

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

**Optimierung der Stoffwechseleinstellung mittels Spritzstellensonographie zur
Früherkennung von „inneren Lipodystrophien“ im subkutanen Fettgewebe bei
Erwachsenen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus**

Dissertation

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

vorgelegt von
Ricarda Sandig-Hörner
2026

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

gez...:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Meissner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Stephan Martin

Für meine Eltern

„Um aber die Genesis [der Erkrankungen] zu ermitteln, dazu gehört viel Material, es sind viele Vergleichen erforderlich.“ (R. Virchow, 1899)

Zusammenfassung

Lipodystrophien (LD) sind definiert als mit einer Prävalenz von 35-45 % durch wiederholte Insulininjektionen auftretende, inspektorisch und palpatorisch erkennbare Veränderungen des Subkutangewebes bei Personen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Durch Injektion in diese LD-Areale können unvorhersehbare Blutzuckerschwankungen ausgelöst werden. Bei äußerlich unauffälligen Spritzstellen können sonographisch Veränderungen in der Subkutis nachweisbar sein, welche im Gegensatz zu den klassischen „äußeren“ LD im Folgenden als „innere“ Lipodystrophien (i-LD) bezeichnet werden und deren Pathogenese wie auch funktionelle Relevanz für die Insulinbehandlung in weiten Teilen noch unklar ist.

Mit der vorliegenden Pilotstudie wurde auf dem Boden einer prospektiven Beobachtungs- und Interventionsstudie an 41 Teilnehmern mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus untersucht, inwiefern durch die sonographische Diagnose von i-LD bei makroskopisch unauffälligen Spritzstellen und der individuellen Sonographie-gestützten Anleitung zur Auswahl i-LD-freier Spritzstellen eine direkte Verbesserung der glykämischen Kontrolle, definiert durch niedrigere postprandiale Glukosewerte als *primary outcome* und mehr Zeit im Zielbereich (TIR, 70-180 mg/dl), weniger BZ-Schwankungen (mit GV mit dem CV = *coefficient of variation* und der ADRR = *average daily risk range*) sowie niedrigere HbA1c-Werte als *secondary outcome* erzielt werden konnte. Die Teilnehmer wurden randomisiert dem Kontrollarm (KA, n = 17) ohne Sonographie oder dem Interventionsarm (IA, n = 24) mit Sonographie zugeordnet und letztere Gruppe sonographisch auf das mögliche Vorliegen echoreicher Veränderungen in der Subkutis untersucht. Die Teilnehmer des KA erhielten eine Beratung zu korrekten Spritzstellenrotation ohne Sonographie. Die Datenerfassung erfolgte mittels *continuous glucose monitoring* (CGM) sowie eines Patiententagebuches.

Genau wie bei der klassischen äußeren LD war auch bei Nachweis von i-LD im Bereich der Injektionsstelle eine schlechtere Stoffwechseleinstellung zu beobachten. Als primäres Auswertekriterium wurden die spät-postprandialen Glukosewerte zugrunde gelegt, diese waren definiert als der Zeitraum ≥ 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit bis $\frac{1}{2}$ Stunde vor der nächsten Mahlzeit. Bei Vorliegen von i-LD reduzierte sich im IA die mediane Glukose um 12,4 %, von $145 \pm 55,3$ mg/dl in Woche 1 auf $127 \pm 49,6$ mg/dl nach Spritzstellenwechsel in ein i-LD-freies Areal in Woche 2. Bei Fehlen von i-LD reduzierten sich die Werte im IA nur um 1,4 % und im KA mit unbekanntem i-LD-Status um 3,2 %. Der Gesamtinsulinbedarf lag bei Vorhandensein von i-LD mit $0,7 \pm 0,24$ IE/kg höher als in der non i-LD-Gruppe mit einem Bedarf von nur $0,5 \pm 0,15$ IE/kg. Auffällig war, dass die Teilnehmer mit i-LD auch in Woche 2 bei Injektion in die i-LD-freien Injektionsstellen mit $0,6 \pm 0,18$ IE/kg immer noch einen höheren Insulinbedarf aufwiesen als die Teilnehmer ohne i-LD. Die i-LD waren mit einer schlechteren TIR von 50-60 % assoziiert, im Gegensatz zu i-LD-freien Teilnehmern mit einer TIR von 65-75 %. Der berechnete HbA1c lag in der Gruppe mit i-LD bei 7,0 % und bei Fehlen von i-LD bei 6,7 %.

Es wurde nur dann eine Optimierung von Glykämie und Insulinverbrauch beobachtet, wenn von einem i-LD Areal in ein i-LD-freies Areal gewechselt wurde, nicht aber bei Wechsel innerhalb i-LD freier Areale. Der Nachweis von i-LD als sonomorphologisches Korrelat einer möglicherweise fokalen Insulinresistenz mit klinischen Auswirkungen sollte gezielt weiter untersucht werden.

Summary

Lipodystrophies (LD) are defined as subcutaneous tissue changes in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus, occurring with a prevalence of 35-45 % and being detectable by inspection and palpation. Repeated injections into LD areas provoke unpredictable glucose fluctuations. However, sonographic changes in the subcutaneous tissue may be detected even in injection sites that appear clinically unremarkable. These changes are referred to below as “internal” lipodystrophies (i-LD), in contrast to the classic visible "external" LD and their pathogenesis and functional relevance for insulin treatment remain to be elucidated.

This prospective observational and interventional study of 41 participants with insulin-dependent diabetes mellitus investigated the influence of sonographic diagnosis of i-LD in macroscopically unremarkable injection sites and individual sonography-supported guidance for the selection of LD-free injection sites: we analyzed whether this could achieve an improvement in glycemic control, defined by lower postprandial glucose levels as the primary outcome and more time in the target range (TIR, 70-180 mg/dl), fewer blood glucose fluctuations (with GV using the CV = coefficient of variation and the ADRR = average daily risk range), and lower HbA1c values as the secondary outcome. Participants were randomly assigned to the control group (KA, n = 17) without sonography or the intervention group (IA, n = 24) with sonography for the possible presence of hyperechoic changes in the subcutaneous tissue. Data were collected using continuous glucose monitoring (CGM) and a written patient diary.

Just as with conventional external LD, metabolic control was worse in patients with i-LD. Late postprandial glucose levels were used as the primary evaluation criterion; defined as the period from ≥ 3 hours after the last meal to 30 minutes before the next meal. In the presence of i-LD, median glucose in the IA decreased by 12.4 %, from $145 \pm 55,3$ mg/dl in week 1 to $127 \pm 49,6$ mg/dl after changing the injection sites to an i-LD-free area in week 2. In the absence of i-LD, glucose values decreased only by 1.4 %. The KA with unknown i-LD status, showed a 3.2 % reduction. The total daily insulin requirement was highest in the presence of i-LD with $0,7 \pm 0,24$ IU/kg, while in the non-i-LD group, it was $0,5 \pm 0,15$ IU/kg. Notably, even in week 2, participants with i-LD still had higher insulin requirements of 0.6 IU/kg than participants without i-LD, even when injecting into the i-LD-free injection sites. The presence of i-LD was associated with a worse TIR of 50-60 %, compared to a TIR of 65-75 % in i-LD-free participants. The calculated HbA1c was 7.0 % in the i-LD group and 6.7 % in the absence of i-LD.

The injection site change led to a optimization of glycemia and insulin requirements when switching from an i-LD to an i-LD-free area, but not when switching within i-LD-free areas. The detection of i-LD as a sonomorphological correlate of a possible focal insulin resistance with clinical implications should be further investigated.

Abkürzungsverzeichnis

ADRR	<i>average daily risk range</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BE-Einheit	Broteinheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BZ	Blutzucker
CGM	<i>continuous glucose monitoring</i>
CV	<i>coefficient of variation</i>
d	Tag
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease-Management-Programme der Krankenkassen
FSL	<i>FreeStyle Libre®</i>
GV	<i>glucose variability</i>
GMI	<i>glucose management indicator</i>
h	Stunde
IE	Einheiten
i-LD	innere Lipodystrophie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KH-Einheit	Kohlenhydrateinheit
LD	Lipodystrophie
LH	Lipohypertrophie
MAG	<i>mean absolute glucose</i>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
non i-LD	keine innere Lipodystrophie
OAD	orale Antidiabetika
SD	Standardabweichung
SMBG	kapilläre Blutglukosemessung
T1D	Typ-1-Diabetes mellitus
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
TIR	<i>time in range</i>
W	Woche

Anmerkung: Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit der männliche Begriff verwendet. Dieser umfasst alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Lipodystrophie.....	1
1.1.1. Definition, Prävalenz, Risikofaktoren.....	1
1.1.2. Funktionelle Bedeutung für die Therapie.....	3
1.1.3. Sonographische Aspekte von Lipodystrophien.....	5
1.2. Continuous Glucose Monitoring (CGM).....	6
1.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	7
2. Material und Methoden.....	8
2.1.1. Fallzahlberechnung.....	8
2.1.2. Ethikvotum.....	9
2.1.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	9
2.1.4. Studienablauf.....	9
2.1.5. Ultraschall: Durchführung und Dokumentation.....	11
2.1.6. Patiententagebuch.....	12
2.1.7. Statistik.....	12
2.1.8. Datenmanagement.....	13
2.1.9. Formeln und Definitionen.....	14
3. Ergebnisse.....	18
3.1. Datenpool und Kohortenbeschreibung.....	18
3.2. Prävalenz i-LD (Interventionsarm).....	21
3.3. Erweiterte i-LD-Prävalenz (Gesamtkohorte).....	22
3.4. Auswertung spät-postprandiale Glukosewerte.....	24
3.5. Spät-postprandiale Glukosewerte und i-LD-Status (Gesamtkohorte).....	26
3.6. Auswertung aller CGM-Daten unabhängig vom i-LD Status.....	28
3.6.1. Einfluss der Spritzstellenrotation auf die Glykämie.....	28
3.6.2. Einfluss der Sonographie auf die Glykämie.....	30
3.6.3. Einfluss der i-LD auf die glykämischen Parameter.....	31
3.7. Alle CGM-Daten in Abhängigkeit vom i-LD-Status.....	33
3.7.1. Kontrollarm vs. non i-LD (Interventionsarm).....	33
3.7.2. Kontrollarm vs. i-LD (Interventionsarm).....	35
3.7.3. i-LD vs. non i-LD, nur Woche 1 (Interventionsarm).....	36
3.8. Einfluss der i-LD auf den Insulinbedarf (IE/kg).....	38
3.9. Vergleichende Auswertung von Time in Range.....	40
3.10. Sonomorphologie der Subkutis.....	42
3.10.1. Sonomorphologie der i-LD.....	44
3.10.2. Gradeinteilung der i-LD.....	44
4. Diskussion und Schlussfolgerungen.....	46
4.1. Antwort auf die Fragestellung der Studie.....	46
4.2. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	47
4.2.1. Prävalenz und Diagnostik der i-LD.....	47
4.2.2. Spritzstellenrotation.....	47
4.2.3. Einfluss der i-LD auf die Stoffwechsellage.....	48

4.3. Limitationen.....	51
4.4. Literaturvergleich.....	54
4.5. Effekt einer i-LD Vermeidung im Vergleich zum OAD-Einsatz.....	56
4.6. i-LD als Risikoindikator für mikrovaskuläre Komplikationen.....	56
4.7. Time in Range.....	57
4.8. Mögliche Bedeutung der Studie für die angewandte Diabetologie.....	58
5. Literaturverzeichnis.....	59
6. Anhang.....	62
6.1. Subkustisdicke und Abmessung der i-LD.....	62
6.2. Bildatlas Allgemeine und Spezielle Sonomorphologie.....	64
6.3. Patiententagebuch.....	75
6.4. Abbildungsverzeichnis.....	77
6.5. Tabellenverzeichnis.....	78

Einleitung

1. Einleitung

1.1. Lipodystrophie

1.1.1. Definition, Prävalenz, Risikofaktoren

Beim insulinpflichtigen Diabetes mellitus muss mehrfach täglich Insulin in ausgewählten Arealen in das subkutane Fettgewebe, zumeist des mittleren und unteren ventralen Abdomens oder der proximalen unteren bzw. oberen Extremitäten, appliziert werden. Prinzipiell kann an jeder Stelle des Körpers das subkutane Fettgewebe genutzt werden, besonders Träger von Insulinpumpen nutzen auch die Oberarme, den Rücken oder sogar die Glutealregion.

Die Insulindosis ist von verschiedenen Faktoren abhängig, unter anderem vom individuellen Insulinbedarf für eine Kohlenhydratmenge, dem Ausmaß körperlicher Aktivität, aber auch Effekten infolge von Krankheit, durch hormonelle Belastungen oder bei Stress im Allgemeinen.

Die Insulininjektion erfolgt entweder intermittierend mittels eines Pens oder kontinuierlich (mit zusätzlichen Bolusgaben) durch eine Pumpe (AID-System, Patch- oder Schlauchpumpe). In beiden Fällen ist das Einbringen einer feinen Nadel oder eines Teflonkatheters in die Subkutis erforderlich. Mittels einer adäquaten, langwirksamen Basal- und kurzwirksamen Bolusinsulindosis soll eine normoglykämie Einstellung mit mehr als 70% aller Glukosewerte im Zielbereich zwischen 70-180 mg/dl und einem HbA1c zwischen $\leq 6,5\%$ bis 7,0% als Maß für die durchschnittliche Glukose der letzten zwei bis drei Monate erreicht werden, um einerseits aktuell eine gute Leistungsfähigkeit ohne hyper- oder hypoglykämische Entgleisungen im Alltag zu ermöglichen und andererseits aber auch mittel- und langfristig das Risiko Diabetes-assoziiierter Folgeerkrankungen zu reduzieren [1, 21].

Der Begriff „Lipodystrophie“ (LD) beschreibt eine Veränderung des Subkutangewebes entweder in Form einer hypertrophen Gewebevermehrung oder eines atrophischen Gewebeverlustes. Die hypertrophe Hautveränderung manifestiert sich als knotig-tastbare

Einleitung

Veränderung des Subkutangewebes [2]. Diese Veränderung wurde bereits 1937 von Dr. F. Depisch aus der Diabetikerambulanz der II. Medizinischen Universitätsklinik Wien beschrieben: „Bei fast allen Dauerinsulinpatienten kommt es bei längerer Verwendung einer Hautpartie zur Injektion zu einer narbigen tumorartigen Vorwölbung mit zunehmender Verhärtung des Gewebes. Die Injektionsnadel dringt nur mehr schwer ein, das Einspritzen des Insulins ist nur unter stärkerem Druck möglich. Nach dem Aussetzen der Injektionen an der betreffenden Stelle bildet sich die Vorwölbung rasch zurück, es bleibt aber meist eine gewisse Verhärtung des subkutanen Gewebes zurück“ [3].

Lipodystrophien beeinflussen die Insulinresorption aus dem Fettgewebe und dadurch die Wirkweise des Insulins, was unvorhersehbare Blutzuckerschwankungen und eine weniger stabile Stoffwechseleinstellung zur Folge hat [4, 5].

Zahlreichen Studien zufolge treten bei Menschen mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus in 35-40 % der Fälle Hautveränderungen im Sinne einer Lipodystrophie (LD) auf [6–8].

Die Diagnose einer Lipodystrophie wird klinisch gestellt. Die Palpation ist dabei eine sensitivere Methode zur Diagnosestellung als die alleinige makroskopische Inspektion [6].

Risikofaktoren, die das Auftreten von Lipodystrophien begünstigen, sind eine lange Diabetesdauer, eine unzureichende Rotation der Injektionsstellen, eine Wiederverwendung einer bereits benutzten Nadel, hohe Insulindosen und häufige tägliche Injektionen [4, 7, 8].

De Coninck et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Lipohypertrophien und der Größe des verwendeten Injektionsareals besteht: je kleiner das Areal, desto häufiger traten Lipohypertrophien auf [7]. Blanco et al. versteht unter einer korrekten Rotation, dass nach jeder Injektion die Injektionsstelle gewechselt wird. Der Abstand zwischen zwei Injektionsstellen sollte mindestens einen Zentimeter betragen. Bei Patienten, die auf diese Weise regelmäßig ihre Injektionsstellen wechselten, lag die Prävalenz von Lipodystrophien bei nur 5 % [4].

Einleitung

1.1.2. Funktionelle Bedeutung für die Therapie

Die Insulinwirkung ist nach Injektion in lipodystrophe Areale verschlechtert und führt zu einer ausgeprägteren *glycemic variability* (GV) als nach Injektion in Lipodystrophie-freie Areale [4, 5]. Unter dem Begriff *glycemic variability* (GV) wird die Schwankungsbreite der Glukosewerte über einen definierten Zeitraum verstanden, sie ist mit microvaskulären Diabeteskomplikationen assoziiert [21]. Ursächlich ist unter anderem eine schlechtere Resorption des Insulins aufgrund einer verminderten Vaskularisierung im Bereich von Lipodystrophien [2].

Die bisherige Datenlage zeigt, dass längerfristig höhere HbA1c-Werte vorliegen, wenn lipodystrophe Areale zur Insulininjektion verwendet werden. Zudem werden höhere Insulindosen erforderlich. Andererseits kann es auch zu einer erhöhten Rate von Hypoglykämien kommen, verglichen mit der Insulinwirkung bei einer Injektion in Lipodystrophie-freie Areale [4, 7–9].

Bereits in früheren Studien wurde der Einfluss von Lipodystrophien auf die Insulinwirkung untersucht sowie die Art und Weise der Diagnosestellung (Palpation, Inspektion und Sonographie) verglichen:

In der 2017 veröffentlichten Studie von Bertuzzi et al. [10] an 20 Patienten mit T1D konnte der klinische Nutzen der zusätzlichen sonographischen Untersuchung von bereits klinisch durch Inspektion und Palpation diagnostizierten Lipodystrophien dadurch gezeigt werden, dass bei den Patienten, welche die Insulininjektionen in zusätzlich sonographisch abgegrenzte Lipodystrophie-Areale vermieden, nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung ihres HbA1c-Wertes erzielt werden konnte (von $7,87 \% \pm 0,56 \%$ auf $7,67 \% \pm 0,52 \%$, $p = 0,029$). In der Kontrollgruppe, in der die Lipodystrophie-Areale nur durch Inspektion und Palpation detektiert wurden, konnte keine statistisch signifikante Verbesserung des HbA1c-Wertes erzielt werden ($7,79 \% \pm 0,95 \%$ auf $7,66 \% \pm 0,82 \%$, $p = 0,196$). Die täglichen Insulindosen änderten sich in beiden Gruppen kaum: in der Sonographie-Gruppe von $33 \text{ IE/d} \pm 16 \text{ IE/d}$ auf $32 \text{ IE/d} \pm 15 \text{ IE/d}$ ($p = 0,103$) und in der Kontrollgruppe von $34 \text{ IE/d} \pm 14 \text{ IE/d}$ auf $34 \text{ IE/d} \pm 15 \text{ IE/d}$ ($p = 0,092$). Die sonographisch

Einleitung

erfasste Ausdehnung der Lipodystrophien war größer als die durch Inspektion und Palpation gemessene ($\sim 35 \text{ cm}^2 \pm 10 \text{ cm}^2$ vs. $\sim 30 \text{ cm}^2 \pm 15 \text{ cm}^2$). Bertuzzi et al. beschrieben diese sonographischen Veränderungen im Bereich der klinisch detektierten Lipodystrophien als echoreichere Veränderungen der Subkutis im Vergleich zum umliegenden Gewebe, sie konnten aber auch isoechogen mit einem umgebenden Ödem oder echoarm auftreten.

Grassi et al. [6] untersuchten in ihrer 2014 veröffentlichten Studie den Einfluss einer leitliniengerechten Insulininjektionstechnik einschließlich eines Spritzstellenwechsels auf die glykämische Stoffwechsellage. In die Studie eingeschlossen wurden Teilnehmer mit einem T1D und einem insulinpflichtigem T2D mit einer Dauer der Insulintherapie von mindestens vier Jahren. Durch alleinige Inspektion wurde bei 35,7 % der Patienten eine Lipodystrophie nachgewiesen, durch alleinige Palpation bei 45,8 % der Patienten. Durch Kombination von Palpation und Inspektion wurde bei 48,7 % der Patienten eine Lipodystrophie diagnostiziert. In der Kontrolle nach drei Monaten konnte eine signifikante Reduktion des HbA1c um 0,58 % ($p < 0,05$), eine signifikante Reduktion der Nüchtern glukose um 14,2 mg/dl (Reduktion der Nüchtern glukose im Mittel von 186,7 mg/dl auf 172,5 mg/dl, $p < 0,05$) und eine signifikante Reduktion der täglichen Insulindosen um 2 IE gezeigt werden (Reduktion der mittleren Insulintagesdosis von 50,5 IE/d auf 48,5 IE/d, $p < 0,05$) [6].

In der Studie von Blanco et al. [4], in die 430 insulinpflichtige Patienten eingeschlossen wurden, erfolgte die Diagnosestellung einer Lipodystrophie klinisch durch Inspektion und Palpation. Bei Teilnehmern mit einem T1D lag die Prävalenz der Lipodystrophie bei 76,3 % und bei T2D bei 56,1 %. Die Patienten mit Lipodystrophie benötigten eine mittlere Insulintagesdosis von 56 IE/d, die Patienten ohne Lipodystrophie benötigten 15 IE weniger, also 41 IE/d ($p < 0,001$).

Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich eine Sonographie der Haut und des Subkutangewebes. Es wurde im Bereich der Lipodystrophie eine echoreiche Verdichtung im Subkutangewebe beschrieben [4].

Einleitung

In unserer Studie wurde im Unterschied zu der Studie von Grassi et al. die Diagnose einer nicht äußerlich unmittelbar erkennbaren, subklinischen oder „inneren“ Lipodystrophie“ durch alleinige Sonographie von inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Spritzstellen gestellt. Diese wird von uns im Folgenden als „innere“ Lipodystrophie („i-LD“) bezeichnet, im Gegensatz zu der bekannten klassischen „äußeren“ Lipodystrophie (LD).

1.1.3. Sonographische Aspekte von Lipodystrophien

Mit Hilfe eines Linearschallkopfes kann die Subkutis des Abdomens sonographisch dargestellt werden. Von außen nach innen lassen sich folgende Abschnitte abgrenzen [10]: Außen die mäßig echoreiche Epidermis und Dermis, darunterliegend die echoärmere Subkutis, die von echoreichen Septen durchzogen ist. Es folgt die echoreiche Muskelfaszie, die von der innen liegenden echoarmen (Bauch)-Muskulatur abzugrenzen ist.

In der Literatur wurden im Bereich von Lipodystrophien verschiedene sonographische Veränderungen beschrieben: es zeigte sich eine diffuse-inhomogene oder lokal begrenzte echoreiche verdickte Subkutis ohne klare Abgrenzung zur Dermis [11], die Durchblutung war im Bereich dieser verdickten Areale vermindert oder fehlend [10, 12, 13] und eine Kapsel war im Gegensatz zum Vorliegen eines Lipoms nicht darstellbar [12, 14].

Bertuzzi et al. [10] definierten in ihrer Studie drei Gruppen sonographischer Veränderungen: 1. echoreiche Veränderungen mit einer fibrotischen Komponente, 2. echogleiche Areale mit teils ödematöser Komponente und 3. echoarme Areale ohne Fibrose. Die sonographische darstellbare Veränderung betraf eine ausgedehntere Fläche der Subkutis als die darüber liegende makroskopisch sichtbare oder palpabel veränderte Kutis [10]. Dazu passend beschrieben Kapeluto et al. [12] eine Untergruppe von Lipodystrophien, deren Charakteristik darin bestand, dass klinisch keine äußere Lipodystrophie beschrieben wurde, jedoch sonographisch eine Veränderung in der Subkutis auffällig gewesen war; diese wurden als *subclinical lipohypertrophy* bezeichnet. Luo et al. [15] untersuchten den Einfluss der bereits von Kapeluto et al. als *subclinical lipohypertrophy* beschriebenen, sonographisch detektierbaren Veränderungen im Hinblick auf die Prävalenz und den Einfluss auf HbA1c sowie den Insulinverbrauch. Sie konnten zeigen, dass bei Teilnehmern

Einleitung

mit Nachweis von *subclinical lipohypertrophy* ein höherer HbA1c vorlag, als bei Teilnehmern ohne klinisch palpable oder subklinische Lipodystrophie (8,55 % versus 7,42 %). Der Insulinverbrauch zeigte überraschenderweise eine höhere Insulin-Gesamttagessdosis bei den Teilnehmern ohne Lipodystrophie im Vergleich zu den Teilnehmern mit Nachweis von *subclinical lipohypertrophy*, gleiches galt für den Insulinbedarf bezogen auf das Körpergewicht (30,43 IE/d vs. 27,81 IE/d und 0,49 IE/kg vs. 0,43 IE/kg). Hashem et al. [16] untersuchten klinisch detektierte Lipodystrophien in Form der Lipohypertrophie (LH) ebenfalls zusätzlich durch Sonographie. Auch hier stellten sich sonographische Veränderungen im Bereich der klinisch detektierten Lipodystrophien mit einer verdickten Dermis dar und es wurden 4 Grade der Veränderungen mit zunehmender Ausprägung unterschieden.

1.2. Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Neben der langjährig etablierten Methode der mehrfach täglichen „blutigen“ kapillären Blutglukosemessung (SMBG) mittels Stechhilfe und Teststreifen gibt es die Methode der kontinuierlichen Blutglukosemessung (*continuous glucose monitoring*, CGM). Dazu wird ein subkutan gelegtes Messfilament als Sensor verwendet. Zum Positionieren des Messfilaments wird eine dazugehörige halbautomatische Applikationshilfe verwendet, ein integriertes Pflaster fixiert die Messeinheit für die Geräte-spezifische Messdauer, in der Regel 14 Tage.

Die Messwerte werden vom Sensor mittels Bluetooth oder NFC-Technologie an ein zugehöriges Lesegerät mit integriertem Scanner oder ein kompatibles Smartphone weitergeleitet. Je nach CGM-System werden die Werte alle 1-5 bzw. alle 15 Minuten aufgezeichnet [17]. Man unterscheidet dabei *real-time CGM* (rtCGM) von *intermittently scanning CGM* (isCGM). Bei rtCGM werden kontinuierlich Messwerte auf dem Lesegerät visualisiert, während bei isCGM ein aktiver Scanvorgang seitens des Trägers notwendig ist. Im Rahmen der Studie wurden beide CGM-Techniken verwendet: die isCGM-Technik liegt den CGM-Systemen FrestyleLibre® der Firma Abbott in den Versionen FSL-1 und FSL-2

Einleitung

zugrunde, ab der Version FSL-3 wird die rtCGM-Technik verwendet, ebenso bei dem CGM-Gerät der Firma Dexcom in der Version Dexcom G-6. Zudem besteht die Möglichkeit, eine Alarmfunktion zu aktivieren, um Hypoglykämien akustisch oder visuell anzuzeigen. Im Gegensatz zum SBGM erfolgt die Blutzuckermessung nicht im kapillären Blut, sondern im Interstitium [17]. Die Blutglukose zeigt die Höhe der tatsächlich verfügbaren Glukose im Blut an [18]. Die interstitielle Glukose gibt Auskunft über die Dynamik sowie die Produktion und den Glukoseverbrauch [19]. Neben jedem Messwert werden Trendpfeile angezeigt, die Auskunft über die zu erwartenden nächsten Messwerte im Sinne eines Anstiegs, Abfalls oder stabilem Glukoselevels geben. Sofern die Patienten (n = 32) nicht schon mit einem CGM-System ausgestattet waren, wurde ihnen ein "Starter-Set" mit einem Sensor für eine Messdauer von 14 Tagen sowie einem Lesegerät zur Verfügung gestellt.

