber hinaus fehlten in einigen Arbeiten Angaben zum verwendeten Insulin [56; 58]. Andere Studien werteten, wie schon erwähnt, nur einen kleinen Ausschnitt der CGMS-Messung aus und gewährleisteten infolge dessen keine Erfassung der Gesamtinzidenz hypoglykämischer Ereignisse [41 - 43]. Nur Guerçi et al. (2003) lieferten übertragbare Informationen. In ihrem Kollektiv hatten alle Teilnehmer die CSII mit Insulin Lispro angewendet, wobei eine mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbare Stoffwechselkompensation zu Studienbeginn bestanden hatte und Patienten mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien ebenfalls nicht ausgeschlossen worden waren. Sie drückten die Häufigkeit der Sensor-Hypoglykämien als mittlere Dauer/Person/Tag aus (Grenzwert < 55 mg/dl). Diese lag mit 86 ± 62 Minuten ähnlich hoch wie in der vorliegenden Untersuchung (61 ± 69 Minuten; Grenzwert ≤ 50 mg/dl) [59].

Grundsätzlich ist die Fähigkeit des CGMS, Hypoglykämien in richtiger Weise zu dokumentieren, deutlich eingeschränkt: So berichteten zahlreiche Studien mit erwachsenen Typ 1-Diabetikern von häufigen asymptomatischen Sensor-Hypoglykämien, insbesondere im Nachtverlauf [37; 47; 56; 58; 59; 63]. Bei Guerçi et al. (2003) betrugen die Sensitivität bzw. Spezifität der Hypoglykämieerkennung durch das CGMS der ersten Generation 33 % bzw. 96 % [59]. Die zweite Sensorgeneration wies in Untersuchungen der DircecNet Study Group etwas höhere Sensitivitätsraten auf (49 % [74] bzw. 54 % [60]). Es muss bei

diesen Berechnungen jedoch berücksichtigt werden, dass aufgrund der retrospektiven Kalibrierung und Auslesung des CGMS eine exakte Bestimmung der Sensitivität nicht möglich ist.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung ereigneten sich ebenfalls zahlreiche asymptomatische Sensor-Hypoglykämien. Auffällig ist, dass in der Lispro-Gruppe nur 4 % aller Ereignisse, die das CGMS als Unterzuckerung dokumentierte, von Symptomen und Blutglucosewerten < 50 mg/dl begleitet waren, während diese Rate in der Normalinsulingruppe bei 35 % lag. Des Weiteren war die Dauer der Sensor-Hypoglykämien in der Lispro-Gruppe gegenüber Normalinsulin signifikant länger. Diese Konstellation könnte auf eine grundsätzlich schlechtere Erkennbarkeit hypoglykämischer Episoden bei Nutzung von Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin hindeuten. Immerhin kam es im Studiengesamtverlauf mit Insulin Lispro häufiger zu schweren Hypoglykämien ($n=4$ versus $n=1$ mit Normalinsulin). Bisher ist jedoch in konzeptionell vergleichbaren Studien noch nie eine höhere Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien mit Insulin Lispro im Vergleich zu Normalinsulin beschrieben worden, im Gegenteil [17; 19; 22]. Auch die Gesamthäufigkeit der Unterzuckerungen stellte sich in der bereits wiederholt zitierten Meta-Analyse von Siebenhofer et al. (2004) für Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin ja als tendenziell geringer dar [17].

Insgesamt ist von einer sehr hohen Fehlerquote des CGMS im Sinne falsch positiver Hypoglykämiedokumentationen auszugehen. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass im Studienkollektiv Menschen mit der Anamnese schwerer Hypoglykämien und somit einer möglichen Wahrnehmungsstörung für Unterzuckerungen vertreten waren, ist vollkommen unrealistisch, dass, unabhängig von Studienphase und genutztem Insulin, von den 64 dokumentierten Sensor-Hypoglykämien nur 13, also lediglich 20 %, symptomatisch waren.

Ob das mit Insulin Lispro gegenüber Normalinsulin etwas häufigere Auftreten nächtlicher und frühpostprandialer Unterzuckerungen, dafür seltenere Auftreten spätpostprandialer Ereignisse mehr als zufällige Bedeutung haben könnte, bleibt aus den vorliegenden Daten spekulativ.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das CGMS in dieser Untersuchung wie in den meisten bisher publizierten Studien, kein geeignetes Instrument war, um eine ausreichend zuverlässige Hypoglykämiedokumentation zu gewährleisten.

Insgesamt also konnte das CGMS im Rahmen dieser Studie nicht viele zusätzliche Informationen liefern, die nicht auch durch die sporadischen Blutzuckerselbstkontrollen der Teilnehmer zu erfassen waren. Ein Wert ist sicherlich in der Darstellung der postprandialen Verläufe zu sehen, die - so weit richtig recherchiert - erstmalig die Unterschiedlichkeit der Glucosewirksamkeit von Insulin Lispro und Normalinsulin unter ambulanten Bedingungen ohne in irgendeiner Weise reglementiertes Essverhalten dokumentierte. Das CGMS war jedoch ein zu ungenaues Instrument, um in wichtigen Aspekten, z.B. der Hypoglykämieerkennung, zuverlässige Daten zu liefern. Von daher ist sein Einsatz im klinischen Alltag, auch in Würdigung der inzwischen erfolgten Verbesserungen des technischen Standards, kritisch zu sehen.

