

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. M. A. Nauck

**Charakterisierung der Blutzucker-Einstellungsqualität
unter intensivierter Insulintherapie
bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sonja Dorothea Claudia Gerken, geb. Vogtmeier

aus

Mülheim an der Ruhr

Göttingen 2021

Die vorliegende Dissertation wurde im Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Zeitraum von 2009 bis 2021 unter der Betreuung von Prof. Dr. med. M. A. Nauck angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent:	Prof. Dr. med. M. A. Nauck
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. D. Raddatz
Datum der mündlichen Prüfung:	08.02.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Charakterisierung der Blutzucker-Einstellungsqualität unter intensivierter Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Typen eines Diabetes mellitus.....	1
1.2 Ableitung von Forschungsfrage und Zielsetzung.....	2
2. Patienten und Methode	4
2.1 Studienteilnehmer.....	4
2.2 Praktische Durchführung.....	6
2.3 Angewandte statistische Verfahren.....	8
3. Empirische Ergebnisse	10
3.1 Klinische Charakteristika.....	10
3.2 Laborchemische Charakteristika.....	12
3.3 Unterschiede der verwendeten Insuline.....	14
3.3.1 Art der verwendeten Insuline.....	14
3.3.2 Anzahl der Injektionen der Insuline pro Tag.....	16
3.3.3 Dosierung der Insuline.....	17
3.4 Unterschiede der Blutzuckereinstellungsqualität.....	19
3.5 Unterschiede des Spritzverhaltens.....	25
3.6 Unterschiede der Hypoglykämien.....	27
3.7 Unterschiede in der Verwendung von Zusatz-Kohlenhydraten.....	29
3.8 Unterschiede des Vorhandenseins von Langzeitfolgen des Diabetes mellitus sowie sonstiger Begleiterkrankungen.....	31
3.9 Unterschiede der Begleitmedikation.....	32
4. Diskussion	34
4.1 Unterschiede in der Blutzuckereinstellungsqualität.....	34
4.1.1 Vergleich der HbA _{1c} -Werte.....	35
4.1.2 Der Variationskoeffizient als Maß für die Blutzuckereinstellungsqualität.....	35
4.1.3 Der Variationskoeffizient als Gegenstand der Literatur.....	36
4.1.4 Bedeutung des Variationskoeffizienten für die Zukunft.....	39
4.1.5 Limitierungen der Studie.....	40
4.1.6 Ausblick.....	40

4.2 Unterschiede der Patientencharakteristika.....	41
4.3 Unterschiede der verwendeten Insulinpräparate.....	41
4.4 Unterschiede in der typischen Insulindosierung.....	44
5. Zusammenfassung	46
6. Anhang.....	48
7. Literaturverzeichnis	53

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schema zur Protokollierung (Beispiel für einen Tag).....	6
Abb. 2: Verteilung des Body-Mass-Index bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie.	11
Abb. 3: Verteilung des HbA1c bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie..	12
Abb. 4: Verwendung von Normalinsulin vs. schnellwirksamen Insulinanaloga (A) und NPH-Insulin vs. langwirksamen Insulinanaloga (B) bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie.....	15
Abb. 5: Verteilung der injizierten Gesamtdosis Insulin (inklusive des zu Korrekturzwecken injizierten Insulins) pro kg KG über das gesamte Spektrum bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie..	18
Abb. 6: Anteil des prandialen Insulins an der Tages-Gesamt-Insulindosis bei je 28 Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie.	19
Abb. 7: Nüchternblutzucker über 14 Tage bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie.	20
Abb. 8: Über 14 Tage gemittelte Blutzuckerprofile (Messungen vor dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen sowie vor dem Zubettgehen) bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. .	21
Abb. 9: Verteilung der Variationskoeffizienten über das gesamte Spektrum bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie.	22
Abb. 10: Variationskoeffizient der Blutzuckerwerte zu den Zeiten des regelmäßigen Tagesprofils bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie	24

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Charakteristika der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	10
Tab. 2: Laborchemische Charakteristika der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	13
Tab. 3: Anzahl der Injektionen der verschiedenen Insuline bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	16
Tab. 4: Charakteristika der Dosierung des Insulins der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	17
Tab. 5: Charakteristika des Spritzverhaltens der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	26
Tab. 6: Charakteristika der Hypoglykämien der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	28
Tab. 7: Vergleichende Betrachtung der Aufnahme von Zusatzkohlenhydraten der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes	30
Tab. 8: Vergleichende Betrachtung des Vorhandenseins von Komplikationen des Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.....	32
Tab. 9: Begleitmedikation der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes	33

Abkürzungsverzeichnis

ACCORD	<i>The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
AP	Alkalische Phosphatase
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Angiotensin
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BZ	Blutzucker
DCCT	<i>The Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Alanin-Aminotransferase
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin
I.E.	Internationale Einheit
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
KE	Kohlenhydrat-Einheit
Korr.	Korrektur
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn
U	<i>Units</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

1. Einleitung

1.1 Typen eines Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus ist allgemein gekennzeichnet durch zu hohe Plasmaglukose-Konzentrationen (American Diabetes Association 2020). Die beiden bedeutsamsten Formen sind ein Typ-1-Diabetes (Autoimmunerkrankung, die zur Zerstörung insulinproduzierender β -Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas führt (Eisenbarth 1986)) und ein Typ-2-Diabetes, der in der Regel mit einer Insulinresistenz (abgeschwächte Insulinwirkung gegenüber Stoffwechsel-Gesunden (DeFronzo und Tripathy 2009; Gastaldelli et al. 2007)) einhergeht, die nicht durch Insulin-Hypersekretion kompensiert werden kann. Hinweise für unterschiedliche Diabetestypen sind schon lange bekannt (Himsworth 2013).

Beim Typ-1-Diabetes kommt es zur Ausbildung von gegen β -Zell-Antigene gerichteten Auto-Antikörpern (Ziegler et al. 2013; 2020), aber auch zu einer T-Zell-vermittelten zellulären Autoimmunität. Lymphozyten infiltrieren die Langerhans'schen Inseln und führen über Zytokine (z. B. Interleukin 1 β) zur Insulinitis (Gepts 1965; Gepts und Lecompte 1981) und zur Apoptose von β -Zellen (Burrack et al. 2017; Pozzilli et al. 1982). Die über Monate bis Jahre abnehmende β -Zell-Masse (Eisenbarth 1986) führt, zunächst in Phasen erhöhten Insulinbedarfs, später dauerhaft, zu einem Anstieg der Plasmaglukose-Konzentration, bei Fortschreiten auch zur ungebremsten Lipolyse, Hyperlipazidämie und Ketogenese in der Leber (Miles und Gerich 1983; Miles et al. 1980). Im Extremfall entsteht eine Ketoazidose mit Exsikkose (osmotische Diurese durch Hyperglykämie) und metabolischer Azidose (respiratorische Kompensation, „Kussmaul'sche Atmung“) (Miles und Gerich 1983; Miles et al. 1980). Diesem „absoluten“ Insulinmangel des Typ-1-Diabetes (Becht et al. 2016) wird mit einer möglichst „kompletten“ Insulinsubstitution im Sinne einer intensivierten Insulintherapie (Basalinsulin zur Deckung des Grundbedarfs, mahlzeitenassoziierte Boli zur Deckung des prandialen Insulinbedarfs) begegnet (DCCT 1993).