1.3. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Hypothese der Arbeit war, dass die sonographisch erkennbaren echoreichen Veränderungen in der Subkutis bei makroskopisch unauffälligen Injektionsstellen als „innere“ Lipodystrophien („i-LD“) im Sinne einer Vorstufe zu den „äußeren“ Lipodystrophien (LD) bereits zu Resorptions- und Wirkstörungen des Insulins mit entsprechenden Stoffwechselveränderungen führen können.

Ausgehend von dieser Hypothese sollte mit der vorliegenden Arbeit auf dem Boden einer prospektiven Beobachtungs- und Interventionsstudie orientierend untersucht werden, inwiefern durch die sonographische Diagnose von echoreichen Veränderungen der Subkutis bei makroskopisch unauffälligen Spritzstellen und der individuellen Sonographie-gestützten Anleitung zur Auswahl Lipodystrophie-freier Spritzstellen Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Insulinwirkung gefunden werden können. Diese Verbesserung der glykämischen Kontrolle wurde definiert durch niedrigere postprandiale Glukosewerte als *primary outcome* sowie mehr Zeit im Zielbereich (TIR = *percentage of time in target range*; 70-180 mg/dl), weniger Blutzucker-Schwankungen (GV mit dem CV= *coefficient of*

Einleitung

variation und der ADRR = *average daily risk range*) und niedrigere HbA1c-Werte als *secondary outcome*.

Falls sich auf diese Weise in dieser Pilotstudie eine Optimierung der Stoffwechseleinstellung nachweisen ließe, könnte der Stellenwert einer optionalen Spritzstellensonographie (z.B. im Rahmen der quartalsweise durchgeführten Untersuchungen im DMP-Diabetes) in weiteren Studien untersucht werden.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde als monozentrische prospektive Beobachtungs- und Interventionsstudie durchgeführt, der Rekrutierungszeitraum reichte vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2023 mit $n = 41$ eingeschleusten Studienteilnehmern, davon $n = 16$ in 2020, $n = 16$ in 2021, $n = 8$ in 2022 und $n = 1$ in 2023. Anhand der Randomisierungsliste wurden 17 Patienten dem Kontrollarm ohne Sonographie (KA) und 24 Patienten dem Interventionsarm mit Sonographie (IA) zugeordnet.

Alle Teilnehmer spritzten im Sinne einer ICT sowohl ein langwirkendes Basalinsulin als auch ein kurzwirksames Bolusinsulin zu den Mahlzeiten. Patienten mit einer Insulinpumpe wurden nicht eingeschlossen. Insgesamt nahmen 28 Männer und 12 Frauen an der Studie teil, davon 12 Männer im Kontrollarm und 16 Männer im Interventionsarm sowie 5 Frauen im Kontrollarm und 8 Frauen im Interventionsarm. Das Alter der Teilnehmer lag im Kontrollarm im Mittelwert bei $60,7 \pm 12,2$ Jahren und im Median bei 60 Jahren sowie im Interventionsarm bei im Mittelwert $59,0 \pm 13,3$ Jahren und im Median bei 63 Jahren.

2.1.1. Fallzahlberechnung

Als *primary outcome* dienten die postprandialen Glukosewerte. Sollte sich hier eine Verbesserung des Wertes 2-3 h postprandial von $180 (\pm 30)$ mg/dl auf $150 (\pm 28)$ mg/dl (vgl. Esposito, 2004) erreichen lassen, würden für beide Arme bei einer Power von 0,8 alpha 0,05 und zweiseitigem T-Test jeweils mindestens 15 Studienteilnehmer pro Gruppe benötigt (Berechnung mit simplistat®). Insgesamt sollten $n = 100$ Patienten eingeschlossen werden,

Material und Methoden

damit bei Einberechnung einer Dropoutrate von 15 % und ungleicher Verteilung der Gruppen mit und ohne Lipodystrophien zumindest 15 Studienteilnehmer pro Studienarm eingeschlossen werden konnten.

2.1.2. Ethikvotum

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studiennummer: 2018-289-KfogU).

2.1.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden monozentrisch erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus aus der endokrinologischen Ambulanz im Hospital zum Heiligen Geist in 47906 Kempen. Der HbA1c-Wert sollte zwischen 5,5 % - 11,0 % liegen. Alle Patienten nutzten während des Studienzeitraumes ein isCGM oder rtCGM System zur Dokumentation der zu erhebenden Werte. Patienten mit makroskopisch sichtbaren äußeren Lipodystrophien wurden von der Studie ausgeschlossen, ebenso solche mit einer Pflasterallergie, die das Tragen der CGM/FGM Sensoren verhindert hätte. Dasselbe galt für Patienten mit einer aktuellen Begleitmedikation, welche die Insulintherapie signifikant beeinflusst hätte, wie zum Beispiel Cortison oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, unzureichende Kenntnisse in Bezug auf Dosisanpassung und Umgang mit auftretenden Hypo- und Hyperglykämien seitens des Patienten führten ebenfalls zum Studienausschluss.

2.1.4. Studienablauf

Die Studie wurde als prospektive Beobachtungs- und Interventionsstudie im Umfeld einer klinischen Diabetes-Ambulanz konzipiert. Die Rekrutierung wurde durch eine Informationskampagne mittels Flyer, schriftlicher Aushänge in Klinik und Praxen wie auch

Material und Methoden

Informationsvorträge (Selbsthilfegruppen, Gruppenschulungen, Diabetessprechstunde) vorbereitet. Bei Interesse konnten sich die Patienten melden. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Einschleusung vorbereitet. Hierzu gehörten die ärztlich erhobene Anamnese und eine allgemeine internistische Untersuchung, die genaue Aufklärung über den Studienablauf, über mögliche Risiken und der Hinweis auf eine Probandenversicherung, das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie die Erklärung zum Datenschutz, die Benennung von ärztlichem und nicht-ärztlichem Fachpersonal im Falle von Problemen, die Aushändigung einer ausführlichen schriftlichen Patienteninformation sowie eines speziellen Tagebuches zur patientenseitigen Dokumentation, ein Körperschema mit Markierung der bisherigen Spritzstellen für Tag 1 bis Tag 7 und die alternativen Spritzstellen für Tag 8 bis Tag 14 (in Abhängigkeit von der Randomisierung mit oder ohne Sonographie am 8. Studientag).

Nachdem die Teilnehmer schriftlich in die Teilnahme an der Studie eingewilligt hatten, erfolgte ihre Gruppenzuteilung anhand der Randomisierungsliste. Alle Teilnehmer wurden instruiert, in Woche 1 das Insulin in ihre gewohnten Spritzstellen zu injizieren. Die Patienten aus dem Kontrollarm ohne Sonographie wurden angewiesen, in Woche 2 nach ihrem gewohnten Schema neue, bisher nicht genutzte Spritzstellen auszuwählen. Die Patienten aus dem Interventionsarm mit Sonographie erhielten an Tag 8 eine Ultraschalluntersuchung der Subkutis sowohl an den gewohnten Spritzstellen als auch am übrigen Abdomen, um neue unauffällige Areale zu finden. Die Patienten, bei denen Veränderungen in der Subkutis vorlagen, wurden mit Hilfe der sonographischen Untersuchung dazu angeleitet, in Woche 2 in sonographisch unauffällige Areale zu injizieren und erhielten dazu eine Markierung auf einem im Patiententagebuch abgedruckten Körperschema. Patienten mit unauffälligen Spritzstellen („non i-LD“) wurden sonographisch gesteuert angeleitet, in andere ebenfalls sonographisch unauffällige Areale, die auf dem Körperschema visualisiert wurden, zu injizieren.

Alle Studienteilnehmer wurden angehalten, in den beiden Studienwochen möglichst normale und sich wiederholende Alltagsbedingungen hinsichtlich der körperlichen Aktivität und der Ernährung einzuhalten. Es sollte vermieden werden, dass sich die Teilnehmer

Material und Methoden

wegen der Studie gegebenenfalls mehr als üblich an Empfehlungen und Leitlinien hielten. Es sollte der Tag mit einem jeweils „ähnlichen“ Frühstück bezüglich des Energiegehaltes und der Menge der BE begonnen und mit Uhrzeit dokumentiert werden. Die folgenden 2 Stunden sollten ebenfalls „gleich“ gehalten werden. Die Insulinmengen und die zugeführten BE sollten mit Uhrzeit dokumentiert werden. Die Glukosewerte wurden über eine Messung der interstitiellen Glukose automatisiert durch das FreeStyle Libre®-System ermittelt. Da das CGM-System 14 Tage durchgehend betriebsfähig ist, wurden von Tag 1 bis 7 die Glukosewerte im Bereich der bisherigen Spritzstellen ermittelt und von Tag 8 bis 14 an den alternativen Spritzstellen. Am Tag 8 erfolgte eine ambulante Kontrolle zur Klärung eventueller Fragen oder Probleme und die Benennung der alternativen Spritzstellen. Am Tag 15 erfolgte die Wiedervorstellung der Teilnehmer zur Abgabe der erhobenen Daten einschließlich des Auslesens des CGM-Gerätes und zur Besprechung des abgelaufenen Testes. Im Verlauf konnte jeder Teilnehmer einen Bericht über seine individuellen Ergebnisse und eine Empfehlung für die weitere Applikation seines Insulins erhalten. Ein Bericht konnte auf Wunsch auch an den Hausarzt und den behandelnden Diabetologen geschickt werden.

2.1.5. Ultraschall: Durchführung und Dokumentation

Verwendet wurde ein digitales High End Ultraschallsystem der Firma Philips vom Typ HD11 XE mit einem hochauflösenden 55 mm Linearschallkopf (12,5 MHz). Sämtliche Bild-relevanten Einstellungen wurden für die Studie in einem „Preset“ fixiert: Fokus, Eindringtiefe, Kontrast, Helligkeit und Schallenergie. Distanzmessungen (in mm) wurden via Trackball zur metrischen Erfassung der „inneren“ Lipodystrophien wie auch zur Bestimmung der Schichtdicke der Subkutis durchgeführt und auf dem jeweiligen Bild dokumentiert. Ein Maßstab mit Markierungen im Abstand von 10 mm am seitlichen Bildrand erlaubte eine zusätzliche Größenbeurteilung. Das Abdomen wurde in jeweils etwa gleich große Areale entsprechend der topographischen Anatomie mit medialem und lateralen Ober-, Mittel- und Unterbauch und der Flankenregion jeweils rechts und links

Material und Methoden

eingeteilt und mit einem Zahlencode zwecks schnellerer Erfassung versehen. Die proximale Oberschenkelregion wurde nach ventral und lateral unterschieden. Die Areale wurden in Längs- und Querrichtung und auf das mögliche Vorhandensein von i-LD hin untersucht. Alle Bilddokumente wurde digital erfasst und gespeichert sowie via USB-Datenträger ausgelesen und im jeweiligen Quelldatenordner pseudonymisiert abgelegt. Die Bildparameter wurden so gewählt, dass der Aspekt der gespeicherten Bilddokumente den Originalen am Monitor des Ultraschallsystems weitestgehend entsprach. Die Studienrelevanten Bildinformationen wurden im Sinne von Rohdaten auf einem standardisierten Befundformular dokumentiert und in die entsprechenden Spalten der pseudonymisierten Datenbank übertragen.

2.1.6. Patiententagebuch

Alle Teilnehmer erhielten ein 21 Seiten umfassendes Patiententagebuch (Format DIN A4, Heftstreifenbindung) zur studienbegleitenden Dokumentation. Seite 1 war für die Erhebung des aktuellen Insulinregimes vorgesehen. Auf der zweiten und dritten Seite wurde nochmals auf die Symptome einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) sowie die Zeitverzögerung zwischen Blutglukose und interstitieller Glukose hingewiesen. Auf den Seiten 4-6 wurde der Studienablauf skizziert, sowie die relevanten Ansprechpartner genannt. Auf den folgenden Seiten sollte patientenseitig eine standardisierte Dokumentation der studienrelevanten Daten ermöglicht werden, je Studientag eine Seite mit 24 Spalten und 9 Zeilen für Uhrzeit, BZ-Wert, Sensorzucker, Basalinsulin, Bolusinsulin, KE, Bemerkungen und Ketonstatus, sollte patientenseitig eine standardisierte Dokumentation der studienrelevanten Daten ermöglicht werden.

2.1.7. Statistik

Zur Beschreibung und Auswertung der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm RStudio® verwendet. Aufgrund der Datenzusammensetzung war nur eine deskriptive

Material und Methoden

Statistik möglich. Eine Signifikanz für die Ergebnisse konnte nicht berechnet werden. Die statistische Limitierung wird im Kapitel 4.3. „Limitationen“ noch genauer erläutert.

2.1.8. Datenmanagement

Die Datenerfassung erfolgte digital mit Hilfe der CGM-Geräte sowie ergänzend analog mit Hilfe des studienbegleitenden Patiententagebuchs. Beide Systeme konnten in Abhängigkeit vom Anwender gering bis umfangreich mit Informationen gefüllt werden, z.B. bei FreeStyle Libre® mit u.a. Datum, Uhrzeit, Glukosewert, Aufzeichnungstyp, Libre-ID, Geräte- und Seriennummern, Zeitstempel, Dosisangaben für Basalinsulin und Bolusinsulin einschließlich Korrekturdosen, KE-Angaben und Notizen zu den Glukosewerten oder Besonderheiten.

Die digitalen Daten wurden entweder als ".txt"-Datei via USB aus dem Datenmonitor ausgelesen oder als ".csv"-Datei via *Libreview App* per Download aus der Cloud nach vorheriger Freigabe durch den Patienten übernommen.

Um die Daten einer vergleichenden systematischen Auswertung zuführen zu können, mussten sie in mehreren Arbeitsschritten in eine einheitliche Form (in einer Excel-Tabelle) überführt werden. Die grundsätzliche Aufteilung in Spalten und die zeilenweise Anordnung für die einzelnen Glukosemessungen des CGM-Systems wurde beibehalten. Die Spalte „Aufzeichnungstyp“ für automatische Messungen (*automatic scans*) der rtCGM-Geräte sowie der is-CGM-Geräte und den angeforderte Messungen (*requested scans*) im Falle der is-CGM-Geräte, wurde ergänzend in jeweils eine separate Spalte getrennt, ebenso die Spalte für Insulindosierungen in je eine Spalte für Bolusinsulin und Basalinsulin. Die KH-Spalte wurde von Glukose in Gramm in BE-Einheiten transformiert, da gemäß dem Schulungsstand der Patientenkohorte erkennbar „Broteinheiten“ und keine KE-Einheiten von den Teilnehmern eingegeben wurden. Zusätzlich wurde eine Spalte für selbst gemessene kapilläre BZ-Werte (SMBG) eingefügt. Bei abweichenden Einträgen bezüglich einer Zeitangabe und auch Dosierung wurde der im CGM hinterlegten Angabe eine höhere Wertigkeit zuerkannt als der handschriftlichen Notiz im Tagebuch. In Abhängigkeit von der eingesetzten CGM-Version wurden pro Stunde mindestens 4 bzw. 12 bzw. 60 Glukosewerte

Material und Methoden

generiert. Die Datensätze wurden dann entsprechend der jeweiligen Fragestellung gemeinsam im Kontroll- bzw. Interventionsarm ausgewertet. Dabei wurde ein ergänzendes, paralleles Vorgehen gewählt: einmal auf der Basis von RStudio®, einem Open-Source Tool des Unternehmen Posit PBC für die Datenanalyse in der Statistik-Programmiersprache R und andererseits auf Basis von Excel® (Microsoft)

Die Daten wurden zugriffs- und Passwort-geschützt, pseudonymisiert und DSGVO-konform abgespeichert. Die Pseudonymliste wurde an einem anderen Ort, ebenfalls zugriffsgeschützt, aufbewahrt.

2.1.9. Formeln und Definitionen

Gemäß den internationalen Konsensus-Empfehlungen [20] zur Auswertung von *continuous glucose monitoring* Daten werden folgende Parameter in die Beurteilung der glykämischen Kontrolle einbezogen:

- die durchschnittliche Glukose („*mean glucose*“) des 14-tägigen Studienzeitraums in mg/dl, getrennt nach Woche 1 und 2 in Abhängigkeit vom Nachweis oder Fehlen innerer Lipodystrophien,
- die Zeit im Zielbereich („*percentage of time in range*“) mit Blutzuckerwerten zwischen 70-180 mg/dl (TIR),
sowie die Zeit über und unterhalb dieses Zielbereichs mit:
 - der „*percentage of time in level 1 hypoglycemic range*“ (BZ < 70-54 mg/dl, mit oder ohne Symptome),
 - der „*percentage of time in level 2 hypoglycemic range*“ (< 54 mg/dl, mit oder ohne Symptome),
 - der „*percentage of time in level 1 hyperglycemic range*“ (>180-250 mg/dl),
 - der „*percentage of time in level 2 hyperglycemic range*“ (> 250 mg/dl),
- die *glycemic variability* (GV) mit dem *coefficient of variation* (CV) und der Standardabweichung (SD), sowie die
- *area under the curve* (AUC)

Material und Methoden

Unter dem Begriff *glycemic variability* (GV) wird die Schwankungsbreite der Glukosewerte über einen definierten Zeitraum verstanden. Die GV ist mit microvaskulären Diabeteskomplikationen assoziiert [21].

Der HbA1c-Wert bildet die durchschnittlichen Glukosewerte der letzten 2-3 Monate ab und hilft das Risiko für Langzeitkomplikationen zu ermitteln. Angestrebt werden HbA1c-Werte zwischen $\leq 6,5-7,0\%$. Der HbA1c spiegelt nur die durchschnittliche Glukose und gibt keine Auskunft über Häufigkeit, Dauer und Schweregrad von Hyper- und Hypoglykämien, die Zeit im Zielbereich und die GV [21]. Neben dem laborchemisch gemessenem HbA1c gibt es die Möglichkeit anhand einer Formel den eHbA1c bzw. den GMI (*glucose management indicator*) aus der mittleren Blutglukose zu berechnen [30].

Zur Messung der GV werden die *standard deviation* (SD), der *coefficient of variation* (CV), die *mean glucose*, sowie die ADRR verwendet [22].

Der *coefficient of variation* (CV) ist definiert als Standardabweichung (SD) dividiert durch die *mean glucose* [20, 24]. Der CV ist im Gegensatz zur SD unabhängig von der der Durchschnittsglukose und nimmt entsprechend der Konsensus-Empfehlungen [20] den höchsten Stellenwert zur Abbildung der GV ein, da er gegenüber der SD den Vorteil besitzt, dass er im Verhältnis zur durchschnittlichen Glukose abgebildet wird und somit hypoglykämische Auslenkungen besser abbilden kann [20–22]. Bei einem CV von $<36\%$ spricht man von einem stabilen Glukoselevel und bei einem CV $\geq 36\%$ von einem instabilen Glukoselevel [20].

Die *time in range* (TIR) ist definiert als die Zeit in Prozent, in der sich die gemessenen Blutglukosewerte in einem individuell festgelegten Zielbereich befinden. Während der HbA1c die mittlere Blutglukose der letzten 3 Monate wiedergibt, zeigt die TIR die kurzfristige Glukosestabilität der letzten Tage. Üblicherweise wird für die TIR eine Spanne von 70-180 mg/dl angegeben [20]. Je niedriger die TIR, desto höher ist das Risiko für Hyper- und Hypoglykämien und desto höher ist der HbA1c [25, 26].

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Auswertung der CGM-Daten ist der *average daily risk range* (ADRR). Er gibt anhand der Glukosewerte der vergangenen 14 Tage mit mindestens drei Scans täglich das Risiko an, mit dem zukünftige hypo- und hyperglykämische

Material und Methoden

Ereignisse auftreten werden. Es werden drei Risikokategorien unterschieden: *low risk* bei $ADRR < 20$, *moderate risk* bei $ADRR 20 \leq 40$ und *high risk* bei $ADRR > 40$ [27].

Die *area under the curve* (AUC) wurde als Fläche unter der Zeit-Glukose-Kurve berechnet. Ein weiterer Parameter zur Auswertung von CGM-Daten ist die *mean absolute glucose* (MAG) als die Summe aller absoluten Glukosewerte geteilt durch die Zeit der Messungen in mg/dl und berücksichtigt dadurch zusätzlich das Tempo der Glukoseschwankungen [23].

Anhand der CGM-Aufzeichnungen aller Studienteilnehmer wurden weitere Begriffe definiert und in Abbildung 1 visualisiert:

Der Zeitpunkt „Null“ (T_0) entspricht dem Zeitpunkt zu Beginn der Mahlzeit (mit dem jeweils korrespondierenden Glukosewert) und wird definiert als der Zeitpunkt für den entweder eine Insulingabe oder ein aktiver Scan des Glukosewertes in Zusammenhang mit einer Mahlzeit dokumentiert wurde. Die Zeitangabe in den Tagebüchern war überwiegend als „Kreuzchen“ im Stundenfenster z.B. zwischen 7:00 Uhr und 08:00 Uhr weniger präzise.

Die prandiale Phase startet mit Beginn der Nahrungsaufnahme und umfasst die nachfolgenden < 3 Stunden; daran schließt sich die spät-postprandiale Phase (Beginn ≥ 3 Stunden nach der Mahlzeit) an; diese endet $\frac{1}{2}$ Stunde vor der nächsten Mahlzeit.

Material und Methoden

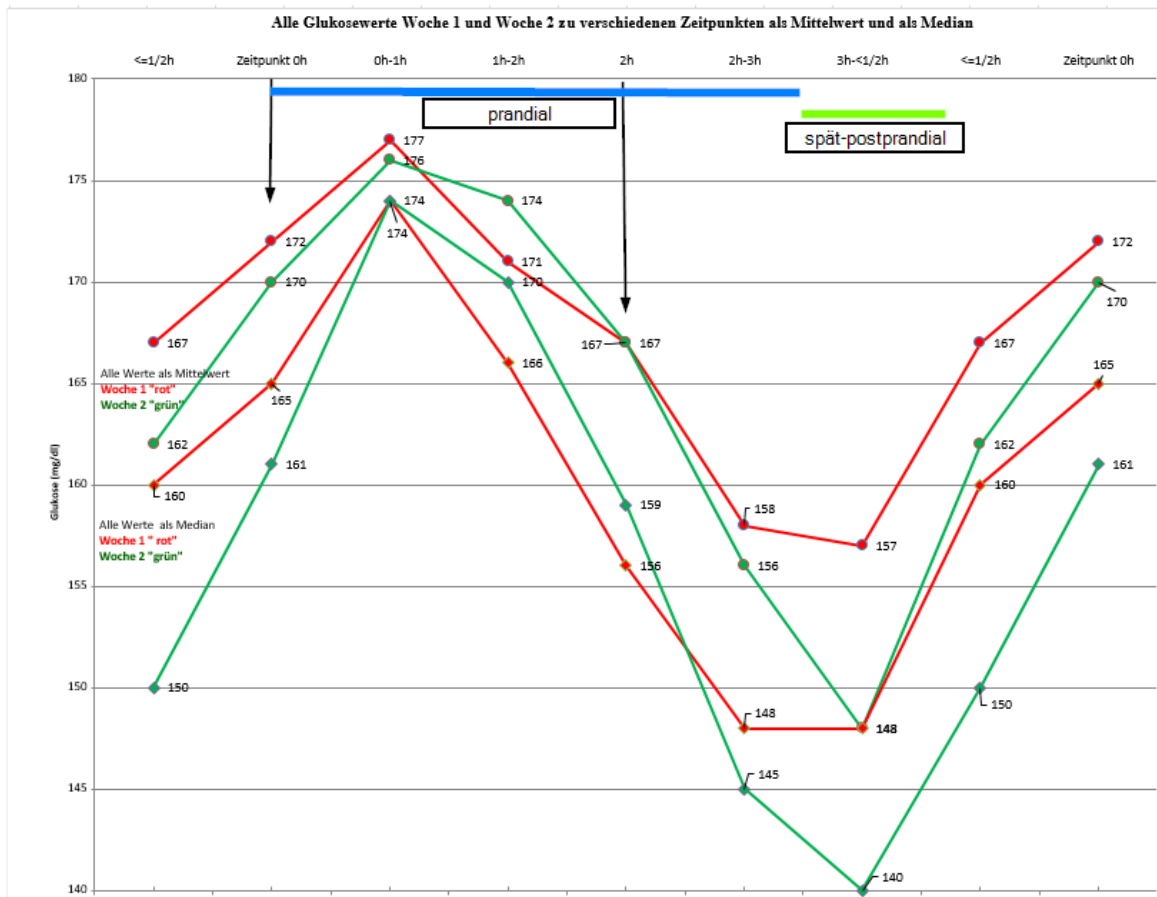


Abb. 1: CGM-Profil aller Glukosewerte in Woche 1 und 2

Beispielhafte Darstellung der mittels CGM-Aufzeichnung erfassten Glukosewerte auf der Basis von Mittelwerten (Kreissymbol) und Medianen (Rautensymbol) aus Woche 1 (rot) und Woche 2 (grün).

CGM continuous glucose monitoring, **h** Stunde, **mg** Milligramm, **dl** Deziliter

Abbildung 1 zeigt alle CGM-Glukosewerte der Studienteilnehmer als Profildarstellung der prandialen und der spät-postprandialen Phase in der Trennung nach Woche 1 und Woche 2 ohne Berücksichtigung des Kriteriums „innere Lipodystrophie“ (i-LD) oder Zuordnung zum Kontrollarm („KA“) oder Interventionsarm („IA“).

Im Rahmen der Datenauswertung fiel auf, dass die Uhrzeiten der im Tagebuch durch Ankreuzen des betreffenden Stundenkästchens dokumentierten Zeit der eingenommenen Mahlzeit nicht mit dem dokumentierten Anstieg der Glukosewerte übereinstimmten, da

Material und Methoden

diese bereit eine halbe Stunde vor der eingetragenen Mahlzeit angestiegen waren. Der exakte Zeitpunkt der Mahlzeit war somit nicht bestimmbar.

Aus diesem Grund wurde der Zeitpunkt und damit zugleich auch das Ende der vorangegangenen Nüchternphase mit minus 30 Minuten zum Beginn der Mahlzeit (Zeitpunkt Stunde 0) angesetzt.