6. Zusammenfassung

Ziel: Die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie überprüfte in einem parallelen Cross over-Design bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 die Therapiequalität einer kontinuierlichen subcutanen Insulininfusion (CSII) mit Insulin Lispro versus Normalinsulin unter ergänzendem Einsatz des Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

Methoden: 27 Teilnehmer (11 Frauen, Alter $39,5 \pm 12,8$ Jahre, Diabetesdauer $18 \pm 11,8$ Jahre, CSII-Dauer $2,7 \pm 1,4$ Jahre, HbA1c $7,6 \pm 0,7$ %) nutzten nach einer 16wöchigen Run in-Periode für weitere 16 Wochen Normalinsulin U 100 oder Insulin Lispro, danach erfolgte der Wechsel in die Gegengruppe. Während Woche 8 jeder Studienphase trugen sie das CGMS. Blutzuckerselbstkontrollen erfolgten währenddessen und am Ende jeder Studienphase zusätzlich zu den Standardkontrollen auch 2 Stunden postprandial.

Ergebnisse: Das HbA1c (Norm 4,2 - 6,1 %) betrug vor Randomisierung $7,51 \pm 0,9$, nach Intervention mit Lispro $7,25 \pm 0,9$ bzw. mit Normalinsulin $7,55 \pm 0,7$ % ($p=0,050$). Die postprandialen Blutglucosewerte waren mit Lispro signifikant niedriger ($155,7 \pm 52,3$ vs. $185,4 \pm 47,4$ mg/dl; $p=0,002$), die entsprechenden Sensorglucosewerte ebenso ($146,8 \pm 71,8$ vs. $172,7 \pm 52,6$ mg/dl; $p=0,01$), nicht jedoch die AUC 0 bis 2 Stunden postprandial ($141,3 \pm 47,9$ vs. $151,6 \pm 38,2$ mg/dl/h; $p=0,08$). Die max. postprandialen Glucosewerte waren mit Lispro signifikant niedriger ($180,5 \pm 67,5$ vs. $198,1 \pm 52,5$ mg/dl; $p=0,044$) und wurden schneller erreicht (nach $66 \pm 38,8$ vs. $85,1 \pm 31,9$ Minuten; $p=0,01$). Hypoglykämien kamen mit Lispro häufiger vor (nicht signifikant). Ihre Dauer war während der CGMS-Messungen signifikant länger ($101,9 \pm 114$ vs. $68,2 \pm 63,2$ Minuten; $p=0,047$).

Fazit: Insulin Lispro bewirkte gegenüber Normalinsulin eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,3 % sowie signifikant niedrigere postprandiale Glucosewerte ohne bedeutsame Zunahme der Hypoglykämieinzidenz. Das CGMS lieferte akzeptable Daten der postprandialen Verläufe, nicht jedoch in der Hypoglykämiediagnostik.

7.1. Abkürzungsverzeichnis

AUC	total area under the curve, Flächeninhalt unter der Kurve
CGMS®	Continuous Glucose Monitoring System der Firma Medtronic MiniMed
CSII	kontinuierliche subcutane Insulininfusion
CT	konventionelle Insulintherapie
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
MW	arithmetischer Mittelwert
NNT	number needed to treat
SD	standard deviation, Standardabweichung
SEM	standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwertes

7.2. Tabellen

Studienkollektiv (n=27)	Start	Run in	Lispro	NI	p	Ende
Cholesterin (mg/dl)	199,4 37,4	191,4 32,4	191,1 34,2	203,0 37,0	0,02	
HDL (mg/dl)	61,0 15,5	63,4 15,5	62,3 15,1	65,8 20,8	0,23	
LDL (mg/dl)	115,5 29,3	109,5 25,6	109,6 27,6	116,8 24,2	0,08	
Triglyceride (mg/dl)	135,0 65,8	125,3 68,5	128,3 84,9	129,6 99,6	0,92	
Kreatinin (Serum, mg/dl)	0,96 0,23	0,82 0,24	0,89 0,23	0,91 0,25		
RR systolisch (mm Hg)	122,9 11,5					122,8 15,3
RR diastolisch (mm Hg)	77,8 8,5					70,4 8,7

Tabelle I: Zusammenfassung ergänzender klinischer Daten (MW und SD)