Typ-2-Diabetes entsteht in erster Linie bei insulinresistenten, in der Regel adipösen Menschen (DeFronzo und Tripathy 2009; Gastaldelli et al. 2007; DeFronzo et al. 1982; Miyazaki und DeFronzo 2009). Übergewichtige Menschen mit normaler Glukosetoleranz zeichnen sich durch eine kompensatorische Insulin-

Hypersekretion aus (Polonsky et al. 1988a; 1988b). Die Insulinwirkung ist etwa um den Faktor 2-3 durchschnittlich beeinträchtigt (DeFronzo und Tripathy 2009; Gastaldelli et al. 2007; DeFronzo et al. 1982) und die Insulinkonzentrationen und -sekretionsraten sind etwa um den Faktor 2-3 erhöht (Polonsky et al. 1988a; 1988b). Bei Menschen, deren Pankreas eine kompensatorische Insulin-Hypersekretion nicht zulässt, kommt es zu einer eingeschränkten oder auch diabetischen Glukosetoleranz (Polonsky et al. 1988c). Die Langerhans'schen Inseln bei Patienten mit Typ-2-Diabetes weisen eine verminderte (um ca. 50-60 %) β -Zell-Masse auf und sind durch Amyloid-Ablagerungen gekennzeichnet (Butler et al. 2003; Rahier et al. 2008; Sempoux et al. 2001). In den allermeisten Fällen reicht die endogene Insulinsekretion aber aus, die Lipolyse zu hemmen und eine Ketoazidose zu verhindern. Mindestens vorübergehend helfen ein gesunder Lebensstil und orale blutzuckersenkende Medikamente. Die Störung des Stoffwechsels neigt aber zum kontinuierlichen Fortschreiten (Turner et al. 1999), so dass, in der Regel nach mehreren Jahren Krankheitsdauer, injizierbare Diabetes-Medikamente, u. a. eine Insulintherapie notwendig werden. Bei Typ-2-Diabetes hilft oft auch eine einmalige Injektion eines Basalinsulins mit 24 h Wirkdauer (Riddle 1985); allerdings wird im weiteren Verlauf oft eine intensiviertere Therapie notwendig (Amputia-Blasco et al. 2011; Jackson und Grubbs 2014), die viele Charakteristika mit der intensivierten konventionellen Insulintherapie, wie sie bei Typ-1-Diabetes angewandt wird, teilt.

1.2 Ableitung von Forschungsfrage und Zielsetzung

Die vorliegende Studie hat zum Ziel, Unterschiede in der Art der Durchführung, die Charakteristika der mit intensivierter konventioneller Insulintherapie behandelten Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und die Blutzuckereinstellungsqualität bei intensivierter konventioneller Insulintherapie darzustellen.

Unterschiede sind zu erwarten aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie der beiden Diabetes-Typen und wegen unterschiedlicher individueller Bedürfnisse des jeweiligen Patienten, die z. B. zu unterschiedlichen Altersgruppen gehören. Erwartet wird ebenfalls, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes aufgrund ihrer Insulinresistenz höhere Insulindosierungen benötigen und Patienten mit Typ-1-Diabetes

häufiger Hypoglykämien erleiden. Auch stellt sich die Frage, ob Unterschiede beobachtet werden können hinsichtlich der Dosis-Verhältnisse zwischen Basalinsulin und prandialen Insulindosen. Ein wesentlicher Endpunkt der vorliegenden Studie ist der Variationskoeffizient des Nüchternblutzuckers über 14 Tage bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes unter intensivierter Insulintherapie. Es werden erratischere Blutzuckerschwankungen bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes erwartet. Hierzu gibt es bislang keine systematische Untersuchung.

2. Patienten und Methode

Das vorliegende Projekt wurde durch die Ethikkommission unter dem vorläufigen Titel „Unterschiede in der Durchführung einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes“ auf rechtliche oder ethische Bedenken geprüft und mit dem Bescheid vom 11.09.2009 genehmigt. Im Folgenden werden das teilnehmende Studienkollektiv sowie die angewandte Methodik dargestellt.

2.1 Studienteilnehmer

Im Zeitraum von August bis Oktober 2009 wurden 60 Patienten für die klinisch prospektive Studie rekrutiert. Die Teilnehmer haben sich freiwillig für die Studienteilnahme bereit erklärt und mussten die Einschlusskriterien erfüllen. Lag ein Ausschlusskriterium vor, war die Teilnahme nicht möglich. Die 60 Studienteilnehmer setzten sich zusammen aus 30 Patienten mit Typ-1-Diabetes sowie 30 Patienten mit Typ-2-Diabetes unter intensivierter konventioneller Insulintherapie. Die Studienteilnehmer befanden sich in diesem Zeitraum in stationärer Behandlung im Diabeteszentrum Bad Lauterberg, Fachklinik für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Diabetes. Es handelte sich um Patienten, die mindestens seit 2 Jahren an Typ-1- oder Typ-2-Diabetes erkrankt waren und stationär in der Klinik behandelt wurden. Die jeweiligen Aufenthalte waren meist zur Optimierung der Therapie veranlasst worden. Nach erfolgreicher Dosistitration wurden die Patienten nach Hause entlassen und erklärten sich bereit, in den anschließenden zwei Wochen eine detaillierte Dokumentation über die Durchführung und Ergebnisse ihrer Therapie durchzuführen. Als Grundlage für die Berechnung der Ergebnisse der Studie konnten je 28 Datensätze von Patienten mit Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes verwendet werden. Bei vier Patienten kam es aufgrund von ausbleibender Dokumentation oder Verlust der Dokumentation auf dem Postweg zum Ausschluss aus der Auswertung.

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war zum einen, dass die Patienten eine intensiviert konventionelle Insulintherapie durchführten und zum anderen, dass der Teilnehmer bereits vor 2 Jahren die Diagnose Diabetes erhalten hatte. Dies war im Besonderen für das Studienkollektiv mit Diabetes Typ 1 relevant, da

auch bei diesen Patienten zu Beginn der Erkrankung sehr stabile Blutzuckereinstellungen gelingen, die nicht repräsentativ für einen fortgeschrittenen Typ-1-Diabetes sind. Die Diagnose musste nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft gestellt worden sein. Das Alter musste zwischen 18 und 75 Jahren liegen.

Zum Ausschluss eines potentiellen Teilnehmers kam es neben dem Vorliegen einer anderen Diabetesform als dem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes zusätzlich bei einer Tumorerkrankung, einer koronaren Herzerkrankung mit Hinweisen auf Ischämien, einem unzureichend behandelten oder unbehandelten arteriellen Hypertonus mit Werten über 160/95 mmHg, Erkrankungen, die eine Behandlung mit Glukokortikoiden notwendig machen würden, einer bestehenden Infektion mit Fieber höher als 37,5 °C, Anämien mit einem Hämoglobinwert kleiner 11,5 g/dl, Leberfunktionseinschränkungen, die mit einer Erhöhung der Laborwerte um das Doppelte der Obergrenze des Normbereichs der alkalischen Phosphatase oder der Glutamat-Pyruvat-Transaminase einhergehen, Nierenfunktionseinschränkungen mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate kleiner 60 ml/min, Alkohol- oder Drogenmissbrauch sowie der Unfähigkeit oder Unwilligkeit, den Anordnungen des Protokolls zu entsprechen. Diese Kriterien wurden gewählt, um voraussichtlichen Verfälschungen der Ergebnisse vorzubeugen und den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten durch die Teilnahme nicht mit Risiken zu belasten.