Während der Prandialphase zeigte sich sowohl bei der Berechnung der Mittelwerte als auch des Medians ein paralleler Verlauf mit nur geringen Abweichungen des Medians zu niedrigeren Werten, insbesondere im Zeitfenster zwischen 0 und 1 Stunde sowie zwischen der ersten und der zweiten Stunde. In der spät-postprandialen Phase nahmen die Abweichungen insbesondere im Zeitraum von über 2 bis über 3 Stunden zu.

Ausgehend von dieser Beobachtung bei einer Analyse der Ergebnisse wurde in der Auswertung nachträglich der Median der spät-postprandialen Glukosewerte (≥ 3 h postprandial) als primäres Auswertungskriterium zugrunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Datenpool und Kohortenbeschreibung

Der Rekrutierungszeitraum umfasste den 01.01.2020 bis zum 31.12.2023 für $n = 41$ eingeschleuste Studienteilnehmer. Insgesamt wurden 17 Studienteilnehmer in den Kontrollarm (KA) und 24 Studienteilnehmer in den Interventionsarm (IA) eingeschlossen. Beide Studienarme waren hinsichtlich Geschlechterverteilung, Alter und BMI vergleichbar zusammengesetzt. Bei den 41 Studienteilnehmern wurden insgesamt 574 Studientage mit insgesamt 67.460 Glukosewerte erfasst.

Im Kontrollarm wurden bei den 17 Teilnehmern insgesamt 238 ausgewertete Studientage gezählt und im Interventionsarm wurden bei den 24 Teilnehmern insgesamt 336 Studientage gezählt. Das Verhältnis von Studienteilnehmern mit T1D und T2D war in beiden Studienarmen vergleichbar, ebenso die Diabetesdauer zum Zeitpunkt der

Ergebnisse

Studienteilnahme sowie die Dauer der Insulinpflichtigkeit und der mittlere HbA1c in beiden Armen.

	Kontrollarm (n= 17)		Interventionsarm (n= 24)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Männer	12	70,6	16	66,7
Frauen	5	29,4	8	33,3
T1D	5	29,4	8	33,3
T2D	12	70,6	16	66,7
Langzeit-CGM-Nutzer	16	94,1	15	62,5
Studien-CGM-Nutzer	1	5,9	9	37,5
FSL-1	11	64,7	15	62,5
FSL-2	5	29,4	7	29,2
FSL-3	0	0,0	1	4,2
Dexcom G-6	1	5,9	1	4,2

Tabelle 1: **Kohortenbeschreibung Teil 1**

T1D Typ-1-Diabetes, **T2D** Typ-2-Diabetes , **CGM** *continuous glucose monitoring*, **FSL** *FreeStyle Libre*®

	Kontrollarm (n= 17)	Interventionsarm (n= 24)
Anzahl Patienten (n)	17	24
Gewicht (kg), Mittelwert $\pm$ SD (kg)	92,1 $\pm$ 24,5	94,5 $\pm$ 24,5
Gewicht (kg), Median	88	91
Größe (cm), Mittelwert $\pm$ SD (cm)	173,6 $\pm$ 7,4	175,3 $\pm$ 10,7
Größe (cm), Median	174	174
BMI, Mittelwert (kg/cm ²) $\pm$ SD	30,6 $\pm$ 8,0	30,56 $\pm$ 6,7
Alter, Mittelwert $\pm$ SD (Jahre)	60,7 $\pm$ 12,2	59 $\pm$ 13,3
Alter (Jahre), Median	60	63
Diabetesdauer, Mittelwert $\pm$ SD (Jahre)	19,1 $\pm$ 11,5	18,9 $\pm$ 11,7
Diabetesdauer Median (Jahre)	19	16,5
Dauer Insulinpflichtigkeit, Mittelwert $\pm$ SD (Jahre)	15,5 $\pm$ 11,4	13,9 $\pm$ 10,5
Dauer Insulinpflichtigkeit, Median (Jahre)	13	13
HbA1c der letzten drei Monate, Mittelwert (%)	8,1	8,0
HbA1c der letzten drei Monate, Median (%)	8,1	7,8

Tabelle 2: **Kohortenbeschreibung Teil 2**

SD Standardabweichung, **cm** Zentimeter, **kg** Kilogramm

Ergebnisse

13 Teilnehmer hatten die Diagnose eines T1D und 28 Teilnehmer die Diagnose eines T2D. Anhand der Randomisierungsliste wurden 17 Teilnehmer dem Kontrollarm und 24 Teilnehmer dem Interventionsarm zugeordnet. Das mittlere Alter lag im Kontrollarm bei $60,65 \pm 12,2$ Jahren (im Median bei 60 Jahren) und im Interventionsarm bei $59,0 \pm 13,3$ Jahren (im Median bei 63 Jahren). Hinsichtlich Größe und Gewicht waren beide Arme vergleichbar, der BMI lag im Kontrollarm im Mittelwert bei $30,59 \pm 7,97 \text{ kg/m}^2$ und im Interventionsarm bei $30,56 \pm 6,70 \text{ kg/m}^2$. Die mittlere Diabetesdauer betrug im Kontrollarm $19,06 \pm 11,45$ Jahre (im Median 19 Jahre) und im Interventionsarm $18,88 \pm 11,68$ Jahre (im Median 16,5 Jahre). Auch hinsichtlich der Dauer der Insulintherapie waren beide Studienarme vergleichbar, im Kontrollarm lag diese bei $15,47 \pm 11,41$ Jahren (im Median 13 Jahre) und im Interventionsarm bei $13,80 \pm 10,50$ Jahren (im Median 13 Jahre). In beiden Studienarmen waren die Teilnehmer mit der Diagnose T1D und T2D ebenfalls ähnlich verteilt: im Kontrollarm hatten 5 Teilnehmer die Diagnose eines T1D und 12 Teilnehmer die Diagnose eines T2D, im Interventionsarm waren es 8 Teilnehmer mit der Diagnose eines T1D und 16 Teilnehmer mit der Diagnose eines T2D. Im Kontrollarm waren 16 Studienteilnehmer, die das CGM-Gerät bereits länger nutzen („Langzeit-Nutzer“) und 1 Studienteilnehmer, der das CGM-Gerät im Rahmen der Studie erhielt („Studien-Nutzer“). Im Interventionsarm waren 15 „Langzeit-Nutzer“ und 9 „Studien-Nutzer“.

Die Tabelle 3 zeigt die Insuline, die im Rahmen der Studie von den Teilnehmern verwendet wurden. Bei dem Humaninsulin (Actrapid®) und dem NPH-Insulin (Protaphane®) handelt es sich um konventionelle Insuline, alle anderen Insuline sind Insulinanaloga.

Ergebnisse

Insulin	Anzahl Teilnehmer (n)
Bolusinsulin	
Humaninsulin (Actrapid®)	4
Insulin lispro (Humalog®)	16
Insulin aspart (Novorapid®)	13
Faster aspart (Fiasp®)	3
Insulin glulisin (Apidra®)	5
Basalinsulin	
NPH Insulin (Protaphane®)	7
Insulin glargin (Lantus®, Toujeo®)	14
Insulin detemir (Levemir®)	12
Insulin degludec (Tresiba®)	8

Tabelle 3: **Verwendete Insuline der Teilnehmer im Rahmen der Studie**

3.2. Prävalenz i-LD (Interventionsarm)

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der nachgewiesenen i-LD bezogen auf das Geschlecht sowie die Diagnose eine T1D oder T2D im Interventionsarm:

	Anzahl i-LD		Anzahl non i-LD	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Männer	12	75,0	4	25,0
Frauen	5	62,5	3	37,5
T1D	5	62,5	3	37,5
T2D	12	75,0	4	25,0

Tabelle 4: **Prävalenz der i-LD im Interventionsarm**

Prävalenz der i-LD bei n= 24 Teilnehmern im Interventionsarm, getrennt nach Geschlecht mit Männer n= 16 und Frauen n= 8 und nach Diabetes-Typ mit T1D n=8 und T2D n=16

non i-LD keine innere Lipodystrophie, **i-LD** innere Lipodystrophie, **T1D** Typ-1-Diabetes, **T2D** Typ-2-Diabetes,

Ergebnisse

Die Gesamtprävalenz der i-LD im Interventionsarm lag unabhängig von Geschlecht und Diabetestyp bei 70,8 % (n =17 von 24 Teilnehmern). Die Prävalenz der i-LD bei T1D bei 62,5 % und bei T2D bei 75,0 %. Bei 75 % der teilnehmenden Männer konnte eine i-LD nachgewiesen werden, bei Frauen waren es 62,5 %.

3.3. Erweiterte i-LD-Prävalenz (Gesamtkohorte)

Im Rahmen der erweiterten Prävalenzerhebung erhielten auch die Studienteilnehmer aus dem Kontrollarm nach Abschluss der Studie eine Sonographie in der studienunabhängigen Verlaufssprechstunde in der endokrinologischen Ambulanz, um den „i-LD-Status“ zur Erweiterung des Datensatzes zu erfassen.

	Anzahl i-LD		Anzahl non i-LD	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Männer	9	75,0	3	25,0
Frauen	4	80,0	1	20,0
T1D	3	60,0	2	40,0
T2D	10	83,3	2	16,7

Tabelle 5: Prävalenz der i-LD im Kontrollarm

Im Rahmen der studienunabhängigen endokrinologischen Verlaufssprechstunde erfolgte die Sonographie der Teilnehmer des Kontrollarms (n= 17), hier Darstellung der Prävalenz im Kontrollarm, getrennt nach Geschlecht und Diabetestyp, davon n = 12 Männer und n = 5 Frauen sowie T1D n = 5 und T2D n = 12

T1D Typ-1-Diabetes, **T2D** Typ-2-Diabetes, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie, **i-LD** innere Lipodystrophie

Die Gesamtprävalenz der i-LD im Kontrollarm lag unabhängig von Geschlecht und Diabetestyp bei 76,5 % (n =13 von 17 Teilnehmern). Die Prävalenz der i-LD lag bei T1D bei 60,0 % und bei T2D bei 83,3 %. Bei Männern lag die Prävalenz bei 75,0 % und Frauen bei 80,0 %.

Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt die Prävalenz der i-LD in der Gesamtgruppe (n = 41) unabhängig von ihrer Zuordnung zum Studienarm, unterteilt nach ihrem Auftreten nach Geschlecht, nach Diabetes-Typ sowie nach der CGM-Verwendungsdauer. Die i-LD-Prävalenz lag in der Gesamtgruppe bei 73,2 %. Bei T1D lag sie in der Gesamtgruppe bei 61,5 % und bei T2D bei 78,6 %.

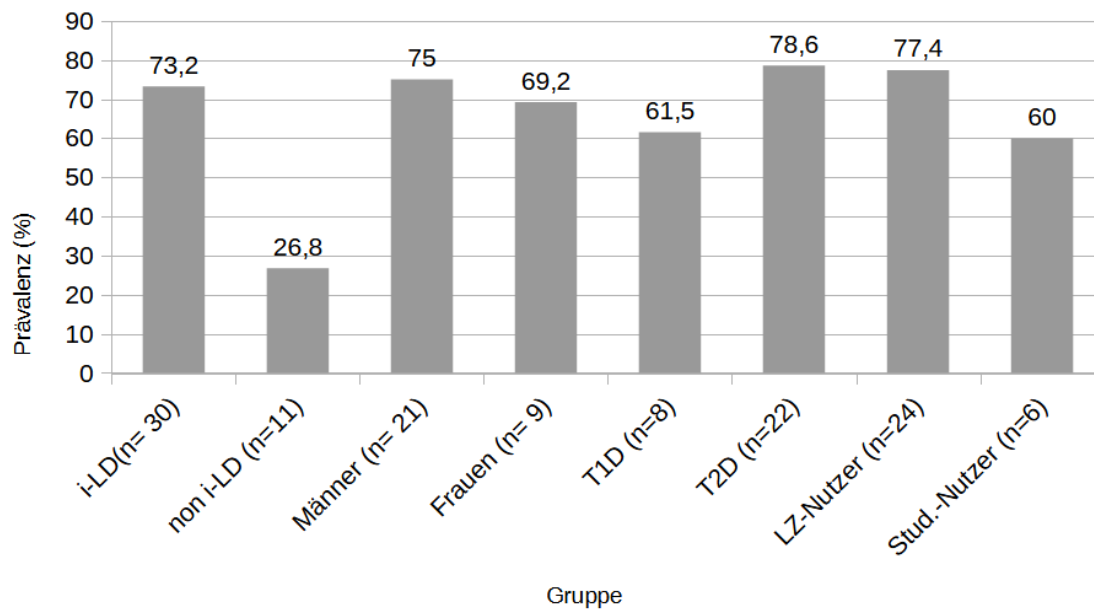


Abb. 2: Prävalenz der i-LD in der Gesamtgruppe

Prävalenz der i-LD in der Gesamtgruppe unabhängig von der Zuteilung zum Studienarm, mit n=41 Teilnehmer, davon n=30 mit i-LD, mit n= 28 Männer in der Gesamtkohorte und davon n=21 mit i-LD, mit n= 13 Frauen in der Gesamtkohorte und davon n= 9 mit i-LD, sowie mit n=13 T1D in der Gesamtkohorte und davon n= 8 mit i-LD bzw. n= 28 T2D und davon n=22 mit i-LD, sowie n=31 LZ-Nutzer mit n=24 mit i-LD und n=4 Stud.-Nutzer mit n=6 mit i-LD

i-LD innere Lipodystrophie, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie, **T1D** Typ-1- Diabetes, **T2D** Typ-2- Diabetes, **CGM** *continuous glucose monitoring*, **LZ-Nutzer** Langzeitnutzer, **Stud.-Nutzer** Studienutzer des CGM-Geräts

Ergebnisse

3.4. Auswertung spät-postprandiale Glukosewerte

Nachfolgend ist die Auswertung der spät-postprandialen Glukosewerte als *primary outcome* aufgeführt. Diese wurden bereits im Abschnitt 2.1.9. im „Material- und Methodenteil“ als der Median der postprandialen Glukosewerte ≥ 3 Stunden nach einer Mahlzeit bis $\frac{1}{2}$ Stunde vor der nächsten Mahlzeit definiert.

Abbildung 3 zeigt die spät-postprandialen Glukosewerte als Median von Woche 1 und Woche 2 für jeweils den Kontrollarm (n=17) und den Interventionsarm (n=24), getrennt nach dem i-LD-Status.

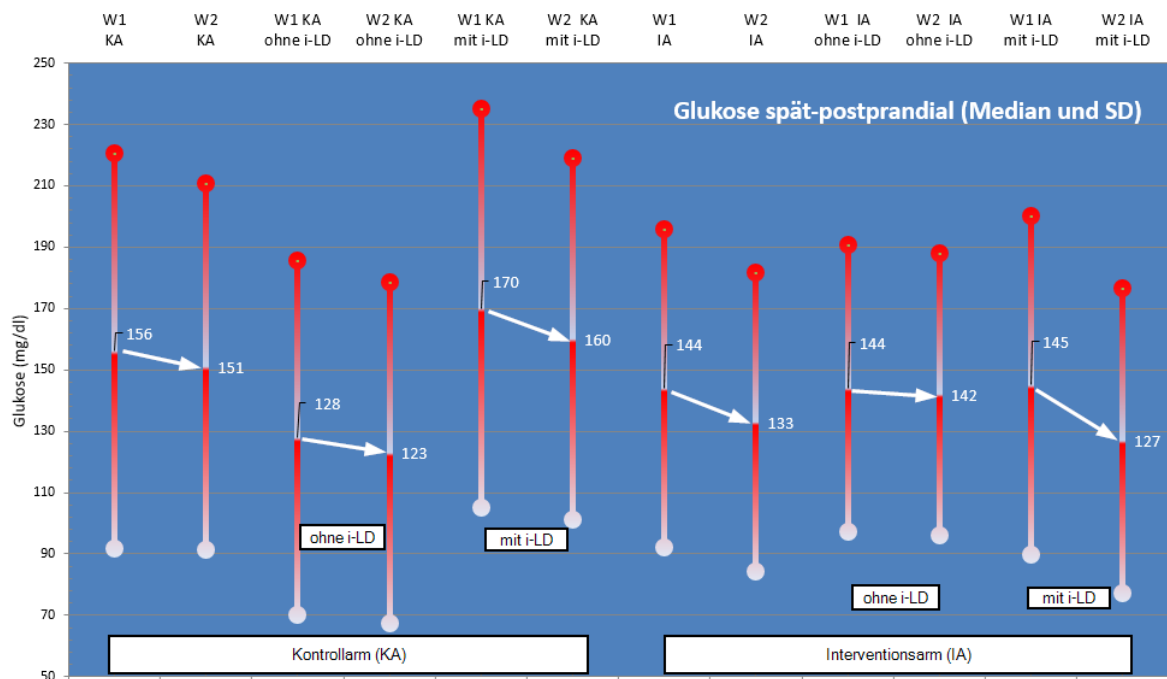


Abb. 3: Differenzierung beider Studienarme nach i-LD-Status

KA (n = 17) mit i-LD n = 13 und non i-LD n = 4 sowie IA (n = 24) mit i-LD n = 17 und non i-LD n = 7

W1 Woche 1, **W2** Woche 2, **KA** Kontrollarm, **IA** Interventionsarm, **SD** Standardabweichung, **dl** Deziliter, **mg** Milligramm, **i-LD** innere Lipodystrophie, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie

Ergebnisse

Im Interventionsarm konnte bei Nachweis von i-LD (n = 17) ein Trend zur Reduktion der spät-postprandialen Glukosewerte von im Median 145 mg/dl in Woche 1 auf 127 mg/dl in Woche 2 beobachtet werden.

Ohne den Nachweis von i-LD (n = 7) waren die spät-postprandialen Glukosewerte im Interventionsarm von im Median 144 mg/dl auf 142 mg/dl tendenziell rückläufig.

Bei den Teilnehmern im Kontrollarm mit Nachweis von i-LD (n = 13) konnte nach Spritzstellenwechsel von einer veränderten in eine unveränderte Stelle eine Entwicklung der spät-postprandialen Glukosewerte von im Median 170 mg/dl auf 160 mg/dl beobachtet werden und ohne den Nachweis von i-LD (n = 4) im Kontrollarm ein Trend zur Reduktion der medianen spät-postprandialen Glukosewerte von 128 mg/dl auf 123 mg/dl.

Ohne Kenntnis des i-LD-Status war im gesamten Kontrollarm (n = 17) wie auch im gesamten Interventionsarm (n = 24) eine Tendenz zur Reduktion der medianen spät-postprandialen Glukosewerte von 156 mg/dl auf 151 mg/dl bzw. von 144 mg/dl auf 133 mg/dl zu beobachten.

Somit war nach dem Spritzstellenwechsel von einer durch i-LD veränderten in eine unveränderte Stelle tendenziell ein Abfall der spät-postprandialen Glukosewerte zu beobachten.

Der Wechsel von einer unveränderten in eine weitere unveränderte Stelle brachte nur einen minimalen Verbesserungstrend. Im Kontrollarm zeigte sich ebenfalls ein leichter Trend zur Verbesserung der Werte, jedoch weniger ausgeprägt als der Trend im Interventionsarm mit i-LD und dem gezielten sonographisch gestützten Wechsel.

Das spiegelt auch der berechnete eHbA1c aus den medianen Glukosewerten von Woche 1 im Vergleich zu Woche 2 wider: Bei den Teilnehmern des Interventionsarmes mit i-LD (n = 17) zeigte sich nach dem Spritzstellenwechsel eine Entwicklung hin zu niedrigeren eHbA1c-Werten von 6,8 % auf 6,3 %. Bei den Teilnehmern ohne i-LD (n = 7) blieb der eHbA1c in Woche 1 mit 6,8 % und in Woche 2 mit 6,7 % fast gleich. Im Kontrollarm (n = 17) blieb der eHbA1c ohne Berücksichtigung des i-LD-Status ebenfalls fast gleich mit einem eHbA1c von 7,0 % in Woche 1 und 6,9 % in Woche 2.

Ergebnisse

3.5. Spät-postprandiale Glukosewerte und i-LD-Status (Gesamtkohorte)

Abbildung 4 zeigt die spät-postprandialen Glukosewerte der Teilnehmer mit Nachweis von i-LD (n = 30) versus der Teilnehmer ohne i-LD (n = 11) aus der Gesamtgruppe unabhängig von ihrer Zuordnung zum ursprünglichen Studienarm:

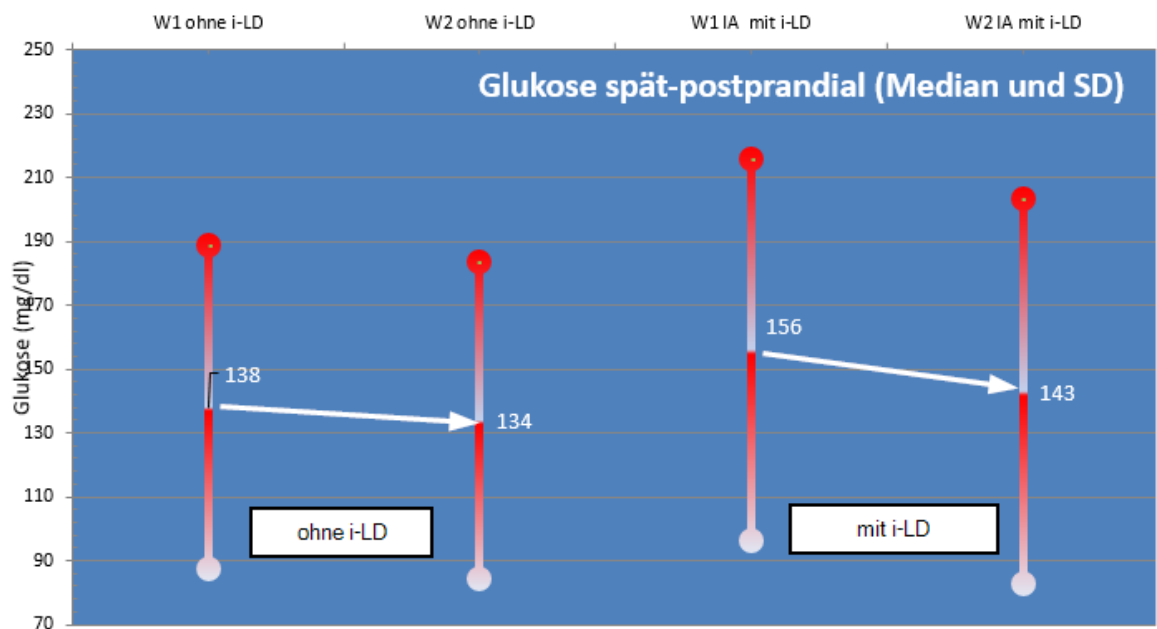


Abb. 4: Spät-postprandiale Glukosewerte Arm mit vs. ohne i-LD der Gesamtgruppe

davon Teilnehmer mit i-LD n = 30 und non i-LD n = 11, verglichen werden die medianen spät-postprandialen Glukosewerte aus Woche 1 mit denen aus Woche 2, jeweils getrennt nach ihrem i-LD-Status

W1 Woche 1, **W2** Woche 2, **i-LD** innere Lipodystrophie, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie, **mg** Milligramm, **dl** Deziliter, **SD** Standardabweichung

Bei den Teilnehmern mit Nachweis von i-LD (n = 30) konnte eine deutliche Tendenz zum Rückgang der spät-postprandialen Glukosewerte von im Median 156 mg/dl in Woche 1 auf 143 mg/dl in Woche 2 nach Wechsel von einer veränderten in eine unveränderte Stelle beobachtet werden. Bei den Teilnehmern ohne Nachweis von i-LD (n = 11) wurde nach

Ergebnisse

Wechsel der Spritzstellen in Woche 2 ein geringer Abfall der spät-postprandialen Glukosewerte beobachtet (von im Median 138 mg/dl in Woche 1 auf 134 mg/dl in Woche 2. Der berechnete eHbA1c auf Basis der medianen spät-postprandialen Glukosewerte zeigte tendenziell einen Abfall in der Gruppe mit i-LD von 7,0 % auf 6,7 % wohingegen der eHbA1c in der Gruppe ohne i-LD mit 6,6 % und 6,5 % nahezu unverändert blieb.

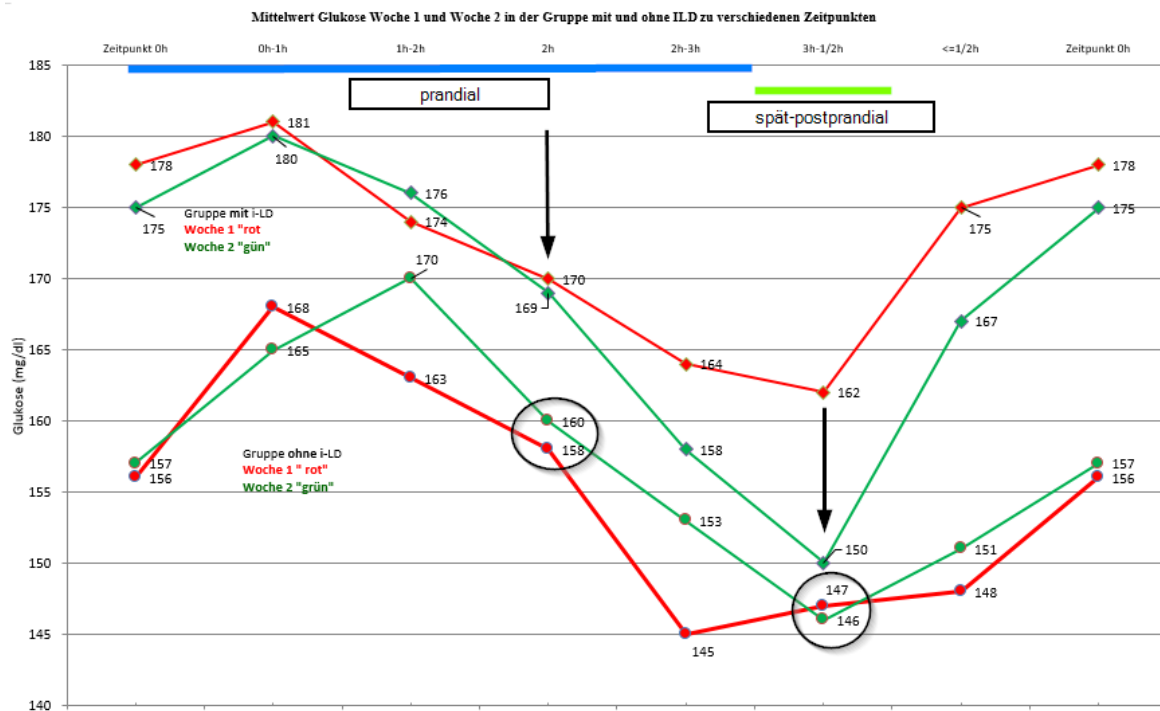


Abb. 5: CGM-Daten als Mittelwerte differenziert nach i-LD-Status der Gesamtkohorte

Woche 1 ist als rote Kurve dargestellt, Woche 2 als grüne Kurve, jeweils getrennt nach dem i-LD-Status, der blaue Balken bezeichnet die Prandialphase, der grüne Balken kennzeichnet die spät-postprandiale Phase mit ≥ 3 Stunden nach einer Mahlzeit bis $\frac{1}{2}$ Stunde vor der nächsten Mahlzeit

i-LD innere Lipodystrophie, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie, **mg** Milligramm, **dl** Deziliter, **h** Stunden, **CGM** *continuous glucose monitoring*

Das Niveau der spät-postprandialen Glukosewerte in der Gruppe mit Nachweis von i-LD ($n = 30$) lag auch insgesamt höher als in der Gruppe ohne Nachweis von i-LD ($n = 11$), s. Abbildung 5.