Übrige Basisdaten s. Tabelle 1, S. 14

Übrige klinische Zielparameter s. Tabelle 2, S. 23

NI Normalinsulin

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin	
	n = 22		n = 14		n = 22	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	120,3	3,8	125,4	5,8	124,9	4,6
5	121,2	3,9	124,8	5,7	125,5	4,5
10	122,3	3,8	126,3	5,7	128,0	4,4
15	124,7	3,7	128,8	5,9	131,3	4,5
20	128,3	3,7	132,4	5,9	136,4	4,7
25	133,8	3,9	136,1	5,9	142,0	4,7
30	140,0	3,9	138,3	5,8	146,3	4,7
35	146,5	3,9	140,5	5,9	151,3	4,7
40	151,3	3,9	144,1	5,8	155,6	4,7
45	155,1	3,9	145,9	5,8	159,3	4,8
50	159,1	4,0	147,9	5,8	164,2	4,9
55	161,6	4,1	148,9	5,9	168,9	5,0
60	163,1	4,2	149,3	6,3	172,4	5,2
65	165,0	4,2	150,8	6,5	176,4	5,3
70	167,1	4,3	151,6	6,7	180,5	5,4
75	167,2	4,4	152,4	7,0	183,4	5,5
80	168,4	4,5	151,9	7,1	185,2	5,5
85	169,9	4,7	152,3	7,1	185,6	5,5
90	172,0	5,0	151,6	7,3	186,0	5,3
95	173,3	5,2	151,2	7,6	188,6	5,3
100	173,9	5,2	150,3	7,9	189,7	5,3
105	174,0	5,3	150,6	8,2	190,4	5,2
110	173,8	5,5	151,0	8,4	190,7	5,2
115	175,5	5,6	150,3	8,4	192,7	5,1
120	175,5	5,7	149,2	8,4	191,7	5,2
125	167,7	6,4	142,7	8,9	187,0	6,1
130	166,6	6,4	144,2	8,8	185,1	6,2
135	165,4	6,3	144,8	8,7	182,3	6,2
140	163,5	6,2	144,3	8,6	180,3	6,3
145	161,7	6,1	144,3	8,5	178,0	6,3
150	159,1	6,0	145,0	8,6	176,8	6,4
155	157,6	6,0	143,1	8,5	174,4	6,6
160	157,1	6,2	143,6	8,5	170,8	6,5
165	156,2	6,2	143,2	8,4	167,7	6,4
170	156,1	6,0	142,5	8,2	166,0	6,6
175	155,1	5,9	141,3	8,2	165,2	6,6
180	153,9	5,8	140,4	8,0	162,7	6,4
185	152,8	5,7	139,0	7,9	161,4	6,4
190	151,9	5,7	138,0	7,8	159,5	6,4
195	149,6	5,8	138,4	7,8	157,8	6,5
200	148,0	6,0	139,5	7,9	155,1	6,6
205	146,2	6,0	137,2	7,8	153,8	6,5
210	143,8	6,1	136,0	7,5	151,1	6,4
215	142,0	6,1	135,1	7,3	149,3	6,4
220	139,5	5,9	135,8	7,1	148,4	6,4
225	137,2	5,6	136,9	6,8	146,5	6,4
230	135,7	5,4	137,8	6,5	146,0	6,4
235	134,5	5,6	138,6	6,5	145,3	6,4
240	134,0	5,6	136,9	6,6	144,6	6,4

Tabelle II: Postprandiale Sensorglucose-Verläufe des Gesamtkollektivs (MW und SEM), alle Mahlzeiten (s. Abbildung 3, S. 27)

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin	
	n=13		n=13		n=13	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	118,0	4,9	123,2	6,1	111,6	5,6
5	117,7	4,8	122,8	6,0	112,2	5,4
10	119,0	4,6	124,2	6,0	115,6	5,2
15	121,3	4,4	126,4	6,2	118,4	5,2
20	126,0	4,5	130,2	6,2	122,7	5,3
25	132,9	4,8	133,8	6,2	129,2	5,3
30	138,8	4,9	136,0	6,1	133,5	5,4
35	144,9	4,8	138,1	6,2	138,7	5,4
40	150,0	4,9	141,5	6,0	143,5	5,3
45	153,4	5,0	143,3	6,0	146,7	5,5
50	157,6	5,2	145,5	6,1	150,2	5,6
55	160,7	5,5	146,1	6,1	154,2	5,7
60	162,9	5,6	146,2	6,5	157,8	6,2
65	164,7	5,6	147,9	6,7	160,2	6,4
70	166,0	5,5	149,0	7,0	164,6	6,6
75	165,2	5,7	149,9	7,4	167,1	6,7
80	166,3	5,6	149,5	7,4	168,2	6,8
85	168,0	5,7	149,8	7,5	169,2	7,0
90	170,9	6,0	149,3	7,7	171,0	6,7
95	172,7	6,3	148,7	8,0	172,8	6,8
100	172,9	6,3	147,7	8,4	172,9	6,9
105	172,3	6,3	148,1	8,7	174,2	6,8
110	170,9	6,5	148,7	8,9	174,2	6,8
115	172,7	6,5	148,2	8,9	176,3	6,7
120	172,5	6,8	146,8	8,8	174,7	6,9
125	159,7	8,2	141,0	9,2	163,2	6,9
130	157,7	8,2	142,8	9,1	160,4	6,9
135	157,7	8,2	143,4	9,0	157,6	6,8
140	156,5	8,0	142,9	8,9	155,0	6,7
145	155,7	7,8	143,0	8,8	152,7	6,4
150	152,8	7,7	143,4	8,9	152,6	6,5
155	152,8	7,7	141,7	8,8	149,6	6,7
160	153,3	8,2	142,2	8,9	146,2	6,4
165	152,4	8,3	141,8	8,7	143,7	6,1
170	153,5	8,1	141,1	8,5	141,0	6,0
175	153,6	8,2	139,8	8,4	141,8	6,2
180	151,6	8,1	138,8	8,2	141,7	6,2
185	149,7	8,0	137,4	8,1	140,9	6,2
190	149,2	8,0	136,4	8,0	140,0	6,0
195	146,2	8,1	136,8	8,1	139,1	6,0
200	144,1	8,2	137,4	8,1	137,2	6,2
205	142,1	7,7	135,1	7,9	136,2	6,2
210	139,6	7,7	134,4	7,8	132,6	6,2
215	138,7	8,0	133,8	7,5	130,8	6,3
220	136,2	7,8	134,3	7,3	130,0	6,5
225	135,3	7,5	135,3	7,0	129,7	6,6
230	134,1	7,3	136,3	6,8	130,7	6,9
235	132,9	7,6	137,1	6,8	130,6	7,1
240	133,9	7,7	135,7	6,8	130,5	7,1

Tabelle III: Sensorglucose-Verläufe des statistisch relevanten Kollektivs (MW und SEM), alle Mahlzeiten (s. Abbildung 4, S. 28)