Zur Erlangung der Patientendaten wurden die im Diabeteszentrum Bad Lauterberg vorhandenen Patientenakten sowie die Ergebnisse der Blutentnahme und Untersuchung bei Aufnahme zum aktuellen stationären Aufenthalt zu Grunde gelegt. Die oben genannten Kriterien sowie Vitalparameter, Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, mögliche Komplikationen des Diabetes mellitus (Retinopathie, Kardiomyopathie, diabetische Nephropatie, Neuropathie, Steatosis hepatis, das diabetische Fußsyndrom oder Lipidstoffwechselstörung), Nebendiagnosen, die aktuelle Medikation sowie grundlegende Laborparameter wurden in Form eines Erfassungsbogens festgehalten. An Hand dieser „Case Report Form“ (s. Anhang) konnten die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden und sie ermöglichten die strukturierte Erfassung der Probandendaten.

2.2 Praktische Durchführung

Erfüllte ein Patient die zuvor genannten Kriterien und willigte darüber hinaus freiwillig in die Teilnahme an der Studie ein, bekam er folgendes Schema zur Protokollierung ausgehändigt (vgl. Abb. 1), in das er ausführlich die diabetesbezogenen Maßnahmen über die nächsten 14 Tage dokumentieren sollte. So wurden die Daten zur Auswertung vergleichbar aufgezeichnet.

		Früh	Mittag	Abend	Spät
Montag	Uhrzeit	<i>7:30</i>	<i>12:00</i>	<i>18:00</i>	<i>22:00</i>
<input type="checkbox"/> Werktag	BZ	<i>120</i>	<i>99</i>	<i>189</i>	<i>102</i>
<input type="checkbox"/> Urlaub	KE (10-12 g)	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	
Datum: <i>30.09.2009</i>	Bolus/Korr. <i>Insulin Lispro</i>	<i>12</i>	<i>4</i>	<i>5 + 2</i>	
	Basis <i>Insulin detemir</i>		<i>10</i>		<i>19</i>
Bemerkungen (z. B. Sport/ Azeton)		<i>1,5 l Fahrradfahren am Vormittag</i>			

KE: Kohlenhydrat-Einheit = 10-12 g Kohlenhydrate, BZ: Blutzucker, Bolus: Mahlzeiten-Insulin (Normalinsulin oder schnellwirksames Insulinanalogon), Basis: Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin oder langwirksames Insulinanalogon) Korr.: Korrektur-Insulin, das heißt zusätzlich zur Blutzuckersenkung gespritztes Insulin, Bemerkungen: Besondere Vorkommnisse wie zum Beispiel Sport, Hypoglykämien und weitere. Hier das Beispiel eines Patienten mit Diabetes Typ 1.

Abb. 1: Schema zur Protokollierung (Beispiel für einen Tag)

Wie dem Schema zu entnehmen ist, waren die Patienten angehalten, mindestens vier Mal täglich den Blutzucker zu überprüfen. Dies sollte zum einen vor jeder anstehenden Mahlzeit (Frühstück, Mittagessen und Abendbrot), zum anderen vor dem Zubettgehen geschehen. Der entsprechende Wert war in der den Patienten vertrauten Einheit (mg/dl oder mmol/l) zu notieren. Nahmen die Patienten zusätzliche Messungen vor, so sollten sie diese ebenfalls mit Uhrzeit, Angabe des Grundes und Wert vermerken. Gründe dafür konnten zum Beispiel Unwohlsein, das Antre-

ten einer längeren Autofahrt, eine geplante sportliche Aktivität, ein Verdacht auf Hypoglykämie und vieles mehr sein.

Weiterhin sollte aufgezeichnet werden, wie vielen Kohlenhydrateinheiten die Mahlzeit entsprach und wie viele Einheiten welchen Insulins zu welchem Zeitpunkt gespritzt wurden. Wurden Kohlenhydrateinheiten über die regelmäßigen Mahlzeiten hinaus zu sich genommen, sollte dies ebenfalls mit Angabe der Menge der entsprechenden Kohlenhydrateinheiten notiert werden. Darüber hinaus war es in solchen Fällen wichtig zu erfahren, ob die Mahlzeit als Zwischenmahlzeit im Rahmen des Therapieregimes, als Zusatz-KE (Kohlenhydrat-Einheit), z. B. bei wahrgenommener Unterzuckerung, als so genannte Sport-KE als Schutz vor Unterzuckerung während sportlicher Aktivitäten oder als reiner Genuss, wie zum Beispiel als Stück Kuchen zum Kaffee zu sich genommen wurde. Forderte die Aufnahme dieser Kohlenhydrate eine erneute Insulingabe, sollte dies in der gleichen Spalte in der entsprechenden Zeile notiert werden.

In die Zeile „Bolus/Korrektur“ sollte notiert werden, wie viele Insulineinheiten des kurzwirksamen Insulins, sei es ein Normalinsulin oder ein kurzwirksames Insulinanalogon, zur Mahlzeit gespritzt wurden. Ergab sich aufgrund des gemessenen Blutzuckers die Situation, dass Korrekturinsulin gespritzt werden musste, so war dies zum Beispiel mit „+ 2“ zu notieren. Anderes herum, war der Blutzucker zu niedrig und die Insulinmenge wurde zur Korrektur reduziert, war dies zum Beispiel durch „- 1“ zu vermerken. Die Patienten erhielten beim Verlassen der Klinik einen individuell angepassten Insulinplan, der ihnen sehr detailliert aufzeigte, wie sie ihre intensivierete Insulintherapie umsetzen sollten. Neben den Angaben, welches Insulin zu welcher Zeit in welcher Menge bei wie vielen Kohlenhydraten pro Mahlzeit wohin zu spritzen ist, enthält jeder Plan auch ein Korrekturschema, das wiederum veranschaulicht, wie viele Insulineinheiten zusätzlich bei welchem Blutzuckerwert zu spritzen sind oder um welchen Wert die Dosis reduziert werden müsste, wenn der Blutzucker niedriger als der gewünschte Ziel-Blutzucker liegt.

In die Zeile „Basis“ war einzutragen, wie viele Einheiten des Verzögerungsinsulins, welches der Patient nutzt, wann injiziert wurden. Dabei handelte es sich entweder um ein NPH-Insulin oder um ein langwirksames Insulinanalogon wie Insulin *detemir* oder Insulin *glargin*.

Der freie Raum konnte genutzt werden um Anmerkungen zu machen, so dass die Handlungen des Patienten für den Außenstehenden besser zu verstehen waren.