Ergebnisse

Das Niveau der spät-postprandialen Glukosewerte der Teilnehmer ohne i-LD in Woche 1 und Woche 2 im Zeitraum von über 3 Stunden zeigte mit einem Glukosewert von jeweils im Mittel 147 mg/dl keine Änderung in Woche 1 und 2.

In der i-LD-Gruppe kam es zu einem Glukoseabfall von 162 mg/dl auf 150 mg/dl, das niedrigere Niveau der non i-LD-Gruppe mit 146 mg/dl wurde aber nicht erreicht.

3.6. Auswertung aller CGM-Daten unabhängig vom i-LD Status

Alle durch die CGM-Geräte aufgezeichneten Daten wurden nach dem im Anhang aufgeführten Auswertungscode im Statistikprogramm RStudio® ausgewertet. Es wurden der Einfluss des Spritzstellenwechsels an sich (s. 3.6.1), die Bedeutung der Sonographie unabhängig vom Nachweis einer i-LD (s. 3.6.2) sowie die Auswirkung von Nachweis und Fehlen der i-LD auf die Stoffwechsellage (s. 3.6.3) anhand verschiedener glykämischer Parameter betrachtet.

3.6.1. Einfluss der Spritzstellenrotation auf die Glykämie

Tabelle 6 zeigt alle mittels CGM-Messung gesammelten Daten der Gesamtgruppe (n = 41) in Hinblick auf die Frage, ob jeder routinemäßige Spritzstellenwechsel unabhängig von Sonographie oder i-LD-Status eine Tendenz zur Verbesserung der glykämischen Parameter bewirkte. Betrachtet wurde dabei die Differenz der jeweiligen glykämischen Parameter aus Woche 2 gegen Woche 1 von allen Teilnehmer gemeinsam und unabhängig von ihrer Gruppenzuordnung zu Studienarm oder i-LD Status.

Die Daten zeigten, dass jeder Spritzstellenwechsel tendenziell zu einer Verbesserung der Werte um ca. 6 mg/dl führte:

Ergebnisse

Glykämische Parameter	Differenz aus Woche 2 und Woche 1 alle Studienteilnehmer $\pm$ SD (n=41)
Mittelwert Glukose (mg/dl)	-5,74 $\pm$ 16,31
Median Glukose (mg/dl)	-5,78 $\pm$ 18,64
MAG (mg/dl)	-591,36 $\pm$ 1205,39
Standardabweichung (mg/dl)	-4,20 $\pm$ 7,10
CV (%)	-1,74 $\pm$ 4,61
GMI (%)	-0,14 $\pm$ 0,39
ADRR	-1,74 $\pm$ 6,38
AUC (d*mg/dl)	-7,34 $\pm$ 16,5
TIR norm (%)	0,03 $\pm$ 0,11
TIR Hyper Level 1 (%)	-0,01 $\pm$ 0,08
TIR Hyper Level 2 (%)	-0,02 $\pm$ 0,06
TIR Hypo Level 1 (%)	0,00 $\pm$ 0,30
TIR Hypo Level 2 (%)	0,00 $\pm$ 0,01
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	-1,32 $\pm$ 2,41

Tabelle 6: **Differenz der glykämischen Parameter**

Differenzen der verschiedenen glykämischen Parameter aus der Woche 2 gegen Woche 1 von allen Teilnehmer zusammen unabhängig von Sonographie oder i-LD-Status

i-LD innere Lipodystrophie, **MAG** *mean absolute glucose*, **CV** *coefficient of variation*, **GMI** *glucose management indicator*, **ADRR** *average daily risk range*, **AUC** *area under the curve*, **TIR** *time in range*, **SD** Standardabweichung **BMI** *body mass index*

Der ADRR wurde nach dem Spritzstellenwechsel um eine Differenz von 1,74 kleiner und der CV nahm um eine Differenz von 1,74 ab. Der GMI fiel um eine Differenz von 0,14. Die mittlere Blutglukose reduzierte sich nach dem Spritzstellenwechsel um eine Differenz von 5,74 mg/dl (im Median um 5,78 mg/dl).

Die Zeit im Zielbereich (TIR_norm mit einem Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dl) veränderte sich nach dem Spritzstellenwechsel kaum (um eine Differenz von 0,03).

3.6.2. Einfluss der Sonographie auf die Glykämie

Glykämischer Parameter	Differenz aus Woche 2 und Woche 1	
	Interventionsarm (n = 24) ± Standardabweichung	Kontrollarm (n = 17) ± Standardabweichung
Mittelwert Glukose (mg/dl)	-5,66± 13,39	-5,85 ± 20,05
Median Glukose (mg/dl)	-5,35 ± 13,42	-6,35 ± 24,46
MAG (mg/dl)	-969,57 ± 1242,64	-79,66 ± 966,70
Standardabweichung (mg/dl)	-3,81 ± 6,57	-4,72 ± 7,92
CV (%)	-1,82 ± 4,29	-1,63 ± 5,15
GMI (%)	-0,14 ± 0,32	-0,14 ± 0,48
ADRR	-1,35 ± 6,58	-2,26 ± 6,27
AUC (d*mg/dl)	-5,84 ± 17,82	-9,37 ± 14,81
TIR norm (%)	0,03± 01	0,03 ± 0,13
TIR Hyper Level 1 (%)	-0,02 ± 0,09	0,00 ± 0,08
TIR Hyper Level 2 (%)	-0,01± 0,04	-0,03 ± 0,08
TIR Hypo Level 1 (%)	-0,00 ± 0,04	0,00 ± 0,02
TIR Hypo Level 2 (%)	0,01 ± 0,02	-0,00 ± 0,01
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	-1,39 ± 2,49	-1,24 ± 2,37

Tabelle 7: Differenz aus Woche 2 gegen Woche 1, KA vs. gesamter IA

Differenzen der verschiedenen glykämischen Parameter aus der Woche 2 gegen Woche 1 im Vergleich für den Interventionsarm versus dem Kontrollarm aber unabhängig von ihrem i-LD-Status

MAG mean absolute glucose, **CV** coefficient of variation, **GMI** glucose management indicator, **ADRR** average daily risk range, **AUC** area under the curve, **TIR** time in range **SD** Standardabweichung, **i-LD** innere Lipodystrophie, **KA** Kontrollarm, **IA** Interventionsarm **BMI** Body Mass Index

Der ADRR wurde im Interventionsarm um eine Differenz von 1,35 kleiner und im Kontrollarm um eine Differenz von 2,26 kleiner. Der CV nahm im Interventionsarm um eine Differenz von 1,82 und im Kontrollarm um 1,63 ab. Der GMI fiel sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm um eine Differenz von 0,14. Die mittlere Blutglukose nahm mit einer Differenz von im Mittel 5,85 mg/dl im Kontrollarm und um 5,66 mg/dl im Interventionsarm ab (im Median um 5,35 mg/dl im Interventionsarm und 6,35 mg/dl im Kontrollarm).

Ergebnisse

Bei der TIR_norm (Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dl) konnte eine Tendenz zur Verbesserung sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm um eine Differenz von 0,03 beobachtet werden.

Zusammenfassend zeigten die Daten, dass durch die Sonographie als Methode an sich ohne Berücksichtigung des i-LD Status keine Tendenz zur Verbesserung der Werte erzielt wurde.

3.6.3. Einfluss der i-LD auf die glykämischen Parameter

Betrachtet wurde die Differenz aus Woche 2 gegen Woche 1 der glykämischen Parameter innerhalb des Interventionsarms zwischen den Teilnehmern mit Nachweis von i-LD (n = 17) sowie ohne Nachweis von i-LD („non i-LD“, n = 7) im Hinblick auf die Frage, inwiefern der Wechsel von einer veränderten in eine unveränderte Spritzstelle bei Nachweis von i-LD im Interventionsarm eine größere Tendenz zur Verbesserung der glykämischen Parameter erzielte, als der Wechsel von einer unauffälligen in eine weitere unauffällige Spritzstelle in der non i-LD-Gruppe des Interventionsarms:

Ergebnisse

Glykämischer Parameter	Differenz aus Woche 2 und Woche 1 (Interventionsarm, n = 24))	
	i-LD ± Standardabweichung (n = 17)	Non i-LD ± Standardabweichung (n = 7)
Mittelwert Glukose (mg/dl)	-9,71 ± 13,79	3,61 ± 6,22
Median Glukose (mg/dl)	-8,47 ± 14,39	1,79 ± 7,56
MAG (mg/dl)	-1127,37 ± 1417,68	-608,89 ± 647,45
Standardabweichung (mg/dl)	-5,83 ± 6,76	0,78 ± 2,92
CV (%)	-2,50 ± 4,91	-0,26 ± 1,81
GMI (%)	-0,23 ± 0,33	0,09 ± 0,15
ADRR	-2,03 ± 7,68	0,21 ± 2,67
AUC (d*mg/dl)	-11,87 ± 17,81	0,21 ± 2,67
TIR norm (%)	0,05 ± 0,11	-0,02 ± 0,04
TIR Hyper Level 1 (%)	-0,04 ± 0,10	0,02 ± 0,04
TIR Hyper Level 2 (%)	-0,02 ± 0,04	0,01 ± 0,02
TIR Hypo Level 1 (%)	0 ± 0,05	-0,003 ± 0,004
TIR Hypo Level 2 (%)	0,01 ± 0,02	0 ± 0
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	-2,04 ± 2,75	0,12 ± 0,41

Tabelle 8: Vergleich der glykämischen Parameter innerhalb des IA nach i-LD-Status

Vergleich der Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen glykämischen Parameter zwischen den Teilnehmern des IA bezogen auf ihren i-LD-Status.

MAG mean absolute glucose, **CV** coefficient of variation, **GMI** glucose management indicator, **ADRR** average daily risk range, **AUC** area under the curve, **TIR** time in range, **SD** Standardabweichung, **i-LD** innere Lipodystrophie, **BMI** Body Mass Index

Der ADRR wurde in der Gruppe mit i-LD um eine Differenz von 2,03 kleiner als in der Gruppe ohne i-LD (hier wurde sie sogar um eine Differenz von 0,21 größer). Der CV nahm in der Gruppe mit i-LD nach Wechsel in ein unauffälliges Areal um eine Differenz von 2,5 ab, in der non i-LD-Gruppe, die von einem unveränderten Areal in weiteres unverändertes Areal gespritzt hatte, um eine Differenz von 0,26. Der GMI fiel nach Wechsel in ein unverändertes Areal in der i-LD-Gruppe um eine Differenz von 0,23 und in der non i-LD-Gruppe stieg er minimal an (+ 0,09). Die mittlere Blutglukose nahm in der i-LD-Gruppe

Ergebnisse

um 9,71 mg/dl ab (im Median um 8,47 mg/dl). In der Gruppe ohne i-LD kam es zu einem leichten Anstieg der Blutglukose um im Mittel 3,61 mg/dl (im Median mit 1,79 mg/dl). Die TIR_norm (Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dl) stieg in der i-LD-Gruppe um eine Differenz von 0,05 und in der non i-LD-Gruppe blieb sie unverändert (-0,02).

3.7. Alle CGM-Daten in Abhängigkeit vom i-LD-Status

3.7.1. Kontrollarm vs. non i-LD (Interventionsarm)

Im Vergleich der Differenzen der glykämischen Parameter aus der non i-LD-Gruppe des Interventionsarmes mit denen der Teilnehmer des Kontrollarmes, ließ sich feststellen, dass der Kontrollarm ohne Sonographie eine stärkere Tendenz zur Verbesserung der Werte aufwies als die non i-LD-Gruppe des Interventionsarms:

Ergebnisse

Glykämischer Parameter	Differenz aus Woche 2 und Woche 1	
	Non i-LD (IA) $\pm$ SD (n = 7)	KA gesamt $\pm$ SD (n = 17)
Mittelwert Glukose (mg/dl)	3,61 $\pm$ 6,22	-5,85 $\pm$ 20,05
Median Glukose (mg/dl)	1,79 $\pm$ 7,56	-6,35 $\pm$ 24,46
MAG (mg/dl)	-608,89 $\pm$ 647,45	-79,66 $\pm$ 966,70
Standardabweichung (mg/dl)	0,78 $\pm$ 2,92	-4,72 $\pm$ 7,92
CV (%)	-0,26 $\pm$ 1,81	-1,63 $\pm$ 5,15
GMI (%)	0,09 $\pm$ 0,15	-0,14 $\pm$ 0,48
ADRR	0,21 $\pm$ 2,67	-2,26 $\pm$ 6,27
AUC (d*mg/dl)	0,21 $\pm$ 2,67	-9,37 $\pm$ 14,81
TIR norm (%)	-0,02 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,13
TIR Hyper Level 1 (%)	0,02 $\pm$ 0,04	0,00 $\pm$ 0,08
TIR Hyper Level 2 (%)	0,01 $\pm$ 0,02	-0,03 $\pm$ 0,08
TIR Hypo Level 1 (%)	-0,003 $\pm$ 0,004	0,00 $\pm$ 0,02
TIR Hypo Level 2 (%)	0 $\pm$ 0	-0,00 $\pm$ 0,01
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	0,12 $\pm$ 0,41	-1,24 $\pm$ 2,37

Tabelle 9: Vergleich der Differenzen KA gesamt vs. non i-LD aus dem IA

Vergleich der Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen glykämischen Parameter zwischen den Teilnehmern des gesamten KA versus den Teilnehmern des IA ohne Nachweis von i-LD

KA Kontrollarm, **IA** Interventionsarm, **MAG** *mean absolute glucose*, **CV** *coefficient of variation*, **GMI** *glucose management indicator*, **ADRR** *average daily risk range*, **AUC** *area under the curve*, **TIR** *time in range*, **SD** Standardabweichung, **i-LD** innere Lipodystrophie, **BMI** *Body Mass Index*

Im Kontrollarm kam es zu einem stärkeren Reduktionstrend der mittleren und der medianen Glukose (minus 6,35 mg/dl im Median und minus 5,85 mg/dl im Mittelwert), auch war die MAG mit weniger Schwankungen verbunden als in der non i-LD-Gruppe des Interventionsarms. ADRR und CV zeigten nur im Kontrollarm eine Verbesserungstendenz, in der non i-LD-Gruppe blieben sie nahezu gleich. Der GMI veränderte sich in der non i-LD-Gruppe kaum, zeigte im Kontrollarm einen Reduktionstrend um eine Differenz von 1,4. Die Zeit im Zielbereich (TIR) veränderte sich in beiden Gruppen nicht wesentlich.

Ergebnisse

3.7.2. Kontrollarm vs. i-LD (Interventionsarm)

Glykämischer Parameter	Differenz aus Woche 2 und Woche 1	
	IA mit i-LD (n = 17)	KA, i-LD Status unbekannt (n=17)
Mittelwert Glukose (mg/dl)	-9,71 ± 13,79	-5,85 ± 20,05
Median Glukose (mg/dl)	-8,47 ± 14,39	-6,35 ± 24,46
MAG (mg/dl)	-1127,37 ± 1417,68	-79,66 ± 966,70
Standardabweichung (mg/dl)	-5,83 ± 6,76	-4,72 ± 7,92
CV (%)	-2,50 ± 4,91	-1,63 ± 5,15
GMI (%)	-0,23 ± 0,33	-0,14 ± 0,48
ADRR	-2,03 ± 7,68	-2,26 ± 6,27
AUC (d*mg/dl)	-11,87 ± 17,81	-9,37 ± 14,81
TIR norm (%)	0,05 ± 0,11	0,03 ± 0,13
TIR Hyper Level 1 (%)	-0,04 ± 0,10	0,00 ± 0,08
TIR Hyper Level 2 (%)	-0,02 ± 0,04	-0,03 ± 0,08
TIR Hypo Level 1 (%)	0,00 ± 0,05	0,00 ± 0,02
TIR Hypo Level 2 (%)	0,01 ± 0,02	-0,00 ± 0,01
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	-2,04 ± 2,75	-1,24 ± 2,37

Tabelle 10: Vergleich der Differenzen KA gesamt vs. Teilnehmer mit i-LD aus dem IA

Vergleich der Differenzen der Mittelwerte der jeweiligen glykämischen Parameter zwischen den Teilnehmern des gesamten KA versus den Teilnehmern des IA mit Nachweis von i-LD

KA Kontrollarm, **IA** Interventionsarm, **MAG** *mean absolute glucose*, **CV** *coefficient of variation*, **GMI** *glucose management indicator*, **ADRR** *average daily risk range*, **AUC** *area under the curve*, **TIR** *time in range*, **SD** Standardabweichung, **i-LD** innere Lipodystrophie, **BMI** *Body Mass Index*

Umgekehrt zeigte der Vergleich der Differenzen aus dem Kontrollarm mit unbekanntem i-LD-Status eine geringere Verbesserungstendenz im Vergleich zu den Teilnehmern aus dem Interventionsarm mit nachgewiesener i-LD, die in ein i-LD freies Areal wechselten:

Im Kontrollarm kam es zu einer geringeren Entwicklung der mittleren und der medianen Glukose hin zu niedrigeren Werten verglichen mit der i-LD-Gruppe des Interventionsarmes.

Ergebnisse

ADRR und CV zeigten in der i-LD-Gruppe des Interventionsarmes einen stärkeren Trend zur Verbesserung als im Kontrollarm.

3.7.3. i-LD vs. non i-LD, nur Woche 1 (Interventionsarm)

Betrachtet wurde diesmal nur die Woche 1 des Interventionsarms, getrennt nach Vorhandensein und Fehlen von i-LD. Tabelle 11 zeigt die absoluten Werte im Vergleich als Mittelwerte der jeweiligen Parameter:

Glykämischer Parameter	i-LD ± Standardabweichung (n = 17)	Non i-LD ± Standardabweichung (n = 7)
Mittelwert Glukose (mg/dl)	155,59 ± 34,96	143,58 ± 18,57
Median Glukose (mg/dl)	150,28 ± 37,78	137,07 ± 20,46
MAG (mg/dl)	6107,08 ± 2867,24	6402,52 ± 1996,35
Standardabweichung (mg/dl)	48,36 ± 12,85	42,38 ± 8,05
CV (%)	31,22 ± 5,61	29,68 ± 5,76
GMI (%)	7,03 ± 0,84	6,74 ± 0,44
ADRR	30,38 ± 10,55	26,19 ± 8,81
AUC (d*mg/dl)	151,89 ± 36,42	139,26 ± 16,98
TIR norm (%)	65,00 ± 17,00	80,00 ± 13,00
TIR Hyper Level 1 (%)	23,00 ± 13,10	16,90 ± 11,4
TIR Hyper Level 2 (%)	8,00 ± 12,00	3,00 ± 3,00
TIR Hypo Level 1 (%)	3,00 ± 6,00	1,00 ± 1,00
TIR Hypo Level 2 (%)	1,00 ± 4,00	0,00 ± 0,00
Insulin/BMI (IE/kg/m ²)	15,31 ± 8,19	11,25 ± 3,63

Tabelle 11: Absolute Mittelwerte aus Woche 1 des IA, i-LD vs. non i-LD

Vergleich der absoluten Werte der Mittelwerte der jeweiligen glykämischen Parameter zwischen den Teilnehmern des IA mit und ohne i-LD

MAG mean absolute glucose, **CV** coefficient of variation, **GMI** glucose management indicator, **ADRR** average daily risk range, **AUC** area under the curve, **TIR** time in range, **SD** Standardabweichung, **i-LD** innere Lipodystrophie, **BMI** Body Mass Index

Ergebnisse

Der ADRR lag in Woche 1 in der Gruppe mit i-LD bei 30,38 und in der Gruppe ohne i-LD bei 26,19. Der CV war mit 31,22 % in der i-LD-Gruppe höher als in der non i-LD-Gruppe mit 29,68 %. Der GMI war in der Gruppe mit i-LD mit 7,03 % höher als in der Gruppe ohne i-LD (6,74 %).

Die mittlere Glukose lag in der i-LD-Gruppe bei 155,59 mg/dl (im Median bei 150,28 mg/dl) und in der non i-LD-Gruppe etwas niedriger mit 143,58 mg/dl (bzw. im Median mit 137,07 mg/dl). Die TIR_norm (Blutzucker zwischen 70 und 180 mg/dl) lag in der i-LD-Gruppe bei 65 % und in der non i-LD-Gruppe bei 80 %.

Ergebnisse

3.8. Einfluss der i-LD auf den Insulinbedarf (IE/kg)

Abbildung 6 zeigt den Insulinbedarf bezogen auf das Körpergewicht der Studienteilnehmer als Gesamtverbrauch von Bolus- und Basalinsulin sowie getrennt nach den beiden Insulinarten, und jeweils differenziert nach ihrem i-LD-Status in der Gesamtgruppe.

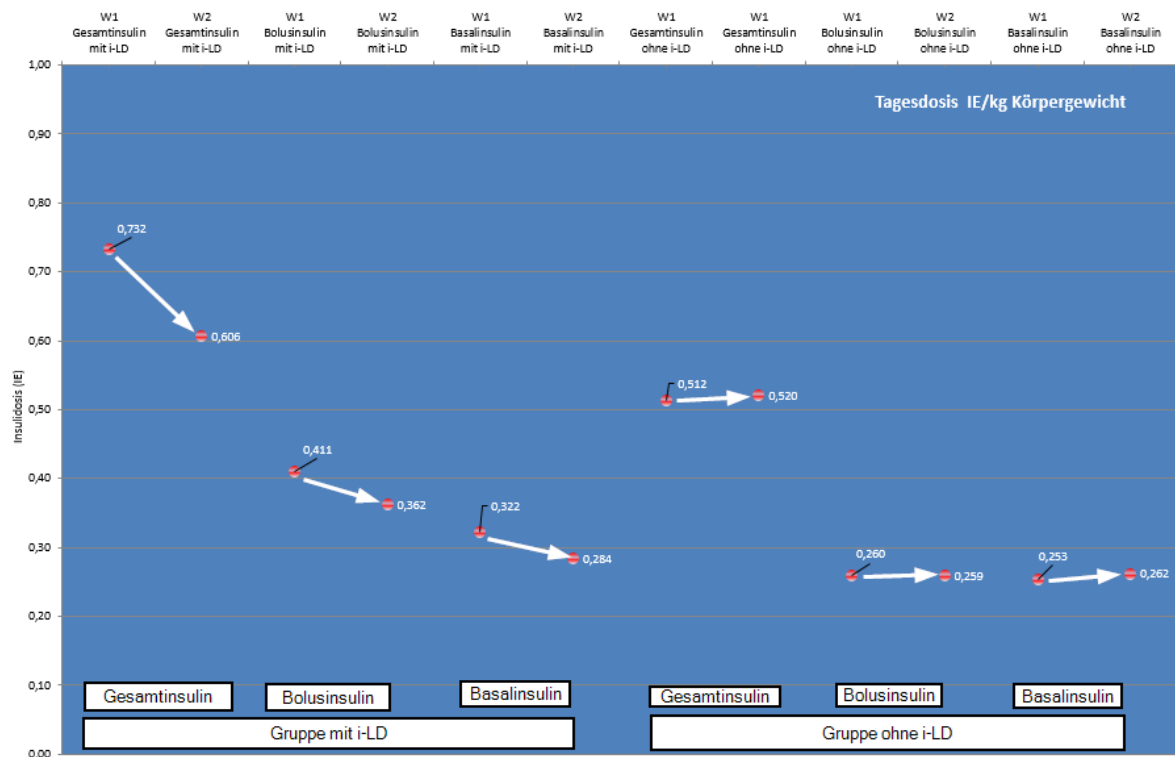


Abb. 6: Tagesinsulindosis pro Kilogramm Körpergewicht nach i-LD-Status

Gesamtkohorte mit i-LD n = 30 und non i-LD n = 11,

i-LD innere Lipodystrophie, **IE** Einheiten, **W1** Woche 1, **W2** Woche 2, **kg** Kilogramm

In der Gruppe mit i-LD (n = 30) war die Gesamtinsulintagesdosis von Woche 1 auf Woche 2 nach Wechsel der Spritzstellen mit 0,73 IE/kg auf 0,61 IE/kg mit einer rückläufigen Tendenz zu beobachten. Dabei war die Änderung des kurzwirksamen Bolusinsulins von 0,41 IE/kg auf 0,36 IE/ kg ähnlich zu der Änderung des Basalinsulins von 0,32 IE/kg auf

Ergebnisse

0,28 IE/kg, entsprechend minus 0,04 IE/kg. In der Gruppe ohne i-LD (n= 11) war die Gesamtinsulintagesdosis von Woche 1 auf Woche 2 nach Wechsel der Spritzstellen von 0,51 IE/kg ansteigend auf 0,52 IE/kg. Die Dosis des kurzwirksamen Bolusinsulins änderte sich mit 0,26 IE/kg in Woche 1 und Woche 2 nicht, es war eine geringfügige Änderung des Basalinsulins mit einem steigenden Tendenz von 0,25 IE/kg auf 0,26 IE/kg, entsprechend plus 0,01 IE/kg von Woche 1 auf Woche 2. zu beobachten.

Der Insulinverbrauch war bei Vorliegen von i-LD mit 0,73 IE/kg und 0,61 IE/kg jeweils höher als bei Fehlen von i-LD mit einem Insulinverbrauch von 0,51 IE/kg in beiden Wochen.

Ergebnisse

3.9. Vergleichende Auswertung von Time in Range

Im ersten Teil der Auswertung wurde die Veränderung der *time in range* im Zielbereich (70-180 mg/dl) bei allen durch die CGM-Geräte erfassten Daten ausgewertet.

Tabelle 12 zeigt die Auswertung der *time in range* im Zielbereich von 70-180 mg/dl differenziert nach den Phasen im Verlauf der mittels CGM erfassten Glukosewerte (Prandialphase und die Phase der spät-postprandialen Glukosewerte), sowie die *time in range* der blutig gemessenen, im Patiententagebuch dokumentierten Blutzuckerwerte (SMBG) und die *requested* und *automatic scans* aus der CGM-Aufzeichnung:

Gruppe	Zugehörigkeit	TIR (70-180 mg/dl) Woche 1 (in %)	TIR (70-180 mg/dl) Woche 2 (in%)
Non i-LD (n = 11)	Prandialphase	61	61
	Spät-postprandial	78	77
	<i>Requested scans</i>	65,2	64,1
	<i>Automatic scans</i>	76,4	74,1
	SMBG	71,5	74,3
	Mittelwert gesamt	70,4	70,1
Mit i-LD (n = 30)	Prandialphase	49	50
	Spät-postprandial	52	72
	<i>Requested scans</i>	56,8	61,1
	<i>Automatic scans</i>	59,1	65,7
	SMBG	51,8	46,0
	Mittelwert gesamt	53,7	58,9

Tabelle 12: Differenzierte Auswertung der Zeit im Zielbereich von 70-180 mg/dl (TIR)

i-LD innere Lipodystrophie, **SMBG** Selbstmessung Blutglukose, **TIR** *time in range*

In der Gruppe ohne i-LD (n = 11) lag die TIR (70-180 mg/dl) in beiden Wochen bei im Mittel bei 70 %. Die vergleichende Darstellung von TIR zeigt, dass in der non i-LD-Gruppe

Ergebnisse

kein Unterschied nach dem Wechsel der Spritzstellen zwischen Woche 1 und Woche 2 zu beobachten war:

In der Gruppe mit i-LD (n = 30) stiegen die Werte der TIR (70-180 mg/dl) tendenziell in Woche 1 von im Mittel bei 53,7 % auf im Mittel 58,9 % in Woche 2 an.