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin	
	n=13		n=13		n=13	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	118,7	7,1	118,5	8,1	118,9	10,4
5	119,4	7,1	117,1	8,4	122,4	10,3
10	121,5	7,1	118,2	9,0	126,2	9,8
15	122,3	6,6	120,2	9,6	129,0	9,4
20	125,6	6,6	125,9	10,3	133,7	9,2
25	131,8	7,5	131,8	10,9	140,9	9,4
30	137,7	7,2	136,2	11,1	148,3	9,2
35	142,7	7,0	141,5	11,0	154,3	9,5
40	150,1	7,3	145,2	10,0	160,3	9,3
45	155,5	7,7	147,6	9,7	164,1	9,3
50	158,9	7,3	152,6	9,7	168,6	9,3
55	160,8	7,2	154,9	10,1	171,8	9,9
60	163,4	7,6	156,7	10,8	175,7	10,4
65	163,4	7,8	160,5	11,2	179,4	10,3
70	164,4	7,8	162,8	11,6	183,5	10,1
75	163,3	7,9	164,2	12,4	189,2	10,9
80	166,7	8,3	163,7	13,1	190,5	10,9
85	169,5	9,0	162,6	14,2	189,9	11,3
90	172,5	9,6	160,9	15,0	190,8	10,9
95	175,3	9,8	159,5	15,6	192,8	11,1
100	174,3	9,5	158,9	16,1	193,2	11,3
105	172,4	9,1	156,6	16,7	194,3	11,3
110	172,1	9,2	155,6	17,0	195,5	11,6
115	174,2	9,5	154,4	17,0	196,8	12,6
120	172,8	9,9	153,4	16,8	194,8	13,5
125	162,5	11,7	147,8	23,0	173,6	12,2
130	160,9	11,6	150,1	23,4	168,9	12,4
135	161,4	11,6	150,4	22,8	166,4	11,3
140	161,4	10,0	150,6	23,1	160,2	10,6
145	160,6	9,8	150,0	22,9	156,6	10,6
150	159,4	9,2	151,6	23,2	155,0	10,8
155	157,7	9,8	149,1	23,4	151,1	10,9
160	158,9	11,1	148,3	23,6	145,1	11,0
165	154,6	11,1	147,9	23,6	142,6	11,1
170	154,1	9,9	145,9	22,9	139,6	11,4
175	151,1	9,5	143,7	21,9	137,7	11,7
180	147,1	10,0	142,3	20,9	136,9	12,1
185	148,6	10,5	139,6	20,2	138,7	12,5
190	147,2	10,7	136,4	19,6	137,5	12,4
195	140,3	10,1	133,7	18,6	134,9	12,6
200	137,8	9,7	132,3	17,5	131,9	13,1
205	132,0	9,1	129,7	16,9	131,6	12,8
210	127,1	8,2	126,7	16,3	125,4	12,1
215	122,4	8,7	126,3	14,8	121,3	11,9
220	119,0	8,9	127,0	13,7	117,6	11,6
225	120,1	9,3	130,7	12,6	114,1	11,2
230	118,1	9,0	133,8	11,5	114,6	11,7
235	113,9	9,3	134,8	11,2	113,9	11,7
240	113,2	9,4	131,4	11,1	112,9	11,6

Tabelle IV: Sensorglucose-Verläufe des statistisch relevanten Kollektivs (MW und SEM) nach dem Frühstück (s. Abbildung 5, S. 29)

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin	
	n=13		n=13		n=13	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	112,7	7,5	133,0	14,6	98,2	9,0
5	111,9	7,1	132,9	14,0	98,1	8,6
10	112,9	6,6	131,0	13,4	101,0	8,1
15	115,5	6,3	132,4	13,3	104,2	7,8
20	119,1	6,0	135,7	12,6	108,6	7,7
25	127,3	7,0	137,6	11,9	116,6	7,2
30	131,4	6,9	137,5	11,2	122,8	7,3
35	137,4	6,7	137,6	11,2	129,7	6,9
40	141,9	7,1	142,5	11,5	133,5	7,3
45	147,1	7,4	143,3	11,7	132,3	7,2
50	149,4	8,3	143,5	12,1	135,4	6,5
55	149,9	8,5	142,5	11,9	143,8	7,0
60	152,3	8,9	142,1	12,9	147,9	7,4
65	155,0	9,3	142,0	13,6	150,2	7,4
70	156,5	8,9	141,0	14,5	153,8	8,3
75	155,0	9,0	141,5	15,3	153,1	8,6
80	154,6	9,0	140,1	15,3	158,4	9,4
85	154,5	9,2	140,4	15,1	164,7	10,1
90	154,7	9,6	141,5	15,4	165,2	9,8
95	155,2	10,5	142,5	16,1	164,0	10,0
100	157,0	10,6	142,9	17,2	162,5	10,3
105	157,2	11,0	146,5	18,2	163,9	10,0
110	153,8	12,4	148,4	18,2	159,7	10,0
115	154,6	12,1	147,3	17,9	160,8	9,0
120	155,1	12,8	146,0	17,5	158,7	8,7
125	140,8	16,5	136,4	14,5	158,1	8,6
130	138,3	16,1	137,3	14,2	157,7	8,9
135	138,8	15,7	139,3	14,5	155,1	9,5
140	136,2	15,5	139,6	13,8	152,9	9,2
145	134,0	14,6	140,6	13,4	150,5	9,0
150	130,5	14,4	140,6	13,3	149,3	8,9
155	133,2	13,9	139,1	12,8	145,3	8,8
160	132,5	14,5	139,3	12,5	144,8	8,5
165	135,0	14,8	136,8	12,0	142,8	7,7
170	138,5	15,7	135,4	12,0	140,0	8,2
175	141,2	15,9	133,3	12,3	140,9	8,2
180	140,8	15,0	133,4	12,4	140,2	8,0
185	136,1	13,8	132,8	12,2	137,3	7,7
190	135,2	13,5	132,6	12,4	136,4	7,4
195	134,0	14,5	132,4	12,7	137,8	7,9
200	130,8	15,0	133,5	13,1	137,3	8,4
205	130,8	14,3	131,7	12,9	137,7	8,6
210	128,9	14,5	131,2	12,3	135,4	9,1
215	129,9	14,7	128,8	12,1	134,1	9,2
220	125,8	13,8	128,5	11,6	134,7	9,4
225	123,0	12,6	128,7	11,2	134,4	10,1
230	122,2	11,4	129,2	11,3	135,1	11,1
235	123,3	11,9	128,8	11,5	136,3	11,8
240	126,4	12,5	126,9	11,5	136,2	11,7