Neben dieser tagebuchartigen Dokumentation gab es einen separaten Bogen zur Erfassung von Hypoglykämien. Hier sollten die Patienten Datum, Uhrzeit, den Blutzuckerwert sowie die wahrzunehmenden Symptome notieren und zusätzlich den Schweregrad der Hypoglykämie, die Therapie und die vermutete Ursache angeben. Beim Schweregrad war zu unterscheiden, ob medizinische Hilfe notwendig wurde, Hilfe durch Angehörige/Nachbarn oder Ähnliches erforderlich war oder eine Selbsttherapie ausreichte. Als Angabe zur Therapie konnten die Patienten zwischen den Kategorien Kohlenhydrate zuführen, Glukagon injizieren oder Glukose injizieren/infundieren auswählen. Auf dem Bogen waren als vermutete Ursachen folgende Möglichkeiten vorgegeben: Weniger als geplant gegessen, zu viel Insulin injiziert, körperliche Aktivität nicht angemessen berücksichtigt, Genuss alkoholischer Getränke, unklar oder Sonstiges, wo ergänzende Angaben gemacht werden konnten.

Die Studienteilnehmer nutzten zur Messung der Blutzuckerwerte ihre eigenen Messgeräte. Fiel während des stationären Aufenthaltes eine relevante Diskrepanz zwischen den Selbstmessungen und den Labormessungen des Diabeteszentrum Bad Lauterberg auf, wurden die Messungen für einen gewissen Zeitraum verglichen. Gab es Abweichungen über einen bestimmten Prozentsatz hinaus, so bekam der Patient ein neues Gerät.

2.3 Angewandte statistische Verfahren

Um die durch die Aufzeichnungen der Patienten ermittelten Daten zu strukturieren und auszuwerten, wurden sie in Form einer Excel-Tabelle erfasst. Es erfolgte die Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler, Mediane sowie der Minima und Maxima. Des Weiteren wurden für ausgewählte Daten die Proportionen in Prozentzahlen berechnet. Die ermittelten Ergebnisse wurden in der Arbeit als Mittelwert plus/minus Standardabweichung oder Standardfehler und an mancher Stelle als Prozentzahlen dargestellt.

Die statistische Analyse erfolgte entweder mittels einfacher ANOVA (*analysis of variance*) bei kontinuierlichen Parametern mit Hilfe des Programms Statistica, Version 5.0 oder als Mehrfeldertafelanalyse (Fisher's exakter Test bei Vierfeldertafeln, χ^2 -Test bei Mehrfeldertafeln) bei kategorischen Parametern mit Hilfe des Programms GraphPAD PRISM, Version 5.2. Die Häufigkeitsverteilungen in verschiedene Kategorien für unterschiedliche Charakteristika, dargestellt als Histogramm, wurden ebenfalls mittels dieses Programms erstellt. Außerdem wurde die Varianzanalyse für Messwiederholung angewandt. P-Werte $< 0,05$ zeigten eine Signifikanz an.

3. Empirische Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika

Es wurden 28 Patienten mit Typ-1-Diabetes und 28 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die jeweils mittels der intensivierten konventionellen Insulintherapie behandelt wurden, in Bezug auf Durchführung, Charakteristika und Blutzuckereinstellungsqualität verglichen. An der Studie nahmen Patienten beiderlei Geschlechts in nahezu ausgeglichener Verteilung teil (vgl. Tab. 1). Die Geschlechtsverteilungen bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes (m/w, 16/12) im Vergleich zu denen mit Typ-2-Diabetes (m/w, 17/11) waren ebenfalls nahezu identisch ($p = 1,00$), so dass sich die beiden Gruppen gut vergleichen ließen.

Tab. 1: Klinische Charakteristika der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht	[männlich/weiblich]	16/12	17/11	1,00
Alter	[Jahre]	50 ± 11	59 ± 9	0,0007
Länge	[cm]	174 ± 9	172 ± 10	0,46
Gewicht	[kg]	81 ± 15	106 ± 15	< 0,0001
Body-Mass-Index	[kg/m ²]	26,5 ± 3,7	35,8 ± 4,7	< 0,0001
Diabetesdauer	[Jahre]	20 ± 10	14 ± 6	0,17
HbA _{1c}	[%]	7,8 ± 1,0	8,8 ± 1,2	0,0016

Mittelwerte ± SD. Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

Die Patienten mit Typ-2-Diabetes waren im Schnitt neun Jahre älter als die mit Typ-1-Diabetes (59 ± 9 Jahre vs. 50 ± 11 Jahre) und hatten einen signifikant höheren Body-Mass-Index (35,8 ± 4,7 kg/m² vs. 26,5 ± 3,7 kg/m², $p < 0,0001$). Das folgende Histogramm veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Index in den beiden untersuchten Patientengruppen. So ist zu erkennen, dass insgesamt nur zwei Patienten der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht den

Grenzwert der Adipositas (BMI > 30 kg/m²) überschritten und vier Patienten in die Gruppe der Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²) einzuordnen waren. Das Gros der Patienten mit Typ-1-Diabetes war mit einem Mittelwert von 26,5 kg/m² in die Kategorie Präadipositas (BMI 25 - 30 kg/m²) einzuordnen (WHO 2000).

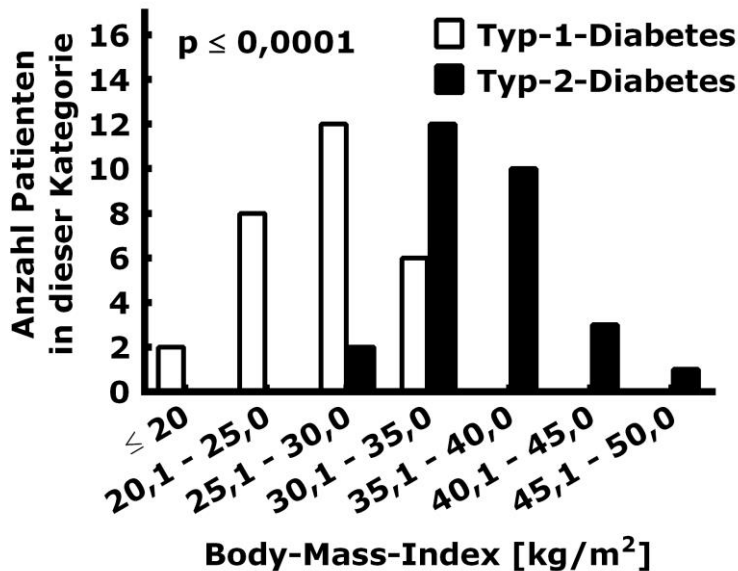


Abb. 2: Verteilung des Body-Mass-Index bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Statistische Analyse: χ^2 -Test. P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

Diese Daten korrelieren mit den Charakteristika der Grundgesamtheit, da das Manifestationsalter des Diabetes Typ 2 meist im höheren Lebensalter liegt und oft im Rahmen des metabolischen Syndroms diagnostiziert wird, was neben den Diagnosen des arteriellen Hypertonus, der Dyslipidämie und der Insulinresistenz auch die Adipositas beinhaltet.

Die Diabetesdauer lag mit durchschnittlich 20 ± 10 Jahren bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes und 14 ± 6 Jahren bei denjenigen mit Typ-2-Diabetes deutlich über der durch das Studienprotokoll geforderten Mindestdauer von zwei Jahren und könnte somit positive Auswirkungen auf die Validität haben.