In der Prandialphase kam es zu keiner Änderung der TIR (70-180 mg/dl) nach dem Wechsel in eine unveränderte Stelle. Die TIR der spät-postprandialen Glukosewerte lag in Woche 1 bei Injektion in Spritzstellen mit i-LD bei 52,0 % und stieg nach dem Wechsel in ein i-LD freies Areal auf 72,0 % an. Die Auftrennung aller CGM-Werte in die automatisch aufgezeichneten *automatic scans* und die vom Patienten zusätzlich angeforderten *requested scans* ergaben bezüglich der TIR (70-180 mg/dl) bei Vorhandensein von i-LD ebenfalls nur eine leichte Verbesserungstendenz der TIR von 56,8 % auf 61,6 % bei den *requested scans* und von 59,1 % auf 65,7 % bei den *automatic scans*. Bei den durch SMBG erfassten Werten kam es hingegen tendenziell zu einem Abfall der TIR (70-180 mg/dl) in der i-LD Gruppe in Woche 2.

3.10. Sonomorphologie der Subkutis

Für die Insulingabe wurde meist der Unter- und Mittelbauch für das Bolusinsulin und der proximale laterale bzw. ventrale Oberschenkel für das Basalinsulin genutzt. Wegen der leichteren Erreichbarkeit der Bauchregion wurde allerdings auch häufig das Basalinsulin abdominell verabreicht. Deutlich seltener wurden die laterale Bauchwand im Bereich der Flanke und der Oberarm ausgewählt. In der vorliegenden Studie wiesen die Flankenregionen mit im Mittelwert 10 mm und die Oberschenkelregionen mit im Mittelwert 9-11 mm die geringste Schichtdicke der Subkutis auf, ohne Korrelation zum BMI und zum i-LD Status. Am Abdomen nahm die Schichtdicke bei negativem i-LD Status von lateral nach medial sowie kranial nach kaudal im Mittelwert um 2-4 mm zu und bei positivem i-LD Status um im Mittel 4-6 mm. Die Subkutis war bei positiven i-LD-Status jeweils um im Mittelwert 3-6 mm dicker als bei Fehlen von i-LD, bei vergleichbarem BMI. Die Dicke der Subkutis nahm an der vorderen Bauchwand von kranial nach kaudal und vom lateral nach medial zu und korrelierte nur bis in den Bereich von leichtem oder moderaten Übergewicht mit dem BMI; Schichtdicken von mehr als 3-4 cm wurden nur selten erreicht. Lateral im Flankenbereich maß die Subkutis im Mittel 10 mm und nur selten mehr als 15-20 mm. Die Flanken-Subkutis wies im Gegensatz zur ventralen Subkutis keine oder nur wenige Bindegewebssepten auf, diese waren in der Regel kurz und dünn. Ventral konnten die Septen mehrere Zentimeter lang sein und 1-2 mm dick. Unverändertes Subkutangewebe erschien homogen echoarm zwischen den Septen. Am Oberschenkel war die Subkutis ventral in der Regel kaum dicker als 10 mm (wie im Flankenbereich). Am Oberarm und in der Paravertebralregion ähnelte die Subkutis hinsichtlich Dicke und Bindegewebsgehalt der Oberschenkel- und Flankenregion.

Ergebnisse

	Dicke der Subkutis bei Non i-LD (in mm $\pm$ SD)		Dicke der Subkutis bei i-LD (in mm $\pm$ SD)	
	rechts	links	rechts	links
Flanke	9,4 $\pm$ 4,0	9,9 $\pm$ 3,6	10,4 $\pm$ 3,9	9,9 $\pm$ 2,9
Mittelbauch lat.	17,3 $\pm$ 8,3	18,3 $\pm$ 8,1	20,2 $\pm$ 8,7	20,9 $\pm$ 8,7
Mittelbauch med.	21,1 $\pm$ 7,3	20,3 $\pm$ 6,8	23,7 $\pm$ 8,5	23,1 $\pm$ 8,7
Unterbauch lat.	18,2 $\pm$ 7,4	15,7 $\pm$ 6,1	20,7 $\pm$ 10,3	19,7 $\pm$ 9,5
Unterbauch med.	16,6 $\pm$ 8,0	16,7 $\pm$ 6,3	24,6 $\pm$ 9,9	24,0 $\pm$ 9,6
Oberbauch lat.	13,8 $\pm$ 5,3	16,2 $\pm$ 5,7	16,3 $\pm$ 6,4	15,7 $\pm$ 6,2
Oberbauch med.	14,4 $\pm$ 6,8	14,6 $\pm$ 4,7	19,4 $\pm$ 9,0	18,6 $\pm$ 8,0
Oberschenkel lat.	14,0 $\pm$ 10,6	11,6 $\pm$ 7,8	9,6 $\pm$ 9,5	9,3 $\pm$ 9,2
Oberschenkel vent.	14,4 $\pm$ 10,8	11,6 $\pm$ 7,1	8,5 $\pm$ 3,7	9,7 $\pm$ 6,6

Tabelle 13: Schichtdicken der Subkutis in Abhängigkeit von Topographie i-LD-Status

i-LD innere Lipodystrophie, **non i-LD** keine innere Lipodystrophie, **lat.** lateral, **med.** medial, **vent.** ventral
SD Standardabweichung, **mm** Millimeter

Ergebnisse

3.10.1. Sonomorphologie der i-LD

Es war zu beobachten, dass die echoreichen Veränderungen streng an die Injektionsstellen gebunden waren. Betroffen war die obere Subkutis in einer Schichtdicke von im Mittel 10-12 mm, nach kaudal wurden die Veränderungen in der Regel durch bindegewebige Septen „abgeschottet“, nach lateral beobachtete man eher ein diffuses „Verdämmern“, das war ebenfalls nach kaudal bei eher spärlichem Bindegewebe der Fall. Tiefer als 15 mm konnten keine „i-LD“-Veränderungen beobachtet werden. Bezüglich der eingesetzten Insuline wurden i-LD bei allen Präparaten beobachtet, wobei konventionelle Humaninsuline einschließlich NPH-Verzögerungsinsuline eher großflächigere Veränderungen als Analoginsuline zur Folge hatten.

3.10.2. Gradeinteilung der i-LD

Anhand der von uns im Rahmen der Studie erhobenen unterschiedlichen sonographischen Ausdehnung der i-LD wurden von uns sonomorphologisch verschiedene Grade der i-LD definiert:

- Grad 0 = „keine i-LD“,
- Grad 1 = „vereinzelte bis mehrere, noch voneinander abgrenzbare i-LD“,
- Grad 2 = „zahlreiche, bereits flächig-konfluierende i-LD“ und
- Grad 3 = „homogen bandförmige i-LD“.

Ergebnisse

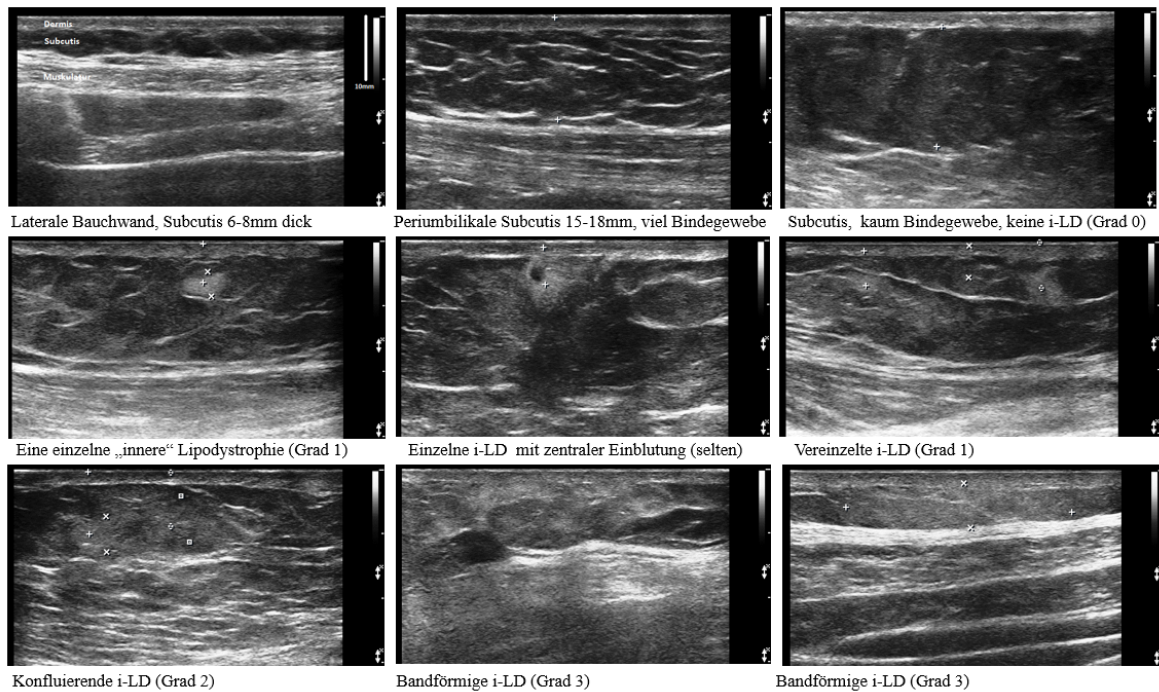


Abb. 7: Sonomorphologie und Gradeinteilung der inneren Lipodystrophie

i-LD innere Lipodystrophie

oberste Zeile: Sonomorphologie der Subcutis ohne innere Lipodystrophie:

Außen die echoreiche Epidermis und Dermis, darunterliegend die echoärmere Subcutis, die von echoreichen Septen durchzogen ist; es folgt die echoreiche Muskelfaszie mit der darunter liegenden echoarmen Bauchmuskulatur (Innen)

mittlere Zeile: einzelne innere Lipodystrophien (i-LD Grad 1)

unterste Zeile : konfluierende i-LD (Grad 2) und Bandförmige (i-LD Grad 3)

die „Sternchen“ und „Kreuzchen“ im Sonobild in der mittleren und unteren Zeile markieren jeweils die Begrenzung der echoreichen (weißen) i-LD

In seltenen Fällen waren auch i-LD mit einer zentralen Einblutung zu dokumentieren.

Die häufigste Manifestation der i-LD im Rahmen der Studie war die i-LD Grad 3 in Form der bandförmigen Läsion.

4. Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1. Antwort auf die Fragestellung der Studie

Durch die sonographische Diagnose von echoreichen Veränderungen in der Subkutis im Sinne einer i-LD bei makroskopisch unauffälligen Spritzstellen und der individuellen Sonographie-gestützten Anleitung zur Auswahl i-LD-freier Spritzstellen konnte, entsprechend der Ausgangshypothese ein Trend zur Verbesserung der postprandialen Glukosewerte sowie der Insulinwirkung beobachtet werden. Wie unter 4.3. „Limitationen“ noch beschrieben wird, handelt es sich um eine Pilotstudie mit explorativer Analyse, es konnte aufgrund der heterogenen Datenzusammensetzung kein statistischer Test angewandt werden, um die Signifikanz der vorliegenden Ergebnisse zu prüfen.

Es zeigte sich insbesondere ein Trend zur Verbesserung bei den spät-postprandialen Glukosewerten nach dem Wechsel aus einem Areal mit i-LD in ein i-LD-freies Areal. Die Teilnehmer aus dem Interventionsarm mit i-LD konnten ihre spät-postprandialen Glukosewerte tendenziell um 12,4 % reduzieren, wohingegen die Teilnehmer ohne i-LD nach dem Spritzstellenwechsel nur eine Tendenz zur Reduktion um 1,4 % erzielten, allerdings mit dem großen Unterschied, dass der viel niedrigere durchschnittliche Glukoselevel wie auch der geringere Insulinbedarf der non i-LD-Gruppe von der i-LD-Gruppe nicht annähernd erreicht wurde.

Zudem zeigte die TIR einen Trend hin zu einer Verbesserung. Die Blutzuckerschwankungen konnten im Sinne der *glucose variability* mit dem *coefficient of variation* (CV) und der *average daily risk range* (ADRR) nach dem Wechsel aus einem Areal mit i-LD in ein i-LD-freies Areal tendenziell reduziert werden

Auch der berechnete HbA1c im Sinne des GMI jeweils getrennt bezogen auf die Woche 1 und 2 reduzierte sich nach Wechsel aus einem i-LD Areal in ein i-LD-freies Areal tendenziell stärker als nach Wechsel aus einem i-LD-freien Areal in ein weiteres i-LD-freies

Diskussion und Schlussfolgerungen

Areal. Dabei war jedoch der GMI in der Gruppe mit i-LD höher und dadurch mit Werten einer schlechteren Stoffwechsellage vergesellschaftet als in der Gruppe ohne i-LD.

4.2. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

4.2.1. Prävalenz und Diagnostik der i-LD

Bei einer Gesamtprävalenz der i-LD von 73,2 % betrifft die i-LD eine Mehrzahl der Insulin-spritzenden Menschen mit Diabetes mellitus. Verglichen mit der Prävalenz der klassischen äußeren Lipodystrophien liegt die Prävalenz der i-LD somit höher [6–8].

Für die „i-LD-Diagnostik“ benötigt man ein Ultraschallgerät mit einem Linearschallkopf. Dies ist verglichen mit der klassischen Diagnostik atropher bzw. hypertropher Lipodystrophien, für die Inspektion und Palpation ausreichend sind, ein deutlich höherer Untersuchungsaufwand.

4.2.2. Spritzstellenrotation

Im ersten Teil der Ergebnisse wurde gezeigt, dass bereits jeder Spritzstellenwechsel an sich einen kleinen, allerdings nicht sehr ausgeprägte Trend zur Verbesserung der glykämischen Parameter erzielte. Diese Beobachtung stimmt mit der allgemeinen Empfehlung in Literatur und Leitlinien zum regelmäßigen Wechsel der Spritzstellen bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus überein [4, 7, 8]. Ursächlich für den beobachteten Trend war vermutlich der hohe Anteil derjenigen Studienteilnehmer, die i-LD aufweisen, da diese von einer veränderten in eine i-LD-freie Spritzstelle wechselten und so ihre glykämischen Parameter tendenziell verbessern konnten. Der Anteil der Teilnehmer ohne i-LD hatte kein Verbesserungspotential und verringerte so den positiven Effekt des Spritzstellenwechsels auf die Gesamtgruppe. Trotzdem ist auch bei diesen Teilnehmern ein Spritzstellenwechsel sinnvoll, da die korrekte Rotation dem Auftreten von äußeren und vermutlich auch inneren Lipodystrophien möglicherweise vorbeugt.

4.2.3. Einfluss der i-LD auf die Stoffwechsellage

Die ausgewerteten Daten zeigten, dass die Teilnehmer mit i-LD vor Intervention durchschnittlich eine insgesamt schlechtere Stoffwechsellage aufwiesen als die Teilnehmer ohne i-LD. Somit konnten die Teilnehmer mit i-LD durch Wechsel in eine i-LD-freie Stelle einen stärkeren Verbesserungstrend der glykämischen Parameter erzielen als die Teilnehmer ohne i-LD, da diese ja bereits eine bessere Stoffwechselausgangslage hatten. Die positive Entwicklung der glykämischen Parameter in Woche 2 ist in der i-LD-Gruppe also durch die gezielte Vermeidung der i-LD als Injektionsorte zu erklären.

Um auszuschließen, dass der Trend zur Verbesserung der Werte durch die Sonographie als Methode an sich verursacht wurde und nicht, wie vermutet, durch die Vermeidung von Spritzstellen mit inneren Lipodystrophien auf der Basis eines Ultraschall-Screenings der Subkutis, wurden die glykämischen Parameter des Kontrollarms mit denen des gesamten Interventionsarms unabhängig von ihrem i-LD-Status verglichen. Trotz Sonographie wurde im Interventionsarm kein stärkerer Verbesserungstrend der glykämischen Parameter im Vergleich zum Kontrollarm erzielt. Somit war, wie bereits vermutet, nicht „die Sonographie“ für bessere Werte verantwortlich, sondern allein die Vermeidung der i-LD als Injektionsort.

Dass die positive Entwicklung der glykämischen Parameter Folge einer Vermeidung i-LD aufweisender Spritzstellen ist und bei Fehlen von i-LD entsprechend keine funktionell-relevante Änderung der glykämischen Parameter auftritt, wurde durch einen Vergleich innerhalb des Interventionsarms gezeigt: nur bei den Teilnehmern mit i-LD kam es nach dem sonographisch gestützten Spritzstellenwechsel zu einem stärkeren Verbesserungstrend der glykämischen Parameter als in der non i-LD-Gruppe.

Ein wichtiges Ziel im Rahmen der Insulindosisfindung bei Patienten mit insulinpflichtigen Diabetes mellitus ist es, Hypoglykämien zu vermeiden und stabile Glukoselevel zu erzielen. In beiden Gruppen lag der CV im Mittel $< 36\%$, sodass laut Definition von einem „stabilen Glukoselevel“ gesprochen werden konnte, jedoch war die Einstellung in der non

Diskussion und Schlussfolgerungen

i-LD-Gruppe des Interventionsarms mit einem CV von 29,7 % stabiler als in der i-LD-Gruppe mit einem etwas höheren CV von 31,2 %.

Auch der GMI als der berechnete HbA1c aus Woche 1 der Teilnehmer mit versus ohne i-LD war in der non i-LD-Gruppe mit 6,7 % kleiner als in der i-LD-Gruppe mit 7,0 %. Somit zeigte sich bei den Teilnehmern mit i-LD der Trend zu einer insgesamt schlechteren Stoffwechsellage. Zudem blieb der GMI nach dem Spritzstellenwechsel bei non i-LD-Status in beiden Wochen nahezu gleich. Bei Spritzstellenwechsel aus einer durch i-LD veränderten in eine unveränderte Stelle kam es in der i-LD-Gruppe tendenziell zu einer Reduktion des berechneten HbA1c von 7,0 % auf 6,7 %.

Insgesamt war die *time in range* als Ausdruck einer stabilen glykämischen Stoffwechsellage mit dem TIR_norm (zwischen 70-180 mg/dl) in der non i-LD-Gruppe mit 80 % höher und damit tendenziell stabiler als in der i-LD-Gruppe mit einer TIR_norm von 65 %.

Der ADRR bewegte sich in beiden Gruppen im Bereich des moderaten Risikos. Er lag in der Gruppe ohne i-LD mit einem Risiko von 26,2 etwas niedriger als in der i-LD-Gruppe mit einem Risiko von 30,4. Bei der Bewertung des errechneten ADRR im Rahmen unserer Studie ist zu berücksichtigen, dass jeweils nur sieben und nicht 14 Tage, wie es die ursprüngliche Formel für die Berechnung vorgab, zugrunde gelegt werden konnten; an den Relationen änderte dies aber nichts.

Eine Maßzahl für die klinische Praxis ist der Insulinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht. Hier ergab sich ein mittlerer Gesamtinsulinbedarf von 0,7 IE/kg in der i-LD-Gruppe und ein Bedarf von nur 0,5 IE/kg in der non i-LD-Gruppe. In der Literatur wird ein durchschnittlicher Insulinbedarf von 0,5-1,0 IE/kg Körpergewicht angegeben [31]. Auffällig ist, dass die Teilnehmer mit i-LD auch in Woche 2 bei Injektion in die i-LD-freien Injektionsstellen mit 0,6 IE/kg Körpergewicht einen höheren Insulinbedarf aufweisen, als die Teilnehmer ohne i-LD.

Der Einspareffekt an Insulin durch den Spritzstellenwechsel ist als Zusatznutzen des sonographisch gesteuerten Spritzstellenwechsels zu sehen und war im Vorfeld nicht

Diskussion und Schlussfolgerungen

erwartet worden. Der Effekt einer verminderten Insulindosis ist sowohl unter dem Gesichtspunkt des kardiovaskulären Risikos wie auch der Therapiekosten vorteilhaft. Zu klären ist noch, wie lange der möglicherweise positive Effekt eines Spritzstellenwechsels anhält und in welchen Abständen eine Spritzstellensonographie durchgeführt werden sollte, also turnusmäßig jedes Quartal oder indikationsbezogen bei einer sich verschlechternden Diabetes-Einstellung.

Die spät-postprandialen Glukosewerte (*primary outcome*) im Interventionsarm fielen nach dem Spritzstellenwechsel aus einer veränderten in eine unveränderte Injektionsstelle um 18 mg/dl ab, wohingegen es bei einem Wechsel von einer unveränderten in eine weitere unveränderte Stelle nur zu einer Reduktion um 2 mg/dl kam.

Anhand der nachträglichen Einteilung des Kontrollarms in Teilnehmer mit und ohne i-LD konnten die Ergebnisse aus dem Interventionsarm bestätigt werden. Auch im Kontrollarm ohne i-LD führte erwartungsgemäß ein Wechsel von einer unveränderten in eine weitere unveränderte Stelle nur zu einem funktionell unbedeutenden Abfall 5 mg/dl, wohingegen der Wechsel bei i-LD aus einer veränderten in eine unveränderte Stelle zu einem tendenziell höheren Abfall um 10 mg/dl führte.

Die ähnliche Entwicklung der glykämischen Parameter im Interventions- und Kontrollarm lässt sich dadurch erklären, dass beide Studienarme nicht nur hinsichtlich ihrer Zusammensetzung bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, Diabetesdauer und Diabetestyp vergleichbar waren, sondern auch bezogen auf die Prävalenz der i-LD (Gesamtgruppe Prävalenz i-LD 73,2 % mit n = 30, Interventionsarm Prävalenz i-LD 70,8 % mit n = 17 und Kontrollarm Prävalenz i-LD 76,5 % mit n = 13). Aus diesem Grund war die nachträgliche Sonographie im Rahmen der studienunabhängigen endokrinologischen Verlaufssprechstunde sinnvoll, ohne das Studienprotokoll zu verletzen, um die Prävalenz der i-LD auch im Kontrollarm erfassen zu können und so die Ergebnisse aus dem Vergleich von Interventionsarm versus Kontrollarm auch innerhalb der Gesamtkohorte bestätigen zu können.

Zusammenfassend sind die Daten zur Spritzstellensonographie vielversprechend. Das Konzept, Personen mit inneren Lipodystrophien zu identifizieren und zu einem

Diskussion und Schlussfolgerungen

sonographisch gesteuerten Wechsel der Injektionsstellen in i-LD freie Areale anzuleiten, sollte in weiteren, größeren Kohorten untersucht werden und im Hinblick auf Langzeiteffekte im Sinne einer insgesamt stabilere Stoffwechsellage hin untersucht werden.

4.3. Limitationen

Aufgrund der Heterogenität der CGM-Daten war die Bestimmung eines statistischen Signifikanzniveaus selbst für den *primary outcome* leider nicht möglich. Dies hätte komplexe, zeitabhängige statistische Modelle, z.B. als nichtlineare Regressions- oder Zeitreihenmodelle notwendig gemacht, ein methodischer Ansatz, der den Rahmen der vorliegenden Arbeit überschritten hätte, die daher nun als Pilotstudie konzipiert war. Eine Bewertung im Sinne „relevanter“ bzw. „bedeutsamer“ Veränderungen gegenüber „geringfügigen“ oder „nahezu konstanten“ Befunden konnte daher ausschließlich deskriptiv aus klinisch-diabetologischer Perspektive erfolgen. Diese Einschätzung erfolgt *in praxi* auf Basis erfahrungsbasierter Kriterien, weist jedoch keine statistisch belegbare Signifikanz der beobachteten Unterschiede aus.

Eine Limitation bei der Rekrutierung entstand durch die Corona-Pandemie mit den daraus resultierenden Einschränkungen bei Rekrutierung und Betreuung durch die während der Pandemie geltenden Zugangsbeschränkungen zur Klinik für Patienten aus der ambulanten Sprechstunde sowie aus den Selbsthilfegruppen. Folgekontakte kamen teilweise verspätet oder vereinzelt gar nicht mehr zustande. Die Patiententagebücher wurden teilweise nicht persönlich zurückgegeben, sondern mit der Post zugeschickt, dies galt zum Teil auch für die CGM-Lesegeräte. Des Weiteren erwies sich die diabetologische Begleitmedikation insbesondere mit subkutan zu injizierenden GLP-1-Rezeptor-Agonisten zunehmend häufiger als Rekrutierungsausschluss. Die ursprünglich errechnete Anzahl von mindestens 100 Rekrutierungen konnte dadurch nicht realisiert werden. Dennoch erlaubte das sehr umfangreiche Datenmaterial (67.500 Datensätze), eine detaillierte Auswertung durchführen zu können.

Das 21-seitige DIN-A4 Tagebuch erwies sich im Studienalltag für Berufstätige als „zu sperrig“, um es unkompliziert mitzuführen, für Ruheständler war die damit verbundene

Diskussion und Schlussfolgerungen

Dokumentationsarbeit mitunter eine Herausforderung; überraschend gut kam diese Altersgruppe jedoch mit der CGM-Technik zurecht, zumal wenn es sich um eine Erstanwendung gehandelt hatte. Für eine Folgestudie sollte ein Verzicht auf eine zusätzliche analoge Dokumentation erwogen werden, denn die CGM-Technologie ist so weit entwickelt, dass eine zeitliche exakte und umfassende Dokumentation von BE bzw. KE und Insulineinheiten wie auch situativer Besonderheiten möglich ist, auch können SMBG-Werte dokumentiert werden.

Beginn und Ende einer Mahlzeit waren in den meisten Fällen im Tagebuch nur durch Ankreuzen des betreffenden Stundenkästchens und nicht einen schriftlichen Eintrag einer Uhrzeit benannt worden; es fiel in fast allen Fällen ein Anstieg der CGM-registrierten Glukosewerte bereits eine halbe Stunde vor dem angegebenen Beginn der Mahlzeit auf, der exakte Startpunkt der Mahlzeit war somit nicht bestimmbar. Aus diesem Grund wurde der Zeitpunkt und damit zugleich auch das Ende der vorangegangenen Nüchternphase mit minus 30 Minuten zum Beginn der Mahlzeit (Zeitpunkt Stunde 0) angesetzt. Zum Zeitpunkt 2 Stunden nach Ende der Mahlzeit wurden die Nüchternwerte minus 30 Minuten zur Stunde 0 nur knapp wieder erreicht (Mittelwerte) bzw. gering unterschritten (Median), wobei ein Unterschied zwischen Woche 1 und Woche 2 nicht gegeben war, unabhängig davon, ob die Glukosewerte als Gesamtheit (mit und ohne innere Lipodystrophien) oder differenziert nach Vorliegen oder Fehlen von inneren Lipodystrophien auf beurteilt wurden.