Tabelle V: Sensorglucose-Verläufe des statistisch relevanten Kollektivs (MW und SEM) nach dem Mittagessen (s. Abbildung 6, S. 30)

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin	
	n=13		n=13		n=13	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	122,2	10,3	118,0	7,0	116,3	8,8
5	121,6	10,0	118,3	7,0	115,0	8,5
10	122,3	9,8	123,2	7,5	118,4	8,1
15	125,9	9,2	126,7	8,5	121,1	8,8
20	132,9	9,7	129,0	9,0	124,9	9,3
25	139,4	9,8	132,0	9,3	129,2	9,5
30	146,9	10,3	134,1	9,3	129,3	10,1
35	154,2	10,1	135,2	9,9	132,4	10,0
40	157,6	10,1	136,9	9,8	137,0	9,3
45	157,4	10,2	139,1	9,6	143,1	9,8
50	164,0	10,7	140,4	9,4	146,1	10,7
55	171,0	11,5	140,9	9,2	147,3	10,5
60	172,5	11,8	139,9	9,4	150,0	12,0
65	175,2	11,0	141,0	9,4	151,4	12,7
70	176,7	11,2	143,0	9,4	156,9	13,2
75	176,8	11,8	144,0	9,3	159,1	12,7
80	177,0	10,9	144,7	8,8	156,5	12,7
85	179,3	10,5	146,3	8,2	154,4	13,0
90	184,7	11,0	145,5	8,1	158,0	12,3
95	186,8	11,3	144,2	8,2	162,1	12,3
100	186,7	11,3	141,5	8,3	163,3	12,2
105	186,5	11,3	141,2	8,4	164,8	12,2
110	186,1	10,9	142,1	9,1	167,4	11,7
115	188,5	10,9	142,9	9,7	171,1	11,2
120	188,7	11,2	140,9	10,5	170,2	11,4
125	174,4	12,7	140,5	8,2	157,5	14,9
130	172,6	13,4	142,9	7,2	153,9	14,3
135	171,6	13,6	142,1	6,4	150,5	14,5
140	170,5	13,9	140,1	6,4	151,6	15,2
145	171,0	14,0	139,4	6,4	150,7	14,2
150	167,0	14,1	139,4	7,2	153,9	14,6
155	166,1	14,3	138,2	7,7	153,2	15,3
160	166,9	15,0	140,3	7,8	149,4	14,2
165	166,4	15,4	142,3	7,6	146,2	13,1
170	166,9	15,1	144,0	7,1	144,1	11,8
175	167,5	15,5	144,5	7,7	147,6	12,2
180	166,2	15,9	142,5	8,0	149,0	12,2
185	163,4	15,7	141,1	8,5	148,1	11,5
190	164,3	15,6	141,3	8,8	147,5	11,1
195	163,6	15,5	145,1	9,9	145,8	10,1
200	162,7	15,6	147,1	10,8	143,2	9,6
205	162,8	14,4	144,6	11,0	139,8	10,2
210	162,0	14,1	145,7	11,5	137,5	10,6
215	163,1	14,7	147,0	11,7	137,8	11,5
220	163,1	14,4	148,3	12,4	138,5	12,1
225	161,9	13,6	148,0	12,1	142,0	11,9
230	161,1	13,5	147,6	11,6	144,1	11,9
235	160,9	13,9	149,7	11,5	142,9	12,0
240	161,5	14,2	150,9	11,4	143,8	12,1

Tabelle VI: Sensorglucose-Verläufe des statistisch relevanten Kollektivs (MW und SEM) nach dem Abendessen (s. Abbildung 7, S. 30)