Der HbA_{1c}, der zu Beginn des Aufenthaltes in der Fachklinik für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Diabetes gemessen wurde, lag im Durchschnitt bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes um 1 % höher ($7,8 \pm 1,0$ % vs. $8,8 \pm 1,2$ %), was einen

signifikanten ($p = 0,0016$) Unterschied darstellt. Die Häufigkeitsverteilung innerhalb der zwei Patientengruppen wird durch das folgende Histogramm veranschaulicht. Bei den sechs Patienten, die Werte über 10 % aufwiesen, handelte sich um Werte von 10,2 bis 10,8 % und diese waren zum Großteil nur bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes zu beobachten.

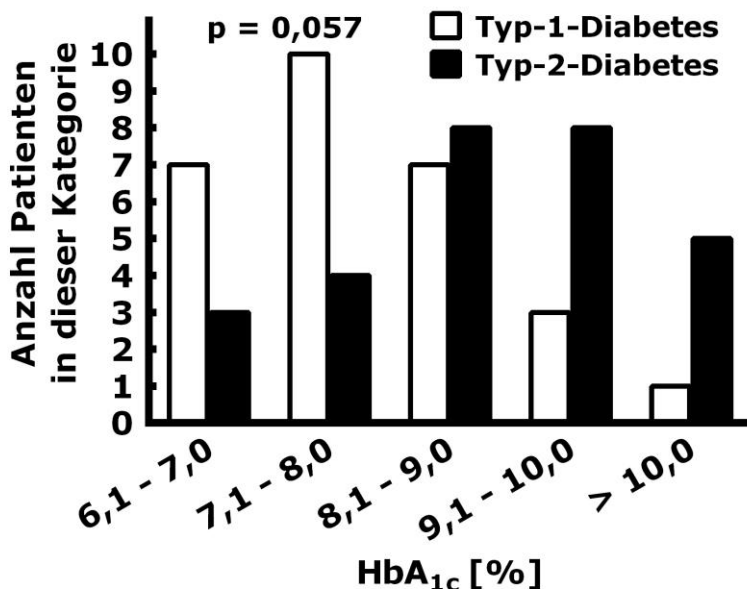


Abb. 3: Verteilung des HbA_{1c} bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Statistische Analyse: χ^2 -Test. P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

3.2 Laborchemische Charakteristika

Neben den klinischen Charakteristika der Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes wurden auch laborchemische Charakteristika erfasst. Die folgende Tabelle soll einen Überblick geben (vgl. Tab. 2). Auffällig sind höhere Leberwerte (GPT 49 ± 20 [U/l], GOT 32 ± 15 [U/l] und γ – GT 62 ± 56 [U/l]) in der Gruppe der Patienten mit Typ-2-Diabetes, was für eine Leberschädigung im Sinne einer Steatosis hepatis sprechen könnte. Es ergaben sich bei Betrachtung der Triglycerid- und Cholesterinwerte Hinweise auf eine Dyslipoproteinämie, doch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den zwei Patientengruppen. Die restlichen Parameter zeigten keine nennenswerten Auffälligkeiten der Werte.

Tab. 2: Laborchemische Charakteristika der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Triglyceride	[mg/dl]	119 ± 89	169 ± 84	0,036
Gesamt-Cholesterin	[mg/dl]	194 ± 40	187 ± 34	0,48
LDL-Cholesterin	[mg/dl]	114 ± 37	113 ± 29	0,88
HDL-Cholesterin	[mg/dl]	56 ± 14	43 ± 9	< 0,0001
GPT	[U/l]	24 ± 6	49 ± 20	< 0,0001
GOT	[U/l]	18 ± 5	32 ± 15	< 0,0001
AP	[U/l]	82 ± 24	84 ± 28	0,84
γ-GT	[U/l]	30 ± 25	62 ± 56	0,0081
Kreatinin	[mg/dl]	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,93
Natrium	[mmol/l]	139 ± 2	139 ± 2	0,16
Kalium	[mmol/l]	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,3	0,75
Hämoglobin	[g/dl]	13,9 ± 2,1	14,4 ± 1,1	0,31
Hämatokrit	[l/l]	40,6 ± 3,4	41,6 ± 3,0	0,26
Erythrozyten	[/pl]	4,6 ± 0,4	4,7 ± 0,3	0,16
Leukozyten	[/nl]	6,6 ± 2,0	7,3 ± 1,3	0,13
Thrombozyten	[x 1000/μl]	271 ± 63	248 ± 48	0,14

Mittelwerte ± SD; Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

3.3 Unterschiede der verwendeten Insuline

3.3.1 Art der verwendeten Insuline

Die folgende Abbildung (vgl. Abb. 4) stellt die Verteilung der eingesetzten Verzögerungsinsuline und kurzwirksamen Insuline im Rahmen der intensivierten Insulintherapie bei den je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes im Vergleich dar.

Es zeigte sich, dass mehr als die Hälfte (57 %) der Patienten des Studienkollektivs mit Typ-1-Diabetes Insulin *detemir* nutzen, das ein- bis zweimal pro Tag injiziert werden muss. Hatte ein Patient mit Typ-1-Diabetes Insulin *glargin* (36 %) in der Therapie, so spritzte er dieses auf Grund einer Wirkdauer von 24 Stunden meist nur einmal zur Nacht. Weniger bei der intensivierten Insulintherapie der Patienten mit Typ-1-Diabetes zu finden (7 %) war das NPH-Insulin, da dabei bis zu vier Injektionen pro Tag notwendig sind. Die Patienten der Studie mit Typ-2-Diabetes hingegen verwendeten hauptsächlich NPH-Insulin (50 %) und das Insulin *glargin* kam nur in 18% der Fälle zur Anwendung. Insgesamt nutzen die Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant häufiger langwirksame Insulinanaloga ($p < 0,0018$).

Bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes war das Verhältnis zwischen verwendetem Normalinsulin (54 %) und Insulinanaloga (46 %) nahezu ausgeglichen, wohingegen die Patienten der Studie mit Typ-1-Diabetes zu 86 % Insulinanaloga verwendeten. Es lässt sich also festhalten, dass auch im Hinblick auf die prandialen Insuline die Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant häufiger kurzwirksame Insulinanaloga verwendeten ($p < 0,0041$) als die Patienten mit Typ-2-Diabetes.