In dem sich anschließenden, als "spät"-postprandiale Nüchternphase benannten Zeitabschnitt ≥ 3 Stunden nach einer Mahlzeit, fielen die aufgezeichneten Glukosewerte noch einmal um denselben Betrag in Woche 1 bzw. den doppelten Betrag in Woche 2 ab (Gruppe mit i-LD) ab. In der Gruppe ohne i-LD betrug der Abfall in Woche 1 und 2 gleichermaßen etwas mehr als das Doppelte der postprandialen Nüchternphase zum Zeitpunkt 2 Stunden.

Da diese Zeitdynamik bei der Festlegung der Auswertekriterien nicht vorhersehbar gewesen ist, erschien es geboten, diesen Aspekt nachträglich bei den Auswertekriterien zu

Diskussion und Schlussfolgerungen

berücksichtigen. Dass die postprandialen Nüchternwerte nicht schon nach 2 Stunden, sondern erst nach 3 Stunden erreicht werden, ist im Sinne der Studie ergebnisrelevant.

Ursächlich für die verlängerte Prandialphase könnte ein erhöhter Protein- und Fettgehalt der Mahlzeiten mit einer entsprechend flacheren und längeren AUC zu sehen sein (den Teilnehmern wurde keine standardisierte Mahlzeit vorgeschrieben) und der Einsatz von raschwirksamen Analoginsulinen, die von den Teilnehmern offensichtlich fast ausnahmslos während oder erst nach Ende der Mahlzeit gespritzt worden sind (Ergebnis einer Nachbefragung im Sprechstundenkontext). Lediglich 4 Teilnehmer hatten mit dem konventionellen Humaninsulin Actrapid® einen Spritz-Ess-Abstand von 30 Minuten zu berücksichtigen.

Bei der Bewertung der Glukosewerte war auch zu berücksichtigen, dass sehr unterschiedliche Anpassungspläne zur Anwendung kamen. Teilweise wurde auch auf Anpassungen verzichtet, so dass die Effekte des Spritzstellenwechsels ungefiltert beobachtet werden konnten. Das Studiendesign sah ausdrücklich keine „Optimierung“ des Spritzplanes vor, welche zu einer Verzerrung der Daten geführt hätte. Im Zeitfenster „ ≥ 3 Stunden bis eine $\frac{1}{2}$ Stunde vor Gabe des nächsten Bolus-Insulins“ sollten keine Effekte der Glukoseresorption mehr zum Tragen kommen, sodass die glykämische Dynamik im Wesentlichen nur durch die Interaktion von Insulin und Subkutis bestimmt würde.

Aufgrund der Zugangsbeschränkungen für Krankenhaus-Besucher (als solches galten die Studienpatienten, sie waren ja keine Akut-Patienten) während der Corona-Pandemie war es nicht möglich gewesen, die HbA1c-Werte nach drei Monaten im Rahmen des (Haupt-)Studienzeitraums bei allen Patienten nachzuverfolgen und zu erfassen. Es wurde stattdessen auf den berechneten GMI bzw. den berechneten eHbA1c im Wochenvergleich zurückgegriffen.

4.4. Literaturvergleich

Im Interventionsarm konnte nach Wechsel von einer Injektionsstelle mit i-LD in eine unveränderte Stelle eine Tendenz zur Reduktion der spät-postprandialen Glukosewerte um im Median 18 mg/dl beobachtet werden. Verglichen mit den Ergebnissen aus der Studie von Grassi et al. [6], bei der eine Reduktion des Nüchternglukose um 14 mg/dl gezeigt werden konnte, war in unserer Studie somit tendenziell ein etwas größerer Abfall der spät-postprandialen Glukosewerte im Interventionsarm bei Teilnehmern mit i-LD (die an dieser Stelle der „Nüchternglukose“ aus der Auswertung bei Grassi gleichgesetzt wird) zu beobachten.

Neben den tendenziell niedrigeren spät-postprandialen Glukosewerten durch gezielte Vermeidung innerer Lipodystrophien als Injektionsstellen, zeigte sich der sonographisch gesteuerte Wechsel aus i-LD Arealen in i-LD-freie Areale auch als tendenziell positiv für den Insulinverbrauch. In unserer Studie ließ sich im Interventionsarm mit i-LD (n = 17) der Trend zu einer Reduktion von einer mittleren Gesamtinsulintagesdosis um 13,7 % (minus 9,8 IE/d von 71,7 IE/d auf 61,9 IE/d) beobachten. Bei Patienten mit einer i-LD (n = 30) aus der Gesamtgruppe konnte sogar der Trend zu einer Reduktion der Gesamtinsulintagesdosis um 17,3 % (minus 12,2 IE/d von 70,6 IE/d auf 58,4 IE/d) beobachtet werden. In der Studie von Blanco et al. [4] wurde gezeigt, dass Patienten mit LD eine höhere mittlere Insulintagesdosis von 56 IE/d benötigten, als die Patienten ohne LD. Diese benötigten 15 IE weniger bei einer Insulintagesdosis von 41 IE/d.

Bei Grassi et al. [6] konnte nur eine Reduktion der Gesamtinsulintagesdosis nach drei Monaten unter Vermeidung äußerer Lipodystrophien als Injektionsstellen um 2,0 IE/d von einer Gesamtinsulintagesdosis von 50,5 IE/d auf 48,5 IE/d erzielt werden. In der Studie von Bertuzzi et al. [10], bei der die Diagnose einer Lipodystrophie zusätzlich zu Inspektion und Palpation in der Vergleichsgruppe mit Sonographie gestellt wurde; änderte sich die Gesamtinsulindosis in beiden Gruppen kaum: in der Sonographie-Gruppe von 33 IE/d $\pm$ 16 IE/d auf 32 IE/d $\pm$ 15 IE/d und in der Kontrollgruppe von 34 IE/d $\pm$ 14 IE/d auf 34 IE/d $\pm$ 15 IE/d. Auch Luo et al. [15] konnten zeigen, dass bei Injektion im Bereich der

Diskussion und Schlussfolgerungen

äußeren sichtbaren und palpablen Lipodystrophie ein höherer Insulinverbrauch mit durchschnittlich 34,7 IE/d notwendig wurde, wohingegen er bei Injektion im Bereich Lipodystrophie-freier Areale nur bei 30,4 IE/d lag. Ähnliches galt für den Insulinbedarf bezogen auf das Körpergewicht: im Bereich der Lipodystrophie wurden 0,53 IE/kg Körpergewicht benötigt, im Bereich ohne Lipodystrophie nur 0,49 IE/kg. Unerwartet wurde im Bereich der *subclinical lipohypertrophy* sogar ein verminderter Insulinbedarf von nur 27,8 IE/d bzw. 0,43 IE/kg beschrieben. In unserer Studie lag der Insulinbedarf bei Teilnehmern mit i-LD bei 0,73 IE/kg und bei Fehlen von i-LD bei 0,51 IE/kg.

Somit war die Vermeidung der sonographisch detektierten i-LD als Injektionsstellen assoziiert mit einer vergleichbaren oder auch stärkeren Reduktion der Insulindosis wie sie sich bei Vermeiden von äußeren Lipodystrophien als Injektionsorte fand.

Die Teilnehmer mit i-LD hatten in unserer Studie einen berechneten HbA1c (bzw. GMI) von 7,0 %, bei den Teilnehmern ohne i-LD war er mit 6,7 % niedriger. Luo et al. [15] konnten in ihrer Studie zeigen, dass bereits die *subclinical lipohypertrophy* einen Einfluss auf die Stoffwechsellage hatte. Studienteilnehmer mit einer klinisch detektierten äußeren Lipodystrophie hatten einen HbA1c von 8,65 %, Teilnehmer mit einer *subclinical lipohypertrophy* einen HbA1c von 8,55 % und die Teilnehmer ohne Lipodystrophie einen HbA1c-Wert von 7,4 %.

Bei Vermeidung einer i-LD konnte in unserer Studie im Interventionsarm eine Reduktion des eHbA1c auf Basis der spät-postprandialen Glukosewerte von 6,8 % auf 6,4 % beobachtet werden. Ohne i-LD blieb der eHbA1c im Wochenvergleich vor und nach Spritzstellenwechsel mit ca. 6,7 % gleich.

Die Spritzstellensonographie ist nach einem entsprechenden Literaturstudium (z.B: auch anhand der vorliegenden Dissertation) schnell und leicht zu erlernen. Die hier als „innere“ Lipodystrophien bezeichneten echoreichen Veränderungen wurden auch von den anderen Autoren so beschrieben und dokumentiert. Die in dieser Arbeit erstellte semiquantitative Gradeinteilung nach der Anzahl und Ausdehnung ist aus klinischen Erwägungen sinnvoll und nützlich. Die von Bertuzzi et al. [10], und Hashem et al. [16] benannten ödematösen bzw. nekrotischen Veränderungen standen in Zusammenhang mit sonographischen

Diskussion und Schlussfolgerungen

Veränderungen im Bereich „äußerer“ Lipodystrophien, ein Widerspruch ergibt sich also nicht.

Die in der vorliegenden Arbeit gewählten Einteilung der i-LD in Grad 1-3 beschreibt spezifischer die sonomorphologische Ausdehnung der i-LD als in der Arbeit von Kapeluto et al, in der lediglich sonographische Auffälligkeiten wie Hypoechogenität im Bereich der Subkutis unterhalb der äußeren Lipodystrophie oder auch in Spritzstellenbereichen ohne sichtbare äußere Lipodystrophie beschrieben wurden [12].

4.5. Effekt einer i-LD Vermeidung im Vergleich zum OAD-Einsatz

Bei Sonographie-gestützten Spritzstellenwechsel aus einem durch i-LD veränderten in ein unverändertes Areal konnte ein Trend zur Reduktion des berechneten HbA1c (bzw. GMI) im Interventionsarm bei n=17 Teilnehmern mit i-LD um 0,23 % beobachtet werden.

Der eHbA1c nur auf Basis der spät-postprandialen Werte der Probanden des Interventionsarms zeigte einen Trend zur Reduktion um 0,43 %.

Damit wäre bei einer Bestätigung des gezielten Spritzstellenwechsels der Effekte die Reduktion des HbA1c durch Vermeidung von i-LD im Vergleich etwas geringer als die Wirkung von oralen Antidiabetika wie Metformin (Reduktion um 1,18-1,75 %) [28], Empagliflozin (Reduktion um 0,66-0,78 %) [28], Sitagliptin (Reduktion um 0,66 % als Monotherapie und um 0,7 % als Kombinationstherapie mit Metformin) [29] und einer Monotherapie mit Glimepirid (Reduktion um 0,55 %) [28].

4.6. i-LD als Risikoindikator für mikrovaskuläre Komplikationen

Anhand der erhobenen Daten ist zu erkennen, dass die Teilnehmer mit i-LD eine insgesamt schlechtere Stoffwechsellage mit höheren spät-postprandialen Glukosewerten und einem höheren eHbA1c aufwiesen und auch das Stoffwechselniveau der Teilnehmer ohne i-LD nicht erreichten. Die gemittelten CGM-Kurven der Teilnehmer mit i-LD verliefen stets oberhalb von der Gruppe ohne i-LD, die spät-postprandialen Glukosewerte lagen in Woche 1 mit 156 mg/dl höher als die 138 mg/dl der Gruppe ohne i-LD und in Woche 2 ebenfalls

Diskussion und Schlussfolgerungen

mit 143 mg/dl höher als die 134 mg/dl der Teilnehmer ohne i-LD. Auch nach Wechsel in ein i-LD-freies Areal lag der Gesamtinsulinverbrauch in der Gruppe mit i-LD mit 58,4 IE/d höher als in der non i-LD-Gruppe mit einem Gesamtinsulinverbrauch von ca. 44 IE/d.

Der GMI war als Ausdruck der schlechteren Stoffwechsellage bei Nachweis von i-LD mit 7,0 % höher als bei Fehlen von i-LD mit 6,7 %. Auch der direkte Wochenvergleich des berechneten HbA1c in der Gesamtkohorte ergab bei Teilnehmern mit i-LD auch nach Wechsel in ein i-LD-freies Areal eine Reduktion des eHbA1c von 7,0 % auf 6,7 % wohingegen bei Fehlen von i-LD der berechnete HbA1c mit 6,6 % in Woche 1 und 6,5 % in Woche 2 nahezu gleich blieb.

Der Nachweis von i-LD könnte sich somit als Risikoindikator für das Auftreten von Komplikationen und Folgeerkrankungen aufgrund einer schlechteren Stoffwechselkontrolle erweisen, da das Vorliegen von i-LD mit höheren Glukosewerten und einer höheren *glycemic variability* korrelierte und selbst bei Spritzstellenwechsel nicht die Güte der Stoffwechselleinstellung derer ohne i-LD erreicht wurde, was wiederum mit mikrovaskulären Diabeteskomplikationen assoziiert ist. Es ließe sich dann auf einfache Weise die Zuordnung zu einer Gruppe mit höherem bzw. niedrigerem Risikoprofil durchführen, mit entsprechenden Konsequenzen für die Langzeit-Betreuung der Patienten.

4.7. Time in Range

Insgesamt lag die TIR_norm (70-180 mg/dl) bei Auswertung aller CGM-Daten im Mittel in der non i-LD-Gruppe bei 80 % und in der i-LD-Gruppe bei 65 %. Die TIR (70-180 mg/dl) der spät-postprandialen Glukosewerte in der non i-LD-Gruppe lag in beiden Wochen im Mittel bei 70 %. Diese insgesamt guten TIR-Werte sind auch dem hohen Anteil an Patienten mit T2D zuzuschreiben. In der i-LD-Gruppe lag die TIR (70-180 mg/dl) bei Injektion in die i-LD Areale in Woche 1 bei 52,5 % und verbesserte sich nach Wechsel in i-LD-freie Areale im Mittel auf 72,2 %. Somit war der positive Trend des Spritzstellenwechsels aufs einem i-LD Areal in ein i-LD-freies Areal in der Phase der spät-postprandialen Glukosewerte am deutlichsten zu erkennen.

4.8. Mögliche Bedeutung der Studie für die angewandte Diabetologie

Die klassische äußere Lipodystrophie weist auf das Vorliegen von inneren Lipodystrophien in der darunter liegenden Subkutis hin. Diese bewirken möglicherweise über eine fokale Insulinresistenz bei wiederholter Injektion in diese Areale eine Stoffwechselinstabilität mit Verschlechterung der Glykämie, die auch durch eine extensivere Insulingabe nur unvollständig behoben werden kann: der Spritzstellenwechsel könnte zu einer Optimierung von Glykämie und Insulinverbrauch führen, wenn sonographisch gesteuert aus i-LD Arealen in i-LD-freie Areale gewechselt wird, aber nicht bei einem Wechsel innerhalb i-LD-freier Areale. Das Vorliegen von i-LD verweist auf eine mögliche Assoziation mit höheren Glukosewerten, einem höheren eHbA1c und einem höheren Insulinverbrauch. Dies sollte basierend auf den dargestellten Ergebnissen in einer größeren Studienpopulation weiter untersucht werden.

Wertet man die „inneren“ Lipodystrophien als Vorstufen der „äußeren“ Lipodystrophien, so wäre durch eine regelmäßige Sonographie der Spritzstellen, z. B. im Rahmen des DMP-Programms eine Früherkennung und damit Vermeidung von Lipodystrophien nach Beratung des Patienten möglich.

5. Literaturverzeichnis

1. **Battelino, T.**, Danne, T., Bergenstal, R.M., Amiel, S.A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B.A., Cefalu, W.T., Close, K.L., Cobelli, C., Dassau, E., DeVries, J.H., Donaghue, K.C., Dovic, K., Doyle, F.J., Garg, S., Grunberger, G., Heller, S., Heinemann, L., Hirsch, I.B., Hovorka, R., Jia, W., Kordonouri, O., Kovatchev, B., Kowalski, A., Laffel, L., Levine, B., Mayorov, A., Mathieu, C., Murphy, H.R., Nimri, R., Nørgaard, K., Parkin, C.G., Renard, E., Rodbard, D., Saboo, B., Schatz, D., Stoner, K., Urakami, T., Weinzimer, S.A., Phillip, M.: Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 42, 1593–1603 (2019). <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
2. **Richardson, T.**, Kerr, D.: Skin-Related Complications of Insulin Therapy: Epidemiology and Emerging Management Strategies. *American Journal of Clinical Dermatology*. 4, 661–667 (2003). <https://doi.org/10.2165/00128071-200304100-00001>
3. Über lokale Lipodystrophie bei Dauerinsulinbehandlung. *Klinische Wochenschrift*. 16. Jahrgang Nr. 17, (1937)
4. **Blanco, M.**, Hernández, M.T., Strauss, K.W., Amaya, M.: Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 39, 445–453 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.05.006>
5. **Famulla, S.**, Hövelmann, U.: Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. *Diabetes Care*. (2016). <https://doi.org/10.2337/dc16-0610>
6. **Grassi, G.**, Scuntero, P., Trepiccioni, R., Marubbi, F., Strauss, K.: Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *J Clin Transl Endocrinol*. 1, 145–150 (2014). <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2014.07.006>
7. **Coninck, C.D.**, Frid, A., Gaspar, R., Hicks, D., Hirsch, L., Kreugel, G., Liersch, J., Letondeur, C., Sauvanet, J.-P., Tubiana, N., Strauss, K.: Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *Journal of Diabetes*. 2, 168–179 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00077.x>
8. **Pozzuoli, G.M.**, Laudato, M., Barone, M., Crisci, F., Pozzuoli, B.: Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol*. 55, 67–73 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1066-y>
9. **Barola, A.**, Tiwari, P., Bhansali, A., Grover, S., Dayal, D.: Insulin-Related Lipohypertrophy: Lipogenic Action or Tissue Trauma? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 9, 638 (2018). <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00638>
10. **Bertuzzi, F.**, Meneghini, E., Bruschi, E., Luzi, L., Nichelatti, M., Epis, O.: Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. *J. Endocrinol. Invest*. 40, 1107–1113 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0675-1>
11. **Perciun, R.**: Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections. 6

12. **Kapeluto, J.E.**, Paty, B.W., Chang, S.D., Meneilly, G.S.: Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 35, 1383–1390 (2018). <https://doi.org/10.1111/dme.13764>
13. **Wang, W.**, Huang, R., Chen, Y., Tu, M.: Values of ultrasound for diagnosis and management of insulin-induced lipohypertrophy: A prospective cohort study in China. *Medicine (Baltimore)*. 100, e26743 (2021). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026743>
14. **Ahuja, A.T.**, King, A.D., Kew, J., King, W., Metreweli, C.: Head and neck lipomas: sonographic appearance. *American Journal of Neuroradiology*. 19, 505–508 (1998)
15. **Luo, D.**, Shi, Y., Zhu, M., Wang, H., Yan, D., Yu, J., Ji, J., Liu, X., Fan, B., Xu, Y., Zhang, M., He, W., Xu, J., Yang, T.: Subclinical lipohypertrophy—Easily ignored complications of insulin therapy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 35, 107806 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107806>
16. **Hashem, R.**, Mulnier, H., Abu Ghazaleh, H., Halson-Brown, S., Duaso, M., Rogers, R., Karalliedde, J., Forbes, A.: Characteristics and morphology of lipohypertrophic lesions in adults with type 1 diabetes with ultrasound screening: an exploratory observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 9, e002553 (2021). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002553>
17. **Andelin, M.**, Kropff, J., Matuleviciene, V., Joseph, J.I., Attvall, S., Theodorsson, E., Hirsch, I.B., Imberg, H., Dahlqvist, S., Klonoff, D., Haraldsson, B., DeVries, J.H., Lind, M.: Assessing the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Calibrated With Capillary Values Using Capillary or Venous Glucose Levels as a Reference. *J Diabetes Sci Technol*. 10, 876–884 (2016). <https://doi.org/10.1177/1932296815626724>
18. **Hásková, A.**, Radovnická, L., Petruželková, L., Parkin, C.G., Grunberger, G., Horová, E., Navrátilová, V., Kádě, O., Matoulek, M., Prázný, M., Šoupal, J.: Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Dia Care*. 43, 2744–2750 (2020). <https://doi.org/10.2337/dc20-0112>
19. **Heinemann, L.**: Continuous Glucose Monitoring (CGM) or Blood Glucose Monitoring (BGM): Interactions and Implications. *J Diabetes Sci Technol*. 12, 873–879 (2018). <https://doi.org/10.1177/1932296818768834>
20. **Danne, T.**, Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R.M., Close, K.L., DeVries, J.H., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Amiel, S.A., Beck, R., Bosi, E., Buckingham, B., Cobelli, C., Dassau, E., Doyle, F.J., Heller, S., Hovorka, R., Jia, W., Jones, T., Kordonouri, O., Kovatchev, B., Kowalski, A., Laffel, L., Maahs, D., Murphy, H.R., Nørgaard, K., Parkin, C.G., Renard, E., Saboo, B., Scharf, M., Tamborlane, W.V., Weinzimer, S.A., Phillip, M.: International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 40, 1631–1640 (2017). <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
21. **Vigersky, R.A.**, Shin, J., Jiang, B., Siegmund, T., McMahon, C., Thomas, A.: The Comprehensive Glucose Pentagon: A Glucose-Centric Composite Metric for Assessing Glycemic Control in Persons With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 12, 114–123 (2018). <https://doi.org/10.1177/1932296817718561>

Literaturverzeichnis

22. **Monnier, L.**, Colette, C., Owens, D.R.: The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab.* 44, 313–319 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.008>
23. **Kovatchev, B.**, Umpierrez, G., DiGenio, A., Zhou, R., Inzucchi, S.E.: Sensitivity of Traditional and Risk-Based Glycemic Variability Measures to the Effect of Glucose-Lowering Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 9, 1227–1235 (2015). <https://doi.org/10.1177/1932296815587014>
24. **Crenier, L.**, Abou-Elias, C., Corvilain, B.: Glucose Variability Assessed by Low Blood Glucose Index Is Predictive of Hypoglycemic Events in Patients With Type 1 Diabetes Switched to Pump Therapy. *Diabetes Care.* 36, 2148–2153 (2013). <https://doi.org/10.2337/dc12-2058>
25. **Bergenstal, R.M.**, Ahmann, A.J., Bailey, T., Beck, R.W., Bissen, J., Buckingham, B., Deeb, L., Dolin, R.H., Garg, S.K., Goland, R., Hirsch, I.B., Klonoff, D.C., Kruger, D.F., Matfin, G., Mazze, R.S., Olson, B.A., Parkin, C., Peters, A., Powers, M.A., Rodriguez, H., Southerland, P., Strock, E.S., Tamborlane, W., Wesley, D.M.: Recommendations for Standardizing Glucose Reporting and Analysis to Optimize Clinical Decision Making in Diabetes: The Ambulatory Glucose Profile. *J Diabetes Sci Technol.* 7, 562–578 (2013). <https://doi.org/10.1177/193229681300700234>
26. **Ärzteblatt, D.Ä.G., Redaktion Deutsches:** Time in Range: Ein neuer Parameter – komplementär zum HbA 1c, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/210500/Time-in-Range-Ein-neuer-Parameter-komplementaer-zum-HbA-1c>
27. **Kovatchev, B.P.**, Otto, E., Cox, D., Gonder-Frederick, L., Clarke, W.: Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 29, 2433–2438 (2006). <https://doi.org/10.2337/dc06-1085>
28. Jardiance® Filmtabletten. (2023)
29. Sitagliptin AAA-Pharma 25 mg / 50 mg / 100 mg Filmtabletten. (2022)
30. **Bergenstal, R.M.**, Beck, R.W., Close, K.L., Grunberger, G., Sacks, D.B., Kowalski, A., Brown, A.S., Heinemann, L., Aleppo, G., Ryan, D.B., Riddlesworth, T.D., Cefalu, W.T.: Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Dia Care.* 41, 2275–2280 (2018). <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
31. **Hirsch IB.** Type 1 diabetes mellitus and the use of flexible insulin regimens. *Am Fam Physician.* 1999 Nov 15;60(8):2343-52, 2355-6. PMID: 10593324

6. Anhang

6.1. Subkustisdicke und Abmessung der i-LD

Tabelle 14 zeigt die Dicke der Subkutis und sonographisch erfassten Messdaten der i-LD bezogen auf die jeweils verwendeten Insuline. Die i-LD lagen durchschnittlich in 9,8-12,0 mm Tiefe, gemessen von der Hautoberfläche und hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 6,7-8,2 mm. Die Dicke der Subkutis im Bereich der Spritzstellen variierten von 14,4 bis 21,4 mm.

Die durchschnittliche genutzte Nadellänge betrug in der non i-LD Gruppe $5,4 \pm 1,4$ mm und in der i-LD-Gruppe $5,8 \pm 1,3$ mm. Die Schichtdicke der Spritzstellen war in beiden Gruppen mit $18,4 \pm 6,5$ mm (non i-LD) und $18,2 \pm 6,5$ mm (i-LD) vergleichbar. Minimum $14,4 \pm 7,6$ mm (non i-LD) und $13,9 \pm 6,0$ mm (i-LD) sowie Maximum $22,5 \pm 8,2$ mm (non i-LD) bzw. $22,5 \pm 9,3$ mm (i-LD). Innere Lipodystrophien wiesen im Mittel eine Dicke von 7-8 mm auf und erstreckten sich im Mittel bis zu einer Tiefe von 9-12 mm ab Hautoberfläche. Die Mittelpunktstanz lag bei 6 mm, entsprechend der typischen Eindringtiefe der Pen-Nadel.