	Run in		Insulin Lispro		Normalinsulin U	
	n=13		n=13		n=13	
Minuten	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM	Glucose (mg/dl)	SEM
0	120,5	4,9	119,0	6,1	117,7	5,6
5	120,2	4,8	118,6	6,0	118,3	5,4
10	121,5	4,6	120,0	6,0	121,7	5,2
15	123,8	4,4	122,3	6,2	124,6	5,2
20	128,5	4,5	126,0	6,2	128,9	5,3
25	135,4	4,8	129,6	6,2	135,3	5,3
30	141,3	4,9	131,8	6,1	139,7	5,4
35	147,4	4,8	133,9	6,2	144,9	5,4
40	152,5	4,9	137,4	6,0	149,7	5,3
45	155,9	5,0	139,2	6,0	152,8	5,5
50	160,1	5,2	141,3	6,1	156,3	5,6
55	163,3	5,5	141,9	6,1	160,4	5,7
60	165,4	5,6	142,1	6,5	163,9	6,2
65	167,2	5,6	143,7	6,7	166,3	6,4
70	168,5	5,5	144,8	7,0	170,8	6,6
75	167,7	5,7	145,8	7,4	173,2	6,7
80	168,8	5,6	145,3	7,4	174,4	6,8
85	170,5	5,7	145,6	7,5	175,4	7,0
90	173,4	6,0	145,1	7,7	177,1	6,7
95	175,2	6,3	144,6	8,0	178,9	6,8
100	175,4	6,3	143,6	8,4	179,0	6,9
105	174,8	6,3	143,9	8,7	180,3	6,8
110	173,4	6,5	144,5	8,9	180,4	6,8
115	175,2	6,5	144,0	8,9	182,5	6,7
120	175,6	6,8	142,6	8,8	180,9	6,9
125	162,1	8,2	136,1	9,2	170,5	6,9
130	160,2	8,2	137,8	9,1	167,7	6,9
135	160,2	8,2	138,5	9,0	164,9	6,8
140	159,0	8,0	138,0	8,9	162,2	6,7
145	158,2	7,8	138,0	8,8	159,9	6,4
150	155,3	7,7	138,5	8,9	159,9	6,5
155	155,3	7,7	136,8	8,8	156,8	6,7
160	155,7	8,2	137,3	8,9	153,5	6,4
165	154,9	8,3	136,8	8,7	151,0	6,1
170	156,0	8,1	136,2	8,5	148,3	6,0
175	156,0	8,2	134,9	8,4	149,0	6,2
180	154,1	8,1	133,9	8,2	148,9	6,2
185	152,2	8,0	132,4	8,1	148,2	6,2
190	151,7	8,0	131,5	8,0	147,3	6,0
195	148,7	8,1	131,8	8,1	146,4	6,0
200	146,5	8,2	132,4	8,1	144,4	6,2
205	144,6	7,7	130,2	7,9	143,5	6,2
210	142,1	7,7	129,5	7,8	139,9	6,2
215	141,2	8,0	128,8	7,5	138,1	6,3
220	138,7	7,8	129,3	7,3	137,2	6,5
225	137,8	7,5	130,4	7,0	137,0	6,6
230	136,6	7,3	131,3	6,8	138,0	6,9
235	135,4	7,6	132,2	6,8	137,8	7,1
240	136,4	7,7	130,8	6,8	137,7	7,1

Tabelle VII: Adjustierte Sensorglucose-Verläufe des statistisch relevanten Kollektivs (MW und SEM), alle Mahlzeiten (s. Abbildung 9, S. 32)

8. Literaturverzeichnis

1. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group: The effect on intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986
2. Pickup J, Martin M, Kerry S: Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1-6
3. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R: Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1087
4. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R: Insulin pump therapy. A meta-analysis. Response to DeVries et al. *Diabetes Care* 2003; 26: 2485
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Implementation of treatment protocols in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361-376
6. Bode BW, Steed RD, Davidson PC: Reduction in severe hypoglycaemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 4: 324-327
7. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-1784

8. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M: Less severe hypoglycaemia, better metabolic control and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002; 19: 746-751
9. Pickup, JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; I: 204-207
10. Pickup J, Keen H: Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-598
11. Franke H, Legtenberg RJ, Lalla D, Lodwig J, Heinemann L: Evaluierung einer neuen Insulinpumpe: Ergebnisse einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie vor der Markteinführung. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 269-276
12. Spraul M: Therapie mit Insulinpumpen. In: Berger M, Jörgens V (Hrsg): *Praxis der Insulintherapie*. 6. Auflage, Springer, Berlin, 2001
13. Heinemann L, Woodworth J: Pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro. *Drugs of today* 1998; 34 (Suppl. C): 23-26
14. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR: (Lys (B28), Pro (B29))-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402
15. Homko, C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G: Comparison of insulins aspart and lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003; 26: 2027-2031

16. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, Hirschberger S, Pieber TR: A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2053-2057
17. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvarth K, Sawicki PT, Beck P, Pieber TR: Meta-analysis of short-acting analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47: 1895-1905
18. Bode BW, Strange P: Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 69-72
19. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, Davidson J, Herny R, Huang S, Reinhardt R: Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25: 439-444
20. Hedman CA, Orre-Pettersson AC, Lindstrom T, Arnqvist HJ : Treatment with insulin lispro changes the insulin profile but does not affect the plasma concentrations of IGF-I and IGFBP-1 in type 1 diabetes. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 107-112
21. Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA: Improved blood glucose variability, HbA1c and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish multicenter lispro insulin study. *Diabetes Metab* 2000; 26:192-196

22. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augendre-Ferrante B, Tauber JP: Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21: 977-982
23. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, et al.: A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 295-300
24. Renner R, Pfützner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R: Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multi-center trial: German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 784-788
25. Schmauss S, König A, Landgraf R: Human insulin analogue (LYS(B28), PRO(B29)): the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998; 15: 247-249
26. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P: Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265-271
27. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T: Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46: 440-443
28. Colquitt J, Royle P, Waugh N: Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003 Oct; 20: 863-866

29. Mastrototaro JJ: The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 751-758
30. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ: Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 2003; 26: 2405-2409
31. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1999; 277: E561-E571
32. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J: Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 105-113
33. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring. Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231-1239
34. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusano F, Leonetti F, Ribaudo M, Di Mario U, Annuzzi G, Genovese S, Riccardi G, Previti M, Cucinotta D, Giorgino F, Bellomo A, Giorgino R, Poscia A, Varalli M: Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2002; 25: 347-352
35. Clarke WL, Anderson S, Farhy L, Breton M, Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B: Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 2412-2417