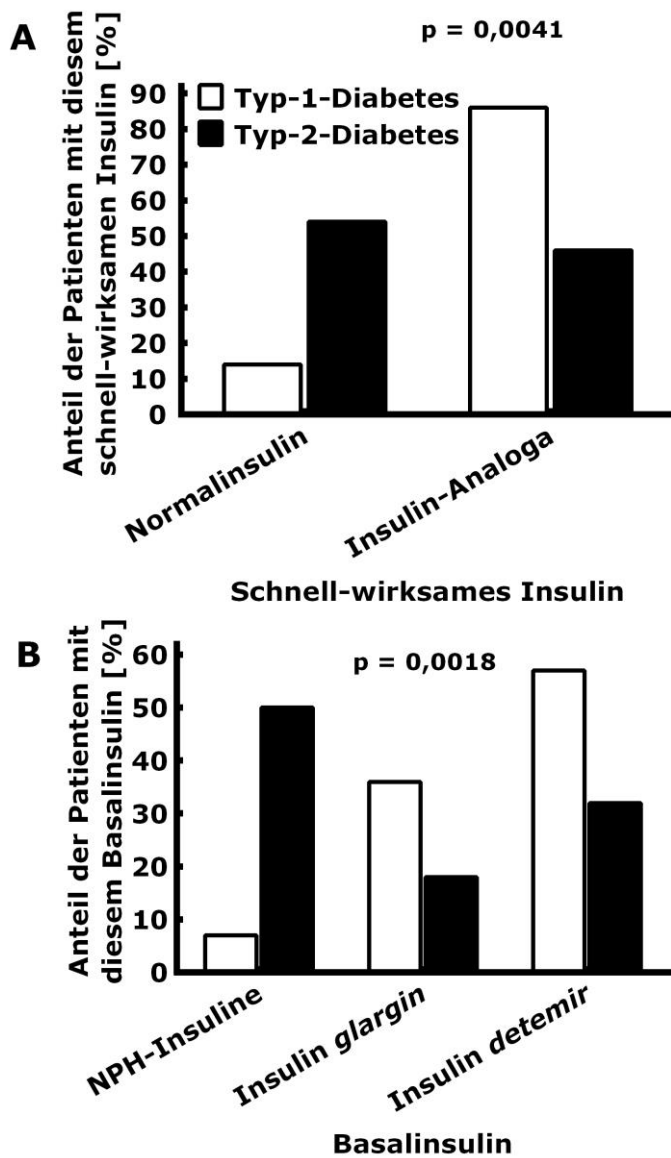


Abb. 4: Verwendung von Normalinsulin vs. schnellwirksamen Insulinanaloga (A) und NPH-Insulin vs. langwirksamen Insulinanaloga (B) bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Statistische Analyse: χ^2 -Test. P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

3.3.2 Anzahl der Injektionen der Insuline pro Tag

Passend zur Verteilung der verwendeten Insuline stellte sich die Anzahl der Injektionen pro Tag dar (vgl. Tab. 3). Studienteilnehmer mit Typ-1-Diabetes spritzten im Durchschnitt ihr Verzögerungsinsulin zweimal pro Tag, wohingegen die Patienten mit Typ-2-Diabetes es nur einmalig spritzten ($p = 0,0002$). Die kurzwirksamen Insuline wurden in beiden Gruppen gleich häufig injiziert, da sie zu den Mahlzeiten appliziert wurden. Signifikant häufiger ($p = 0,043$) führten Patienten mit Typ-1-Diabetes, neben denen im Rahmen der intensivierten konventionellen Insulintherapie vorgesehenen, Injektionen allein zu Korrekturzwecken durch, was bereits ein Hinweis auf stärkere Schwankungen im Tagesprofil sein könnte. Wenn zur Korrektur Insulin gespritzt wurde, dem eine Blutzuckermessung vorausgegangen sein muss, erschließt sich, dass die Patienten mit Typ-1-Diabetes auch signifikant ($p = 0,0029$) häufiger eine Blutzuckermessung über die regelmäßig vereinbarten Messungen hinaus vorgenommen haben. Insgesamt betrachtet lag die Anzahl der Insulininjektionen pro Tag bei Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant höher ($p < 0,0001$).

Tab. 3: Anzahl der Injektionen der verschiedenen Insuline bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2- Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Anzahl der Injektionen/Tag:				
Verzögerungsinsulin	[n/d]	1,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,0002
Schnellwirksames Insulin	[n/d]	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,0	0,19
Nur zu Korrekturzwecken	[n/d]	0,3 ± 0,1	0,05 ± 0,02	0,043
Gesamtinjektionen	[n/d]	5,3 ± 0,2	4,0 ± 0,1	< 0,0001
Blutzuckermessung in besonderen Situationen ^a /Tag	[n/d]	1,3 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,0029

Mittelwerte ± SEM. Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

^a über die vereinbarten regelmäßigen Messungen vor dem Frühstück, Mittagessen, Abendessen und vor dem Einschlafen hinaus

3.3.3 Dosierung der Insuline

Die folgende Tabelle (vgl. Tab. 4) dokumentiert die Dosierung des Insulins pro Kilogramm Körpergewicht der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Es ist zu erkennen, dass die Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes insgesamt höhere Insulinmengen benötigte. Dies zeigte sich sowohl in den Daten des Gesamtinsulins ohne Miteinbezug des zu Korrekturzwecken gespritzten Insulins ($0,59 \pm 0,05$ vs. $0,98 \pm 0,09$, $p = 0,0012$), als auch mit einbezogenem Korrekturinsulin ($0,64 \pm 0,05$ vs. $1,01 \pm 0,09$, $p = 0,0004$) signifikant.

Tab. 4: Charakteristika der Dosierung des Insulins der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1- Diabetes	Typ-2- Diabetes	Signifikanz (p- Wert)
Dosierung des Insulins				
Basalinsulin/Tag ^a	[I.E./kg KG*/d]	$0,32 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,04$	0,10
Kurzwirksame Insulin- dosis/Tag ^b	[I.E./kg KG*/d]	$0,33 \pm 0,03$	$0,61 \pm 0,06$	< 0,0001
Kurzwirksame Insulin- dosis/Tag ^c	[I.E./kg KG*/d]	$0,27 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,06$	< 0,0001
Gesamtdosis/Tag ^d	[I.E./kg KG*/d]	$0,64 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,09$	0,0004
Gesamtdosis/Tag ^e	[I.E./kg KG*/d]	$0,59 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,09$	0,0012

Mittelwerte \pm SEM. * Kilogramm Körpergewicht Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

^a unter Berücksichtigung der dokumentierten Änderung in der Basalinsulindosierung während der 14-tägigen Erfassungsperiode

^b einschließlich Korrekturinsulin

^c ohne Korrekturinsulin

^d ermittelt aus dem Basalinsulin/ Tag und dem kurzwirksamen Insulin/ Tag einschließlich Korrekturinsulin

^e ermittelt aus dem Basalinsulin/ Tag und dem kurzwirksamen Insulin/ Tag ohne Korrekturinsulin

Das gleiche Ergebnis spiegelte sich auch in der isolierten Betrachtung der Dosierungen von prandialem und basalem Insulin wider, ebenfalls unabhängig davon, dass von den Patienten mit Typ-1-Diabetes häufiger Injektionen zur Korrektur vorgenommen wurden. Diese Ergebnisse unterstützen die im Studienziel formulierte Annahme, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes eine höhere Insulindosierung benötigen.

Die folgende Abbildung (vgl. Abb. 5) veranschaulicht die soeben behandelte Thematik detaillierter. So ist zu erkennen, dass 16 der 28 Patienten mit Typ-1-Diabetes mit einer Dosierung von $\leq 0,2$ bis $0,6$ I.E./kg KG (Körpergewicht) auskamen, wohingegen 16 Patienten mit Typ-2-Diabetes Dosierungen von $0,81$ bis $> 2,0$ I.E./kg KG benötigten. Der Unterschied war signifikant ($p = 0,030$).