Anhang

		Insulin glargin	Insulin degludec	Insulin aspart	Normal- insulin	NPH- Insulin
Dicke der Subkutis im Bereich der Spritzzstellen (in mm mit <i>mean</i> (SD))						
Minimal		12,4 (5,4)	16,7 (4,3)	17,0 (4,6)	14,0 (14,0)	18,6 (8,9)
Maximal		16,4 (4,4)	22,7 (4,5)	18,7 (7,6)	25,0 (25,0)	24,1 (9,1)
Mittelwert		14,4 (4,6)	19,7 (3,9)	17,8 (6,1)	19,5 (19,5)	21,4 (8,7)
Messdaten der i-LD (in mm mit <i>mean</i> (SD))						
Durchmesser		8,0 (3,2)	6,7 (1,6)	7,0 (1,0)	8,5 (0,7)	8,2 (1,3)
Mittelpunkt-Distanz		6,0 (1,2)	5,4 (0,5)	5,3 (0,6)	5,5 (0 7)	6,8 (2,2)
Tiefster Messpunkt		11,2 (2,3)	9,9 (2,5)	10,7 (1,2)	11,5 (0,7)	12,0 (2,5)

Tabelle 14: Subkutisdicke u. Abmessung der i-LD bezogen auf die verwendeten Insuline

Die Tiefe wurde als Distanz von Hautoberfläche bis zur tiefsten Stelle der i-LD gemessen, die Mittelpunkt-Distanz wurde als Abstand zwischen Mitte der i-LD und der Hautoberfläche gemessen

SD Standardabweichung, *mean* Mittelwert, **i-LD** innere Lipodystrophie

6.2. Bildatlas Allgemeine und Spezielle Sonomorphologie

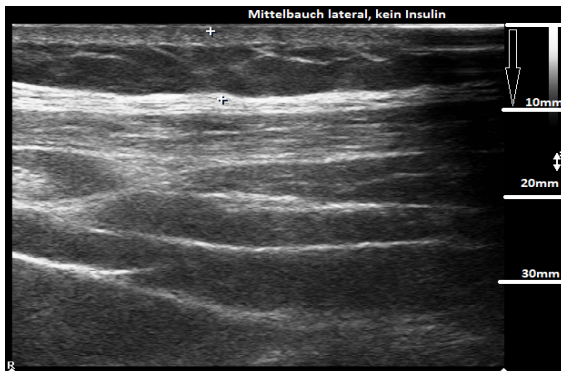


Abb. 8: Unauffällige Subkutis der lateralen Bauchwand

homogen und echoarm (schwarz), mit echoreichen Septen (weiß)

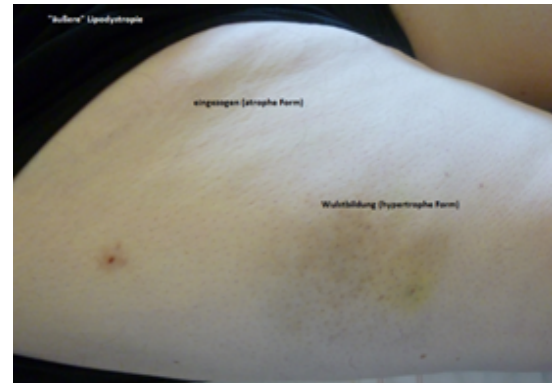


Abb. 9: Klassische äußere Lipodystrophie

aufgenommen in der endokrinologischen Ambulanz Kempen, Hospital zum Hl. Geist



Abb. 10: Sonographischer Untersuchungsgang Saggitalschnitt



Abb. 11: Sonographischer Untersuchungsgang Transversalschnitt

Anhang

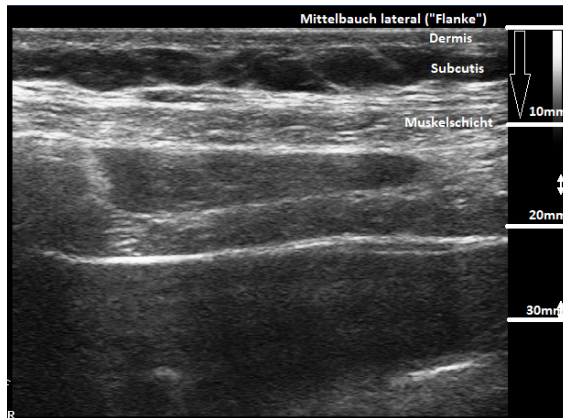


Abb. 12: Subkutis lateraler Mittelbauch
geringe Ausprägung von Bindegewebssepten

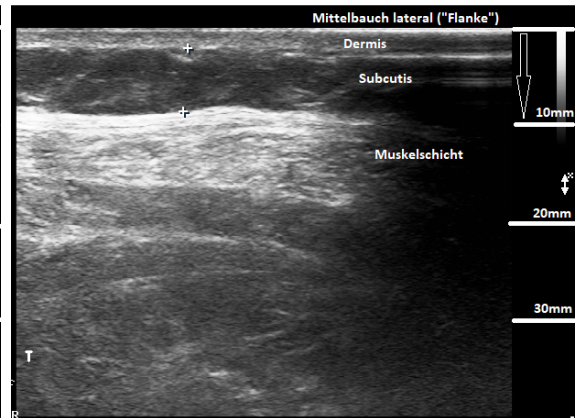


Abb. 13: Lateraler Mittelbauch, dünne Subkutis
Schichtdicke der Subkutis (5-10 mm)

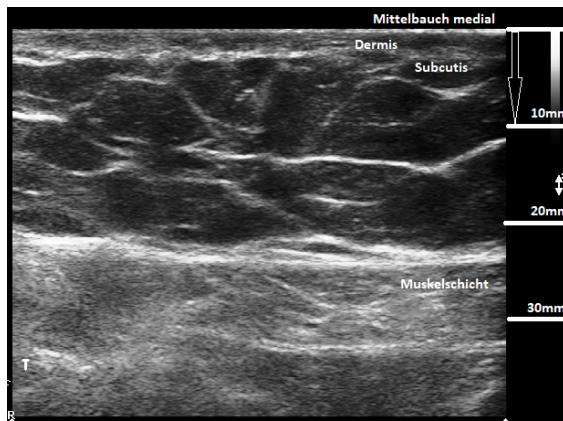


Abb. 14: Bindegewebe medialer Mittelbauch
mit einer mittleren Schichtdicke von 20-30 mm und Ausbildung von kräftigen und teils langen Bindegewebssepten mit eher unterdurchschnittlicher Bindegewebsbildung

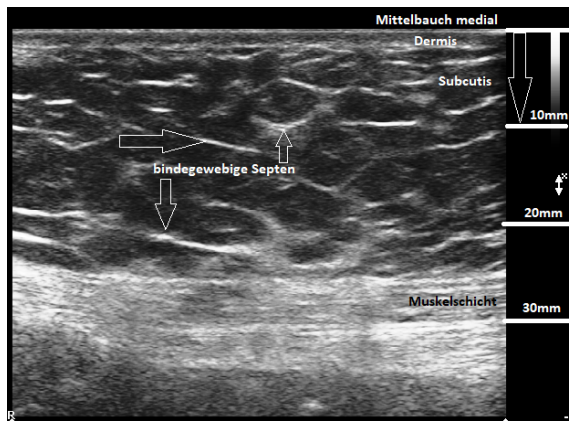


Abb. 15: Septierung medialer Mittelbauch
mit einer mittleren Schichtdicke von 20-30 mm und Ausbildung von kräftigen, teils langen Bindegewebssepten mit „normaler“ bindegewebiger Durchsetzung

Anhang

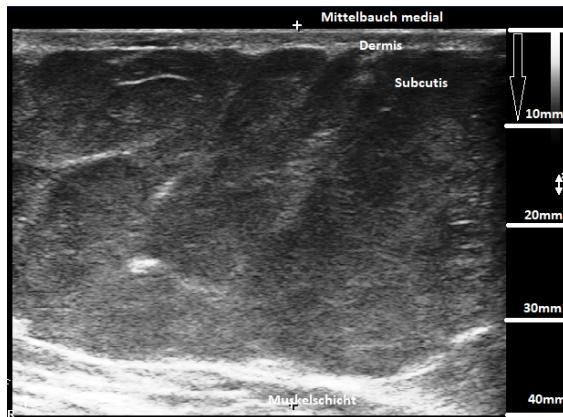


Abb. 16: Medialer Mittelbauch wenig Septen

mit ungewöhnlich wenigen Bindegewebssepten,
klar darstellbare echoarme Subkutis

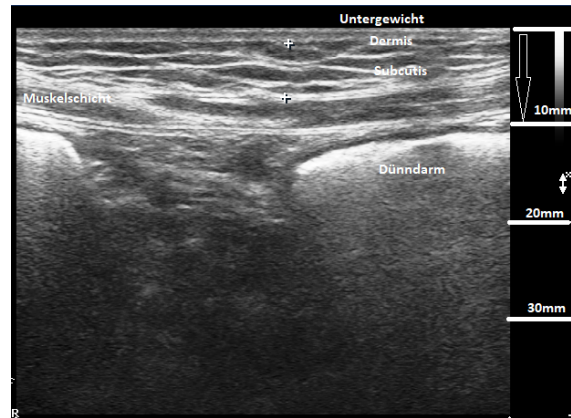


Abb. 17: Medialer Mittelbauch BMI 18 mg/m²

Subkutis <10 mm, kaum noch echoarme Lipide

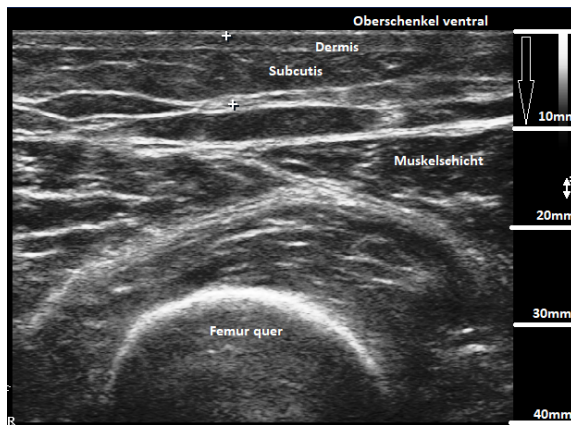


Abb. 18: Oberschenkel ventral: Transversalschnitt

dünne Subkutis mit 10 mm mit kräftigem
Bindegewebssepten

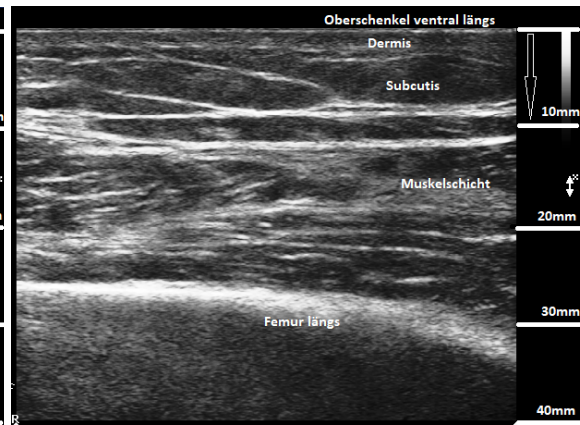


Abb. 19: Oberschenkel ventral: Saggitalschnitt

dünne Subkutis mit 10 mm mit kräftigen
Bindegewebssepten

Anhang

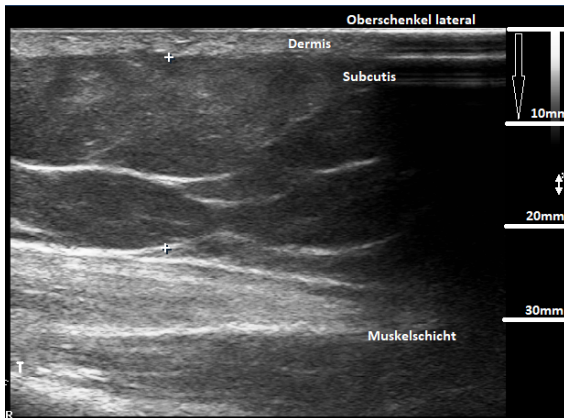


Abb. 20: Bindegewebe Oberschenkel lateral

Schichtdicke der Subkutis 20-30 mm und wenig Bindegewebe

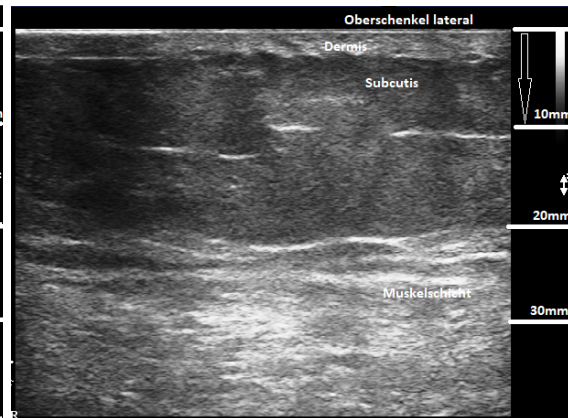


Abb. 21: Schichtdicke Oberschenkel lateral

Schichtdicke der Subkutis 20-30 mm, sehr wenig Bindegewebe

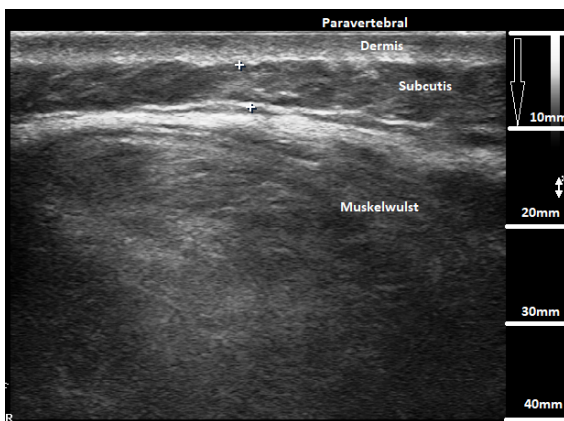


Abb. 22: Paravertebrale Subkutis

mit klar abgrenzbarer darüberliegender Dermis

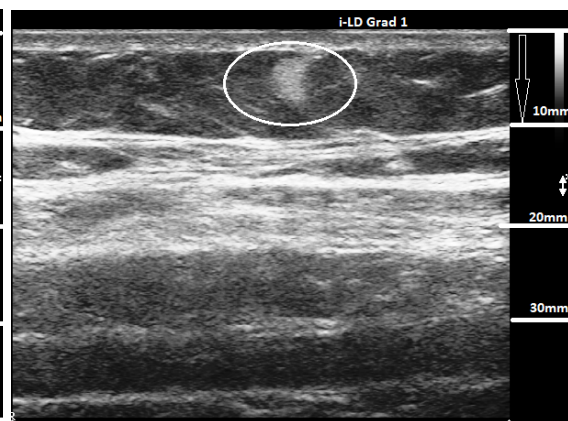


Abb. 23: i-LD Grad 1 Mittelbauch

einzel, gut abgrenzbar in der Subkutis

Anhang

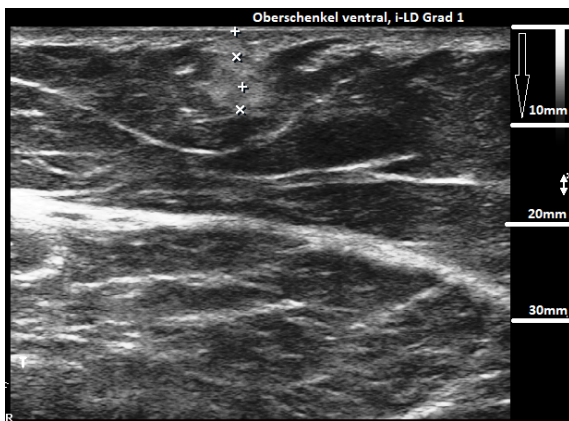


Abb. 24: i-LD Grad 1 Oberschenkel

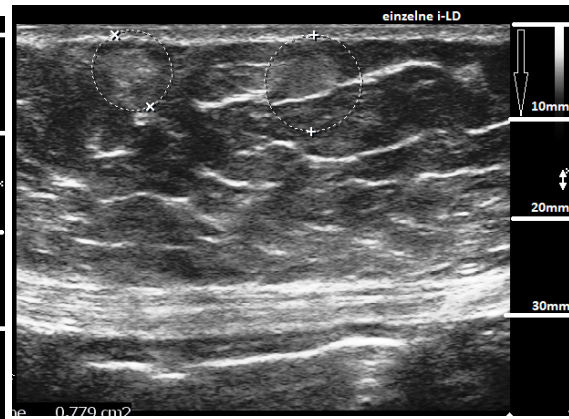


Abb. 26: i-LD Grad 1

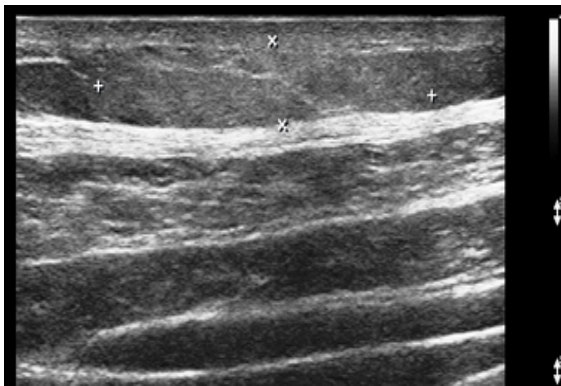


Abb. 25: i-LD Grad 3

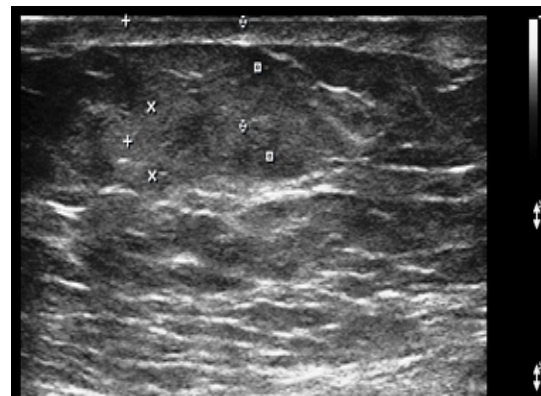


Abb. 27: i-LD Grad 2

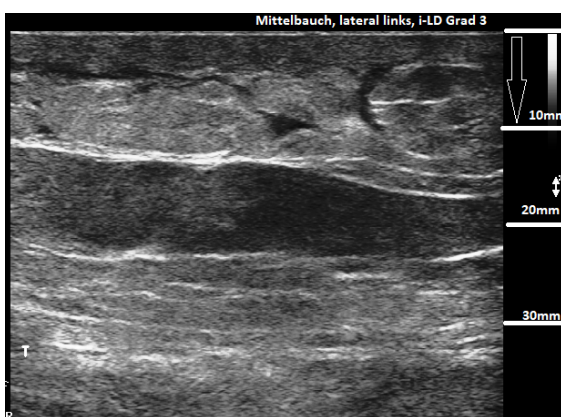


Abb. 28: i-LD Grad 3: Huminsulin® Normal

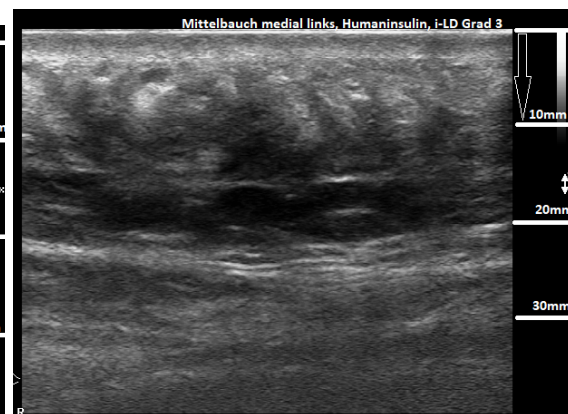


Abb. 29: i-LD Grad 3 Huminsulin® Normal

Anhang

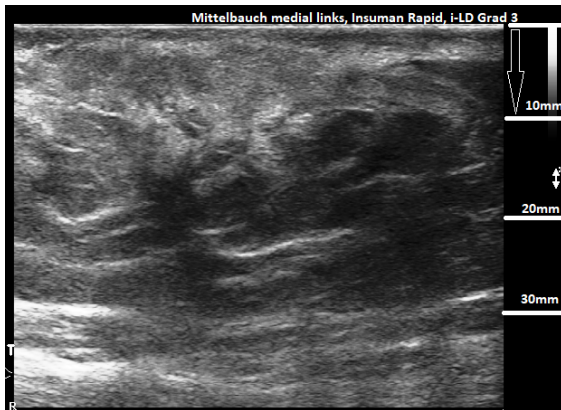


Abb. 30: i-LD Grad 3 Insuman Rapid®

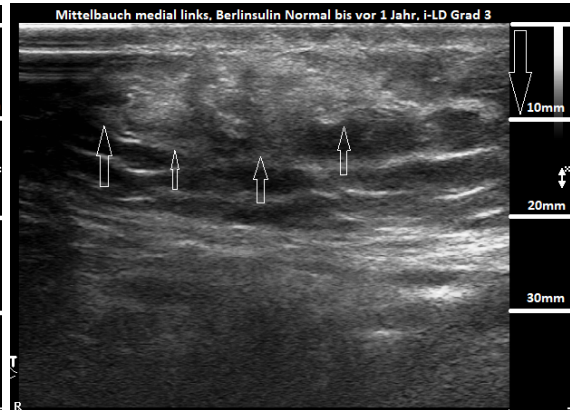


Abb. 31: i-LD Grad 3 Berlinsulin®

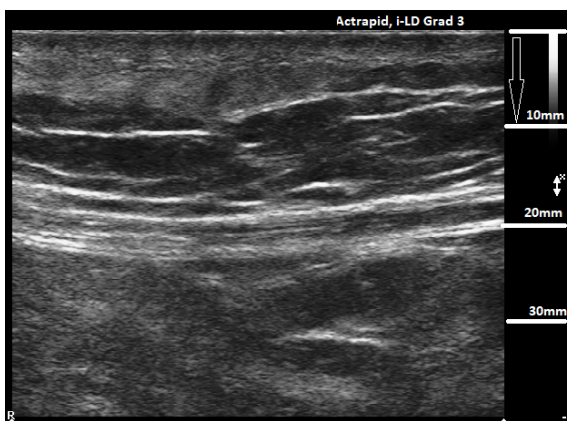


Abb. 32: i-LD Grad 3 Actrapid®

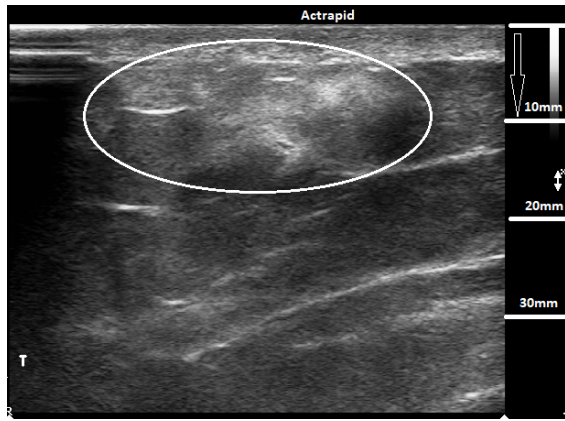


Abb. 33: i-LD Grad 3 Actrapid®

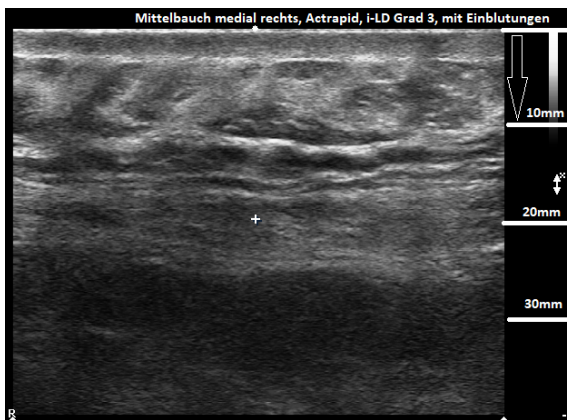


Abb. 34: i-LD Grad 3 Actrapid®

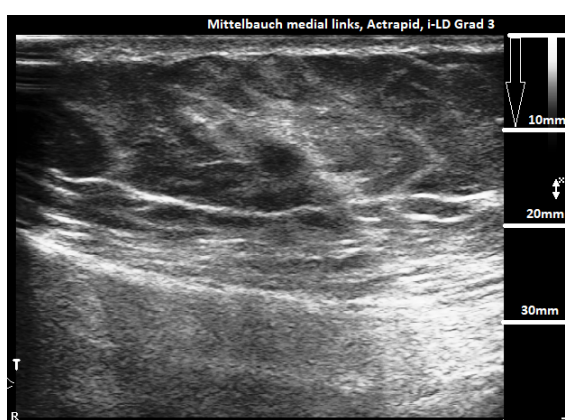


Abb. 35: i-LD Grad 3 Actrapid®

Anhang

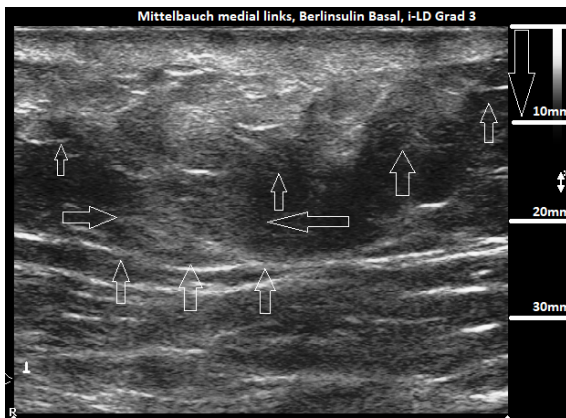


Abb. 36: i-LD Grad 3 Berlinsulin Basal®

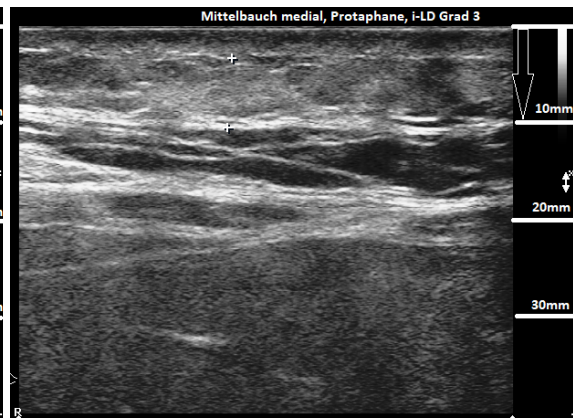


Abb. 37: i-LD Grad 3 Insulin Protaphane®

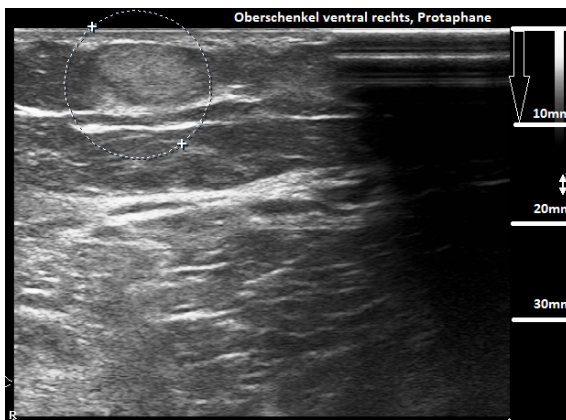


Abb. 38: i-LD Grad 3 Insulin Protaphane®

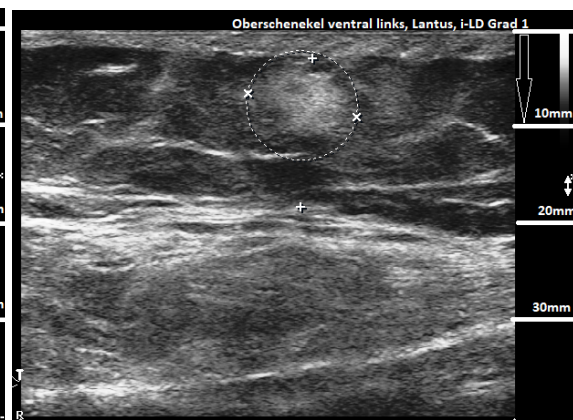


Abb. 39: i-LD Grad 3 Insulin Lantus®

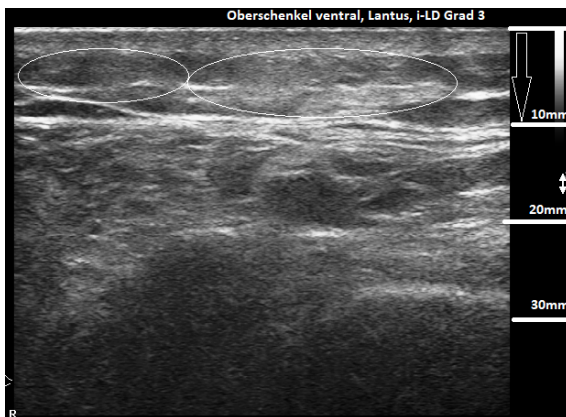


Abb. 40: i-LD Grad 2 , Lantus®

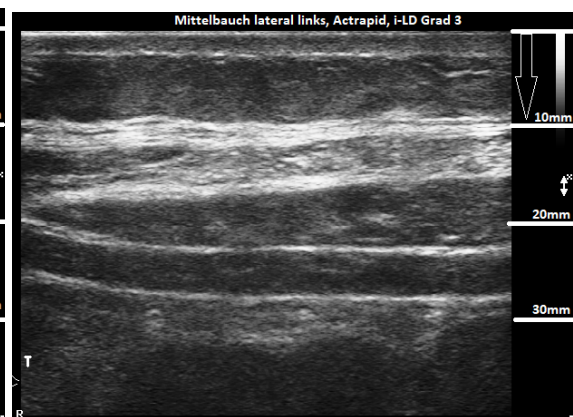


Abb. 41: i-LD Grad 3 Actrapid® 7 Tage

Anhang

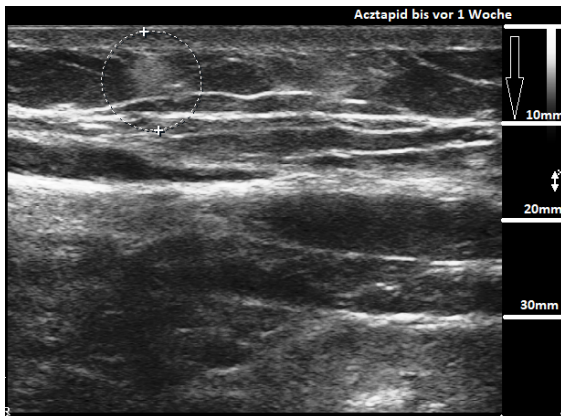


Abb. 42: i-LD Grad 1, Insulin Actrapid®,
Injektionsstelle bis vor 1 Woche genutzt