36. Chase PH, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 222-226
37. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003, 26: 1153-1157
38. Ludvigsson J, Hanas R: Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933-938
39. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J: Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1521-1526
40. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW; Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005; 28: 533-538
41. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA: Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Techn Ther* 2005; 7: 233-240

42. Lee SW, Cao M, Sajid S, Hayes M, Choi L, Rother C, de Leon R: The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged postprandial hyperglycaemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diab Nutr Met* 2004; 17: 211-216

43. Levetan C, Want LL, Weyer C, Strobel SA, Crean J, Wang Y, Maggs DG, Kolterman OG, Chandran M, Mudaliar SR, Henry RR: Impact of pramlintide on glucose fluctuations and postprandial glucose, glucagon, and triglyceride excursions among patients with type 1 diabetes intensively treated with insulin pumps. *Diabetes Care* 2003; 26: 1-8

44. Weinzimer SA; Tamborlane WV, Chase HP, Garg SK: Continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 95-100

45. Berger M, Jörgens V (Hrsg): *Praxis der Insulintherapie*. 6. Auflage, Springer, Berlin, 2001, S. 111 ff

46. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, Trautmann ME, Ampudia J, Starke AAR, Berger M: Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type 1 diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue LysPro human insulin. *Diabet Medicine* 1996; 13: 625-629

47. Cheyne E, Kerr D: Making "sense" of diabetes: using a continuous glucose sensor in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(S1): 43-48

48. Djakoure-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, Slama G, Selam JL: Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 2003; 29(2 Pt 1): 159-162

49. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T: Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabetes Med* 2004; 21: 487-490
50. Ciofetta M, Lalli C, Sindaco PD, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, Chara DL, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro. *Diabetes Care* 1999; 22: 795-800
51. Manuel-y-Keenoy BM, Vertommen J, Abrams P, van Gaal L, de Leeuw ID, Messeri D, Poscia A: Postprandial glucose monitoring in type 1 diabetes: use of a continuous subcutaneous monitoring device. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (Suppl 2): S24-S31
52. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983
53. Radermecker RP, Scheen AJ: Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:178-188
54. Caplin NJ, O`Leary P, Bulsara M, Davis EA, Jones TW: Subcutaneous glucose sensor values closely parallel blood glucose during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 2003, 20: 238-241
55. Monsod T, Flanagan D, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin R, Tamborlane W: Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? *Diabetes Care* 2002; 25: 889-893

56. Larsen J, Ford T, Lyden E, Collin C, Mack-Shipman L, Lane J: What is hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes treated by subcutaneous insulin pump with use of the continuous glucose monitoring system? *Endocr Pract* 2004; 10: 324-329
57. Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 2002; 25: 1185-1191
58. Sachedina N, Pickup JC: Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 2003; 20: 1012-1015
59. Guerci B, Floriot M, Böhme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, Drouin, P: Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26: 582-589
60. Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer R, Xing D, Killman C, Tamborlane WV, Ruedy KJ; The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 109-114
61. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 781-789

62. Weinzimer SA, DeLucia MC, Boland EA, Steffen A, Tamborlane WV: Analysis of continuous glucose monitoring data from non diabetic and diabetic children: a tale of two algorithms. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 375-80
63. McGowan K, Thomas W, Moran A: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1499-1503
64. Gross TM, Ter Veer A: Continuous glucose monitoring in previously unstudied population subgroups. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2(S1): S27-S34
65. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 576-581
66. Jacobs M, Keulen E, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Deville W, Heine RJ: Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 1279-1286
67. Capani F, Carta Q, Vannini P, Ciaverella A, Consoli A, Fiocchi F, Monge L, Vitacolonna E, Sensi S: Comparison between monocomponent human insulin U-40 and U-100 in CSII treatment of type 1 diabetics. *Diabetes Res.* 1986; 3: 317-320
68. Christiansen JS, Sonnenberg GE, Kverneland A, Schmitz A, Christensen CK, Hermansen K, Ritzenhoff A, Spraul M, Loerup B, Mogensen CE: Clinical outcome of using insulin at 40 IU/ml and 100 IU/ml in pump treatment. Results of a controlled multi-center trial. *Acta Med Scand.* 1987; 222: 65-70

69. Wahab PJ, Rijnsburger AW, van der Veen EA, Heine RJ: The absorption kinetics of subcutaneously infused U 40 and U 100 insulin in diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 1987; 3: 203-206
70. Polaschegg E: Effect of physicochemical variables of regular insulin formulations on their absorption from the subcutaneous tissue. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998; 40: 39-44
71. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E: Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 377-380
72. Heinemann L, Weyer C, Rave K, Rauhaus M, Stiefelhagen O, Heise T: Comparison of the time action profile of U 40- and U 100-regular human insulin and the rapid acting insulin analogue B 28 Asp. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 131-135
73. Mühlhauser I, Spraul M, Berger M: Insulinsubstitutionstherapie inkl. Insulinpumpentherapie. In: Berger M (Hrsg): *Diabetes mellitus*, 2. Auflage, Urban & Fischer, München, 2000, S. 287-325
74. The Diabetes Research in Children Network Study Group: Accuracy of the GlucoWatch G 2 biographer and the Continuous Glucose Monitoring System during hypoglycemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 722-726

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. M. Spraul danke ich für die Überlassung des Themas, die konstruktiven Besprechungen sowie die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Frau Dr. med. R. Linkeschova hat mit dem überwiegenden Teil der praktischen Studiendurchführung die Basis für diese Arbeit gelegt. Ihr gilt mein besonderer Dank, auch für die zahlreichen Auskünfte, Ratschläge und Hinweise, die sie im Verlauf der Auswertung zu erteilen bereit war. Frau Eva Jatzkowski war ebenfalls an der Studiendurchführung beteiligt. Auch ihr danke ich.