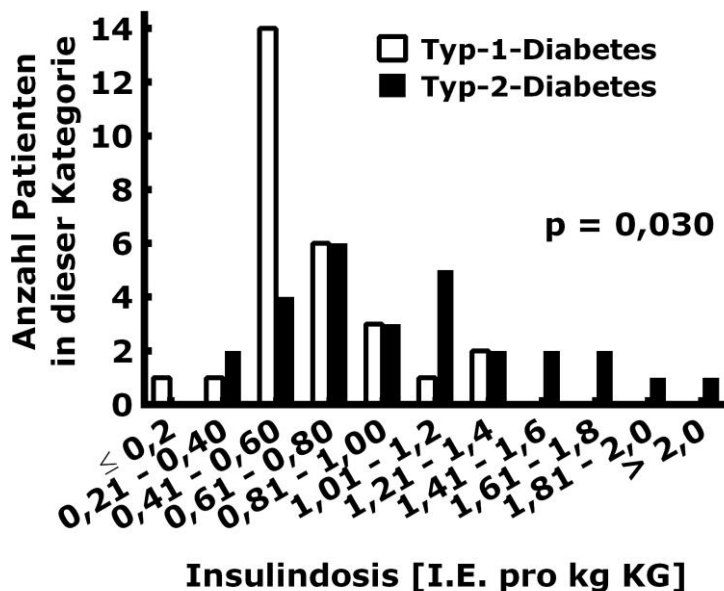


Abb. 5: Verteilung der injizierten Gesamtdosis Insulin (inklusive des zu Korrekturzwecken injizierten Insulins) pro kg KG über das gesamte Spektrum bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Statistische Analyse: χ^2 -Test. P-Werte $< 0,05$ zeigen eine Signifikanz an.

Ein weiteres Ergebnis ergab sich bei der näheren Betrachtung des Verhältnisses der Insulinmengen des prandialem Insulins und des Basalinsulins an der Gesamtinsulindosis pro Tag. So war der Anteil des prandialem Insulins bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes an der Gesamtinsulindosis für einen Tag signifikant höher als

bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass der Unterschied sowohl mit ($p = 0,0088$) als auch ohne ($p = 0,0005$) Berücksichtigung des Korrekturinsulins signifikant war.

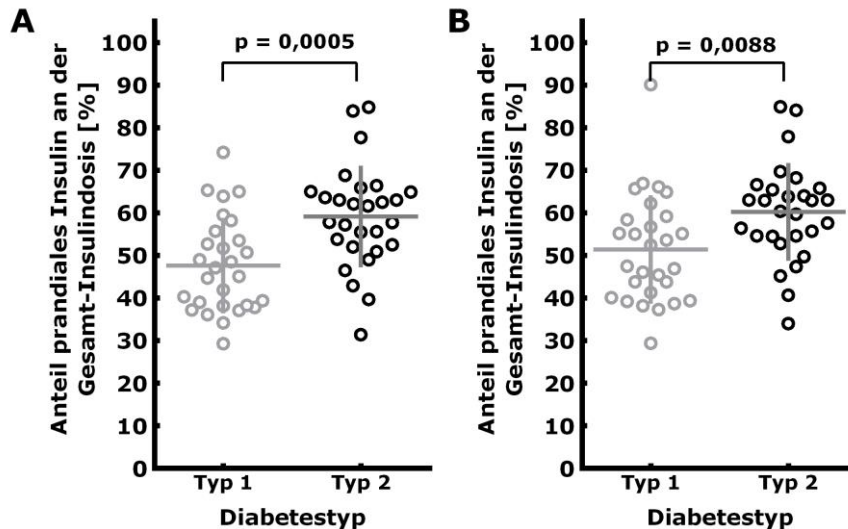


Abb. 6: Anteil des prandialen Insulins an der Tages-Gesamt-Insulindosis bei je 28 Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. A: Darstellung ohne Berücksichtigung des Korrekturinsulins. B: Darstellung mit Korrekturinsulin. Statistische Analyse: Ungepaarter t-Test nach Student. P-Werte $< 0,05$ zeigen eine Signifikanz an.

3.4 Unterschiede der Blutzuckereinstellungsqualität

Die wichtigsten Bestandteile der Dokumentation der Patienten bildeten die Messungen der Blutzuckerwerte sowohl am Morgen vor dem Frühstück als auch im weiteren Verlauf vor den Mahlzeiten sowie dem Zubettgehen. Die Auswertung dieser Daten erlaubte es, die Einstellungsqualität der Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit intensivierter konventioneller Insulintherapie zu beurteilen. Im Weiteren war die Berechnung der Variationskoeffizienten von zentraler Bedeutung, um eine Aussage über die Schwankungen der Blutzuckerwerte treffen zu können, was ebenfalls die Güte der Therapie näher charakterisierte.

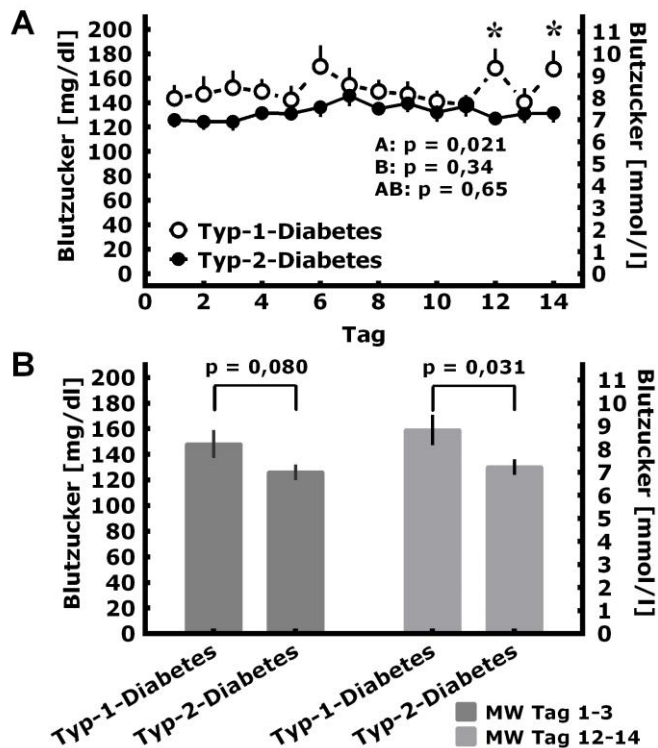


Abb. 7: Nüchternblutzucker über 14 Tage bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. A: Darstellung Tag für Tag über 2 Wochen. B: Zusammenfassung der Werte in den ersten bzw. letzten drei Tagen der Beobachtungs-Periode. Mittelwerte \pm SEM. Statistische Analyse: ANOVA, in A ANOVA für Messwiederholungen (p-Werte: A: Typ-1- vs. Typ-2-Diabetes; B: Zeitverlauf; AB: Interaktion). Sternchen * zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu einzelnen Zeitpunkten an. In B exakte Angabe der p-Werte für Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes. MW: Mittelwert.

Aus den jeweils von 28 Patienten über die 14 Tage dokumentierten Blutzuckerwerten zu vier verschiedenen Tageszeiten wurden Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts berechnet. Die Nüchternblutzuckerwerte der Patienten mit Typ-1-Diabetes lagen über den Zeitraum von 14 Tagen signifikant ($p = 0,021$) höher als die der Patienten mit Typ-2-Diabetes (vgl. Abb. 7 A). Mit Hilfe der Varianzanalyse für Messwiederholungen wurden neben dem soeben beschriebenen Unterschied der beiden Studiengruppen über alle Daten- und Zeitpunkte auch der Unterschied beider Gruppen über den Zeitverlauf ($p = 0,34$) und die Interaktion dieser beiden Unterschiede zueinander ($p = 0,65$) ermittelt, die im Gegensatz dazu keinen signifikanten Unterschied zeigten. Da die Nüchternblutzuckerwerte der Patienten mit

Diabetes Typ 1 bereits zum Ende des Beobachtungszeitraums deutliche Schwankungen aufwies, erschien die nähere Betrachtung der Mittelwerte für die ersten und letzten drei Tage interessant. Die errechneten Mittelwerte für die ersten drei Tage (Typ-1-Diabetes: 148 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 126 mg/dl) zeigten keinen signifikanten Unterschied, wohingegen der Unterschied zwischen den Mittelwerten der letzten drei Tage (Typ-1-Diabetes: 159 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 130 mg/dl) mit einem p-Wert von 0,031 signifikant war (vgl. Abb. 7 B).