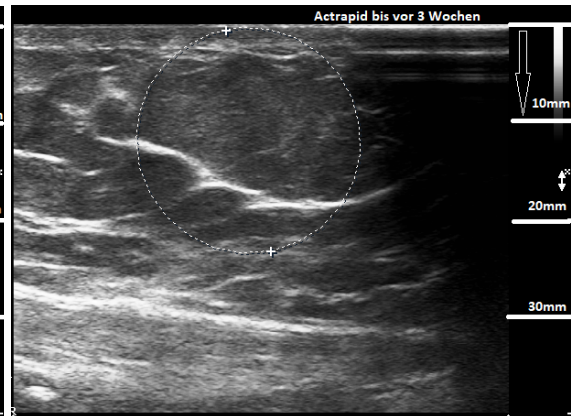


Abb. 43: i-LD Grad 3 Insulin Actrapid®
Stelle bis vor 3 Wochen als Injektionsstelle genutzt

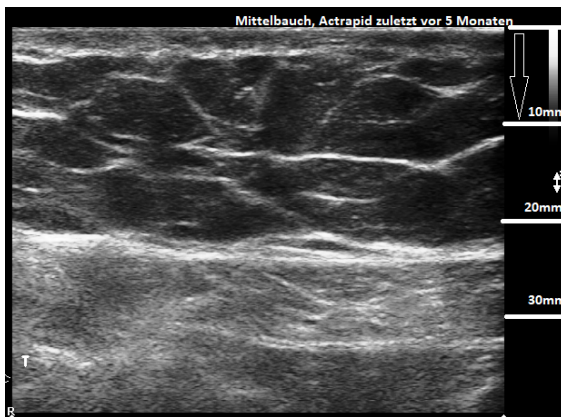


Abb. 44: i-LD Grad 3, Actrapid®
bis vor 5 Monaten als Injektionsstelle genutzt

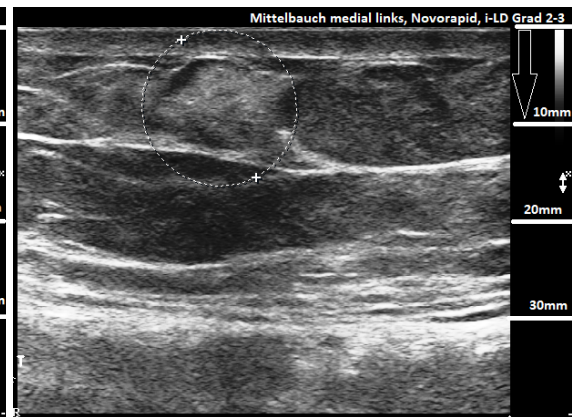


Abb. 45: i-LD Grad 3 Novorapid®
mit Injektion im Mittelbauch medial links

Anhang

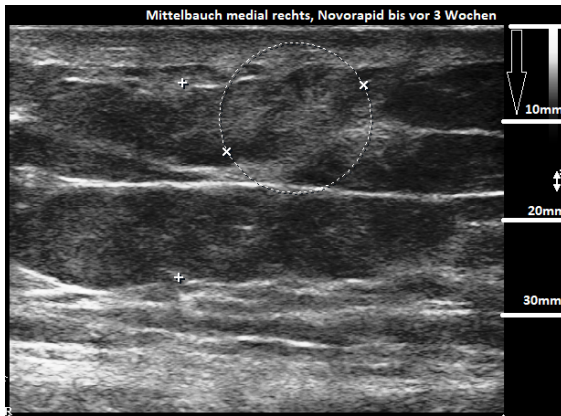


Abb. 46: i-LD Grad 3 Novorapid®
bis vor 3 Wochen als Injektionsstelle genutzt

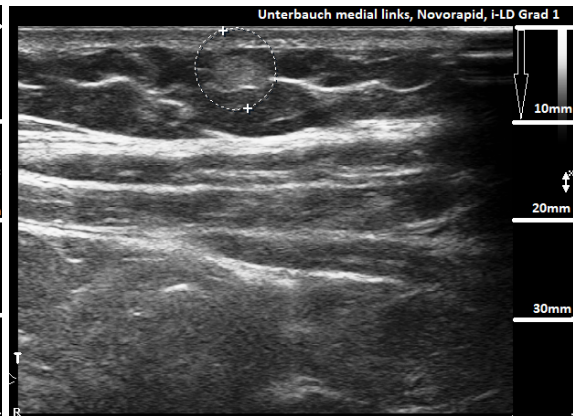


Abb. 47: i-LD Grad 1
medialer Unterbauch links mit Insulin Novorapid®

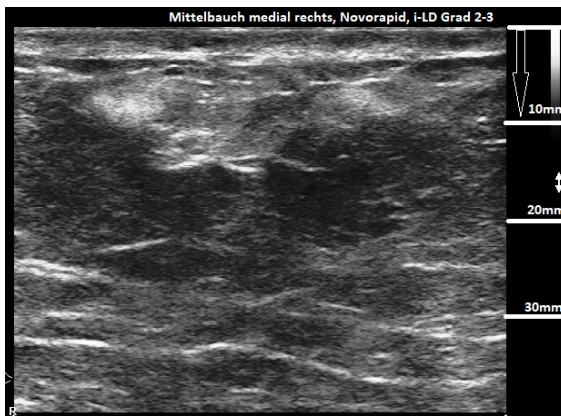


Abb. 48: i-LD Grad 2-3
im Mittelbauch medial rechts mit Insulin Novorapid®

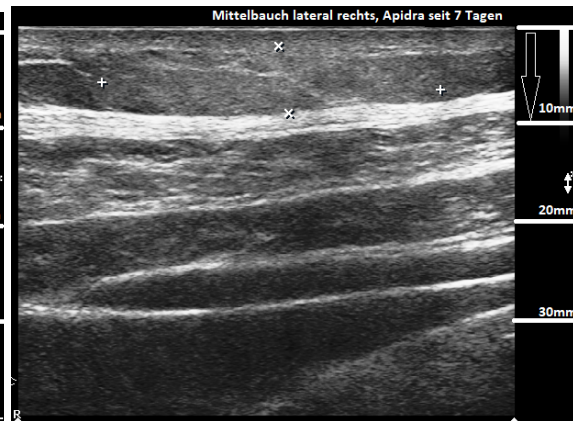


Abb. 49: i-LD Grad 3
im Mittelbauch lateral rechts mit Apidra® seit 7 Tagen

Anhang

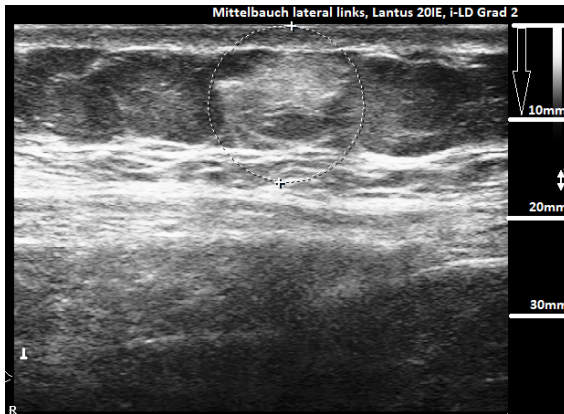


Abb. 50: i-LD Grad 2 Insulin Lantus®

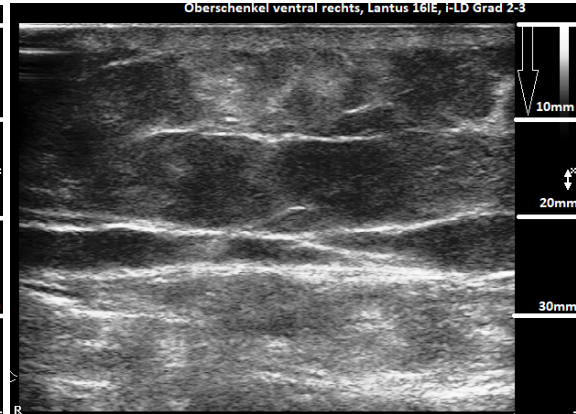


Abb. 51: i-LD Grad 2 Insulin Lantus®

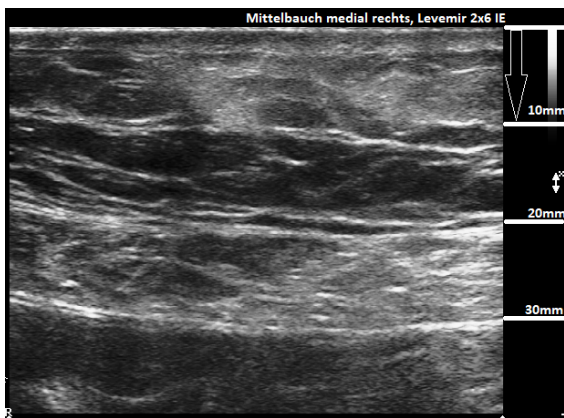


Abb. 52: i-LD Grad 3 Insulin Levemir®

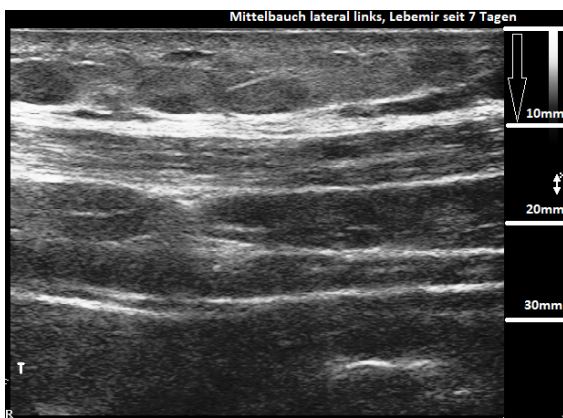


Abb. 53: i-LD Grad 3 Levemir® seit 7 Tagen

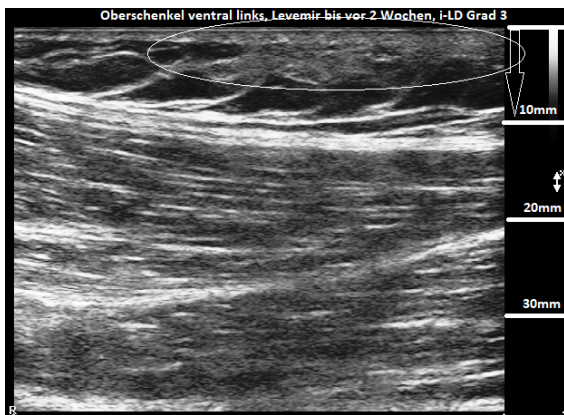


Abb. 54: i-LD Grad 3 Levemir® bis vor 14 Tagen

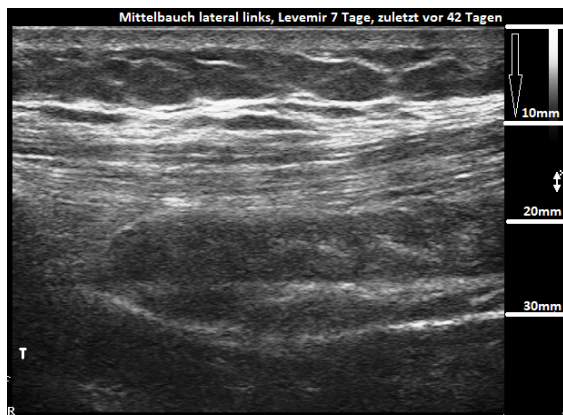


Abb. 55: i-LD Grad 3 Levemir® bis vor 42 Tagen

Anhang

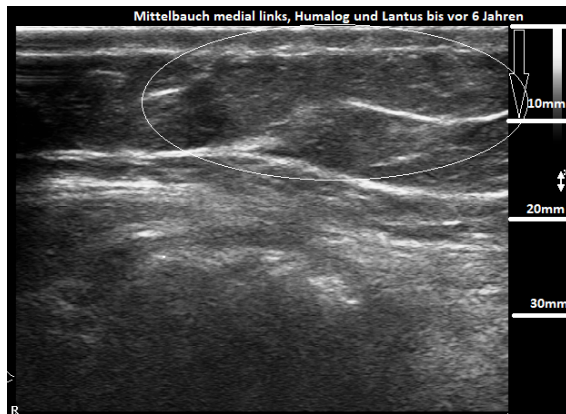


Abb. 56: i-LD Grad 2 Humalog® und Lantus® bis vor 5 Jahren

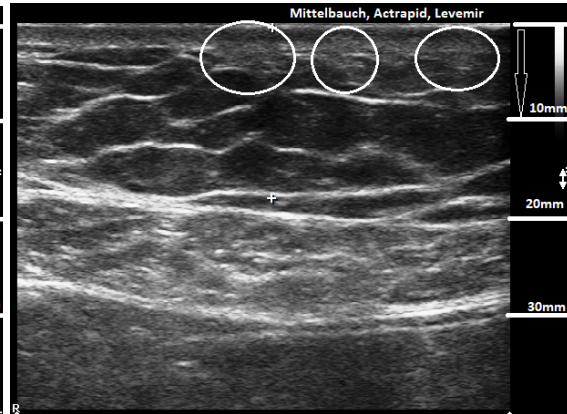


Abb. 57: i-LD Grad 2-3 im Mittelbauch mit Actrapid® und Levemir®

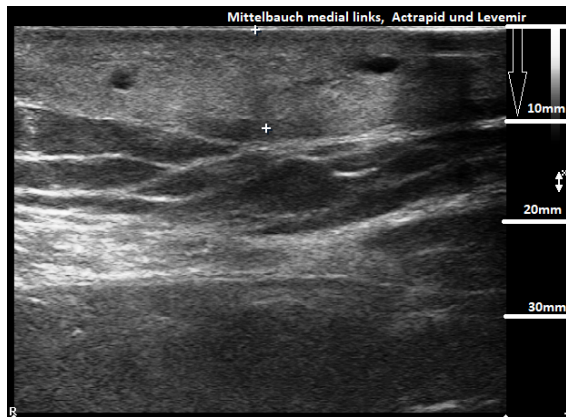


Abb. 58: i-LD Grad 3 im Mittelbauch mit Actrapid® und Levemir®

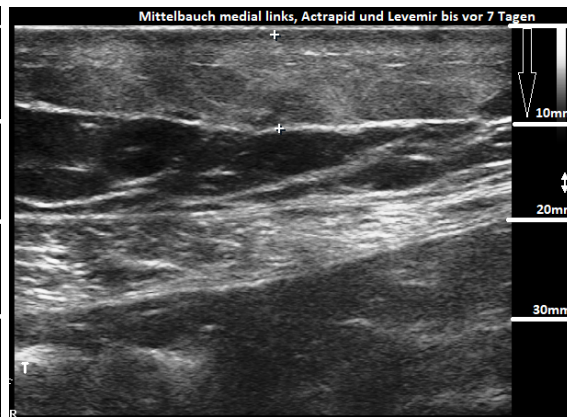


Abb. 59: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 7 Tagen

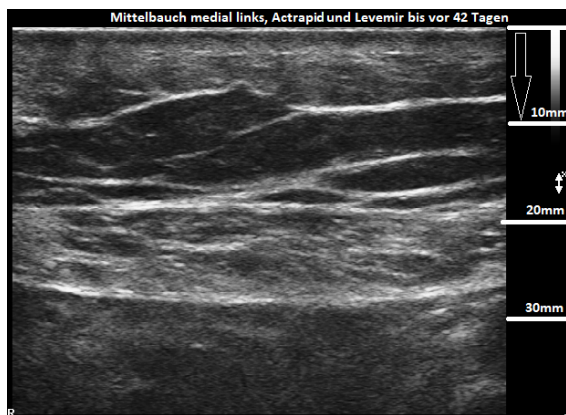


Abb. 60: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 42 Tagen

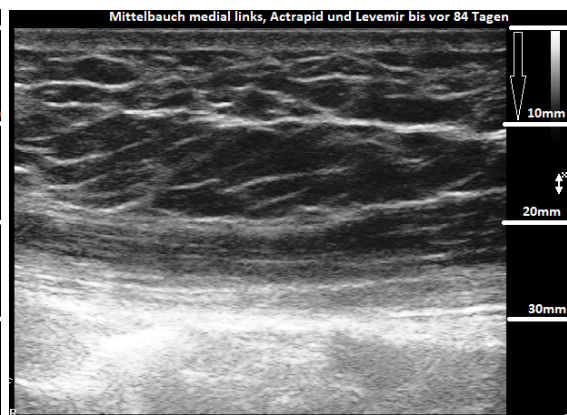


Abb. 61: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 84 Tagen

6.3. Patiententagebuch

Jeder Studienteilnehmer erhielt am Tag des Studieneinschluss ein Exemplar des Patiententagebuchs zur Dokumentation. Nach Studienabschluss wurden die Tagebücher ausgefüllt zurückgegeben. Das Tagebuch wurde im DIN A4-Format ausgedruckt und geheftet. Hier ist eine Beispielseite aufgeführt:

Tag 1

Insulingabe und Blutzuckerprotokoll

Heute hatten Sie einen ersten Studien-Termin in der Diabetesambulanz. Nun beginnt die Dokumentation im Rahmen der Studie. **Sie nutzen aktuell Ihre üblichen Spritzstellen.** Bitte tragen Sie ihre kapillär/blutig gemessenen Blutzuckerwerte zur entsprechenden Uhrzeit in das unten genannte Schema ein. Bitte tragen Sie ein, wie viel Insulin Sie wann gespritzt haben. Sie nutzen ein kontinuierliches Glucosemesssystem (FGM oder CGM).

Datum: _____

Uhrzeit	6			9			12			15			18			21			24			3		5
	Frühstück				Mittagessen				Nachmittag				Abendessen				Spätmahlzeit				Nacht			
Blut-Zucker																								
Sensor-zucker																								
Basal-Insulin																								
Kurz-zeit-Insulin																								
Kohlenhydrate/BE																								
Bemerkungen																								
Keton																								

6.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CGM-Profile aller Glukosewerte in Woche 1 und 2.....	17
Abb. 2: Prävalenz der i-LD in der Gesamtgruppe.....	23
Abb. 3: Differenzierung beider Studienarme nach i-LD-Status.....	24
Abb. 4: Spät-postprandiale Glukosewerte Arm mit vs. ohne i-LD der Gesamtgruppe.....	26
Abb. 5: CGM-Daten als Mittelwerte differenziert nach i-LD-Status der Gesamtkohorte....	27
Abb. 6: Tagesinsulindosis pro Kilogramm Körpergewicht nach i-LD-Status.....	38
Abb. 7: Sonomorphologie und Gradeinteilung der inneren Lipodystrophie.....	45
Abb. 8: Unauffällige Subkutis der lateralen Bauchwand.....	64
Abb. 9: Klassische äußere Lipodystrophie.....	64
Abb. 10: Sonographischer Untersuchungsgang Saggitalschnitt.....	64
Abb. 11: Sonographischer Untersuchungsgang Transversalschnitt.....	64
Abb. 12: Subkutis lateraler Mittelbauch.....	65
Abb. 13: Lateraler Mittelbauch, dünne Subkutis.....	65
Abb. 14: Bindegewebe medialer Mittelbauch.....	65
Abb. 15: Septierung medialer Mittelbauch.....	65
Abb. 16: Medialer Mittelbauch wenig Septen.....	66
Abb. 17: Medialer Mittelbauch BMI 18 mg/m ²	66
Abb. 18: Oberschenkel ventral:Transversalschnitt.....	66
Abb. 19: Oberschenkel ventral: Saggitalschnitt.....	66
Abb. 20: Bindegewebe Oberschenkel lateral.....	67
Abb. 21: Schichtdicke Oberschenkel lateral.....	67
Abb. 22: Paravertebrale Subkutis.....	67
Abb. 23: i-LD Grad 1 Mittelbauch.....	67
Abb. 24: i-LD Grad 1 Oberschenkel.....	68
Abb. 25: i-LD Grad 3.....	68
Abb. 26: i-LD Grad 1.....	68
Abb. 27: i-LD Grad 2.....	68
Abb. 28: i-LD Grad 3: Huminsulin® Normal.....	68
Abb. 29: i-LD Grad 3 Huminsulin® Normal.....	68
Abb. 30: i-LD Grad 3 Insuman Rapid®	69
Abb. 31: i-LD Grad 3 Berlinsulin®	69
Abb. 32: i-LD Grad 3 Actrapid®	69
Abb. 33: i-LD Grad 3 Actrapid®.....	69
Abb. 34: i-LD Grad 3 Actrapid®.....	69
Abb. 35: i-LD Grad 3 Actrapid®	69
Abb. 36: i-LD Grad 3 Berlinsulin Basal®	70
Abb. 37: i-LD Grad 3 Insulin Protaphane®	70
Abb. 38: i-LD Grad 3 Insulin Protaphane®	70

Anhang

Abb. 39: i-LD Grad 3 Insulin Lantus®	70
Abb. 40: i-LD Grad 2 , Lantus®	70
Abb. 41: i-LD Grad 3 Actrapid® 7 Tage.....	70
Abb. 42: i-LD Grad 1, Insulin Actrapid®,.....	71
Abb. 43: i-LD Grad 3 Insulin Actrapid®	71
Abb. 44: i-LD Grad 3, Actrapid®	71
Abb. 45: i-LD Grad 3 Novorapid®	71
Abb. 46: i-LD Grad 3 Novorapid®	72
Abb. 47: i-LD Grad 1.....	72
Abb. 48: i-LD Grad 2-3.....	72
Abb. 49: i-LD Grad 3.....	72
Abb. 50: i-LD Grad 2 Insulin Lantus®	73
Abb. 51: i-LD Grad 2 Insulin Lantus®	73
Abb. 52: i-LD Grad 3 Insulin Levemir®	73
Abb. 53: i-LD Grad 3 Levemir® seit 7 Tagen.....	73
Abb. 54: i-LD Grad 3 Levemir® bis vor 14 Tagen.....	73
Abb. 55: i-LD Grad 3 Levemir® bis vor 42 Tagen.....	73
Abb. 56: i-LD Grad 2 Humalog® und Lantus® bis vor 5 Jahren.....	74
Abb. 57: i-LD Grad 2-3 im Mittelbauch mit Actrapid® und Levemir®	74
Abb. 58: i-LD Grad 3 im Mittelbauch mit Actrapid® und Levemir®	74
Abb. 59: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 7 Tagen.....	74
Abb. 60: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 42 Tagen.....	74
Abb. 61: i-LD Grad 3 Actrapid® und Levemir® bis vor 84 Tagen.....	74

6.5. Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kohortenbeschreibung Teil 1.....	19
Tabelle 2: Kohortenbeschreibung Teil 2.....	19
Tabelle 3: Verwendete Insuline der Teilnehmer im Rahmen der Studie.....	21
Tabelle 4: Prävalenz der i-LD im Interventionsarm.....	21
Tabelle 5: Prävalenz der i-LD im Kontrollarm.....	22
Tabelle 6: Differenz der glykämischen Parameter.....	29
Tabelle 7: Differenz aus Woche 2 gegen Woche 1, KA vs. gesamter IA.....	30
Tabelle 8: Vergleich der glykämischen Parameter innerhalb des IA nach i-LD-Status.....	32
Tabelle 9: Vergleich der Differenzen KA gesamt vs. non i-LD aus dem IA.....	34
Tabelle 10: Vergleich der Differenzen KA gesamt vs. Teilnehmer mit i-LD aus dem IA.....	35
Tabelle 11: Absolute Mittelwerte aus Woche 1 des IA, i-LD vs. non i-LD.....	36
Tabelle 12: Differenzierte Auswertung der Zeit im Zielbereich von 70-180 mg/dl (TIR)....	40

Anhang

Tabelle 13: Schichtdicken der Subkutis in Abhängigkeit von Topographie i-LD-Status.....43

Tabelle 14: Subkutisdicke u. Abmessung der i-LD bezogen auf die verwendeten Insuline. 63

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Meißner für die Betreuung als Doktorvater während meiner Promotionszeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Martin als meinem Co-Betreuer.

Mein besonderer Dank geht an Frau Dr. Reinauer, die mich von der ersten Idee und dem ersten Vorbereitungstreffen an unterstützt und über die Jahre der Promotionszeit hinweg begleitet hat und immer mit einer schnellen Rückmeldung oder einer konstruktiven Kritik zur Stelle war.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich die letzten Jahre so sehr unterstützt hat.