Herrn Dr. K. Weich danke ich für die statistische Bearbeitung des Datenmaterials.

Herr Dr. med. M. C. Schmidt übernahm die Aufgabe der Korrekturdurchsicht. Auch ihm danke ich sehr.

Grundlegender Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Marie-Therese Schäfermeyer
Geburtsdatum: 31.08.1966
Geburtsort: Büttgen
Eltern: Josef Schäfermeyer, Richter
Marlies Schäfermeyer geb. Hennecken, Grundschul-
lehrerin
Familienstand: ledig
Konfession: römisch-katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung:

Schule: 1973 bis 1977 Kardinal von Galen-Grundschule, Kaarst
1977 bis 1986 Kardinal von Galen-Gymnasium, Münster

Studium: der Humanmedizin
1986 bis 1988 Westf. Wilhelms-Universität Münster
1988 bis 1994 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
1993 bis 1994 Praktisches Jahr am Klinikum Ludwigsburg
1994 bis 1995 Studium der Agrarwissenschaften an der
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Berufstätigkeit: 08/1995 bis 01/2001
Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin an der
Abteilung Innere Medizin des Mathias-Spitals Rheine
Chefarzt: Herr Dr. med. P. Schneider
10/1998 bis 09/2000
Assistenzärztin am diabetologischen Schwerpunkt
der Abteilung Innere Medizin
Leitende Ärztin: Frau Dr. med. M. Voss

02/2001 bis 03/2005

Assistenz-, seit 01/2002 Funktionsoberärztin an der
Abteilung Diabetologie des Mathias-Spitals Rheine
Chefarzt: Herr Prof. Dr. med. M. Spraul

seit 04/2005

Erstellen der Doktorarbeit, Praxisvertretungen

Facharztanerkennung:

12/2001 für das Gebiet Innere Medizin

04/2002 Anerkennung als Diabetologin DDG

Zusatzbezeichnung:

01/2006 Diabetologie

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Insulinpumpentherapie mit Insulin Lispro versus Normalinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1 - Doppelblinde Cross over-Studie unter Einbeziehung des Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)“ selbständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel und Quellen benutzt habe.

Ich habe die vorliegende Dissertation weder in der vorliegenden noch in einer ähnlichen Form bei einer anderen Institution eingereicht.

Rheine, den 22. Mai 2006

Insulinpumpentherapie mit Insulin Lispro versus Normalinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1 - Doppelblinde Cross-over Studie unter Einbeziehung des Continuous Glucose Monitoring System (CGMS)

Ziel: Die vorliegende randomisierte kontrollierte Studie überprüfte in einem parallelen Cross over-Design bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 die Therapiequalität einer kontinuierlichen subcutanen Insulininfusion (CSII) mit Insulin Lispro versus Normalinsulin unter ergänzendem Einsatz des Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

Methoden: 27 Teilnehmer (11 Frauen, Alter $39,5 \pm 12,8$ Jahre, Diabetesdauer $18 \pm 11,8$ Jahre, CSII-Dauer $2,7 \pm 1,4$ Jahre, HbA1c $7,6 \pm 0,7$ %) nutzten nach einer 16wöchigen Run in-Periode für weitere 16 Wochen Normalinsulin U 100 oder Insulin Lispro, danach erfolgte der Wechsel in die Gegengruppe. Während Woche 8 jeder Studienphase trugen sie das CGMS. Blutzuckerselbstkontrollen erfolgten währenddessen und am Ende jeder Studienphase zusätzlich zu den Standardkontrollen auch 2 Stunden postprandial.

Ergebnisse: Das HbA1c (Norm 4,2 - 6,1 %) betrug vor Randomisierung $7,51 \pm 0,9$, nach Intervention mit Lispro $7,25 \pm 0,9$ bzw. mit Normalinsulin $7,55 \pm 0,7$ % ($p=0,050$). Die postprandialen Blutglucosewerte waren mit Lispro signifikant niedriger ($155,7 \pm 52,3$ vs. $185,4 \pm 47,4$ mg/dl; $p=0,002$), die entsprechenden Sensorglucosewerte ebenso ($146,8 \pm 71,8$ vs. $172,7 \pm 52,6$ mg/dl; $p=0,01$), nicht jedoch die AUC 0 - 2 Stunden postprandial ($141,3 \pm 47,9$ vs. $151,6 \pm 38,2$ mg/dl/h; $p=0,08$). Die max. postprandialen Glucosewerte waren mit Lispro signifikant niedriger ($180,5 \pm 67,5$ vs. $198,1 \pm 52,5$ mg/dl; $p=0,044$) und wurden schneller erreicht (nach $66 \pm 38,8$ vs. $85,1 \pm 31,9$ Minuten; $p=0,01$). Hypoglykämien kamen mit Lispro häufiger vor (nicht signifikant). Ihre Dauer war während der CGMS-Messungen signifikant länger ($101,9 \pm 114$ vs. $68,2 \pm 63,2$ Minuten; $p=0,047$).

Fazit: Insulin Lispro bewirkte gegenüber Normalinsulin eine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c um 0,3 % sowie signifikant niedrigere postprandiale Glucosewerte ohne bedeutsame Zunahme der Hypoglykämieinzidenz. Das CGMS lieferte akzeptable Daten der postprandialen Verläufe, nicht jedoch in der Hypoglykämiediagnostik.