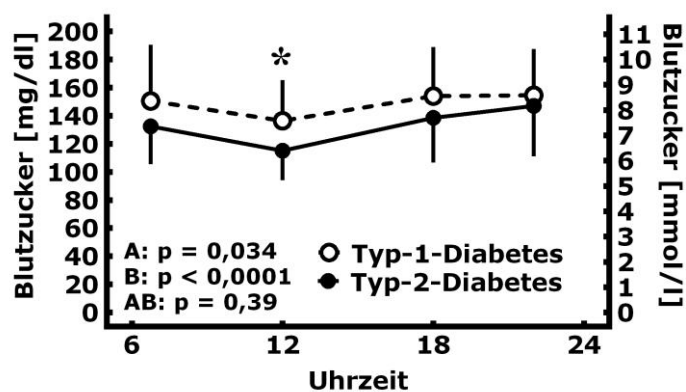


Abb. 8: Über 14 Tage gemittelte Blutzuckerprofile (Messungen vor dem Frühstück, Mittagessen und Abendessen sowie vor dem Zubettgehen) bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Mittelwert \pm SD. Statistische Analyse: ANOVA für Messwiederholungen (p-Werte: A: Typ-1-vs. Typ-2-Diabetes; B: Zeitverlauf; AB: Interaktion). *zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu einzelnen Zeitpunkten an.

Im Tagesprofil, also den Mittelwerten ermittelt aus den jeweils 28 Mittelwerten pro Patientengruppe, die sich wiederum aus den 14 Messungen zu den verschiedenen Tageszeiten ergeben haben, lagen die Blutzuckerwerte präprandial (Typ-1-Diabetes: 151 ± 40 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 132 ± 27 mg/dl) sowie zu späteren Standardmessungen (Mittagessen: Typ-1-Diabetes: 136 ± 29 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 115 ± 21 mg/dl, Abendessen: Typ-1-Diabetes: 154 ± 35 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 139 ± 32 mg/dl, Spät: Typ-1-Diabetes: 155 ± 33 mg/dl; Typ-2-Diabetes: 147 ± 36 mg/dl) bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes ebenfalls höher. Auch hierfür wurde mit Hilfe der Varianzanalyse für Messwiederholungen der Unterschied der beiden Studiengruppen über allen Daten- und Zeitpunkten ermittelt (vgl. Abb. 8). Das Ergebnis war signifikant ($p = 0,034$). Die Varianzanalyse für Messwieder-

holungen über den Zeitverlauf wies eine hohe Signifikanz auf ($p < 0,0001$). Für die Interaktion der beiden Unterschiede lag mit einem p-Wert von 0,39 jedoch keine Signifikanz vor.

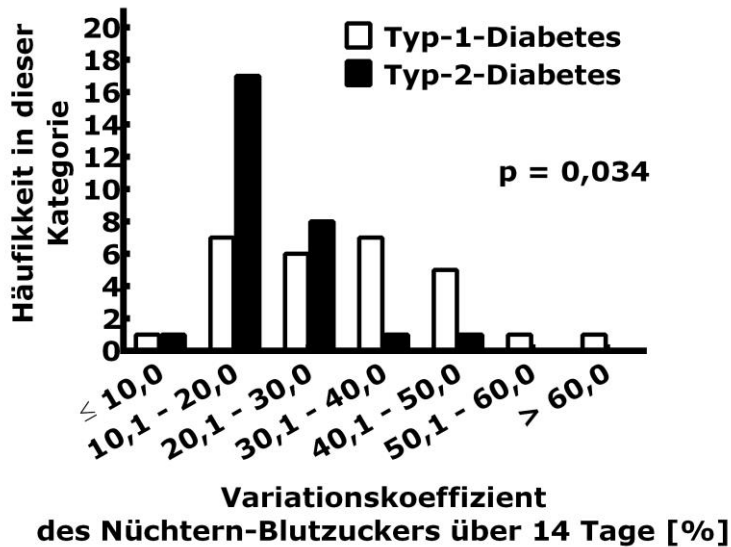


Abb. 9: Verteilung der Variationskoeffizienten über das gesamte Spektrum bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie. Statistische Analyse: χ^2 -Test. P-Werte $< 0,05$ zeigen eine Signifikanz an.

Wie bereits geschildert, war das Hauptzielkriterium der Variationskoeffizient des Nüchternblutzuckers über 14 Tage. Abbildung 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Variationskoeffizienten über das gesamte Spektrum der Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes. Die Patienten mit Typ-1-Diabetes wiesen insgesamt signifikant höhere Werte auf (Mittelwert aller Messungen über 14 Tage für 28 Patienten präprandial: Typ-1-Diabetes: $32,8 \% \pm 2,6$, Typ-2-Diabetes: $18,5 \% \pm 1,4$, p-Wert $< 0,0001$). Es zeigt sich, dass die Nüchternblutzuckerwerte der Typ-1-Diabetiker signifikant größeren Schwankungen unterlagen als die der Typ-2-Diabetiker. Besonders hervorzuheben ist, dass Schwankungen über 40 % bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes recht häufig auftraten und sogar Werte von $> 50 \%$ vorkamen, wohingegen die Nüchternblutzuckerwerte der Patienten mit Typ-2-Diabetes hauptsächlich Schwankungen von 10,1 bis 30,0 % unterlagen.

Die Signifikanz des Unterschiedes der Variationskoeffizienten zeigte sich aber nicht nur anhand der Nüchternblutglukosewerte, sondern auch im weiteren Tages-

verlauf (vgl. Abb. 10) für die Messungen zum Mittagessen (Typ-1-Diabetes: 36,8 % \pm 2,8, Typ-2-Diabetes: 29,4 % \pm 1,9, $p = 0,038$), Abendessen (Typ-1-Diabetes: 39 % \pm 1,9, Typ-2-Diabetes: 34,1 % \pm 1,1, $p = 0,032$) und vor dem Zubettgehen (Typ-1-Diabetes: 31,1 % \pm 2,3, Typ-2-Diabetes: 21,9 % \pm 1,4, $p = 0,0009$), so dass für alle Tageszeiten erkennbar wird, dass die Blutzuckerwerte der Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant höheren Schwankungen unterlagen als die der Patienten mit Typ-2-Diabetes. Damit konnte die Erwartung, dass Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu den Patienten mit Typ-2-Diabetes unter intensiver Insulintherapie erratischere Blutzuckerschwankungen aufweisen, anhand des Studienkollektivs unterstützt werden.

Des Weiteren stellte sich die Darstellung der Daten in Form eines Scatterdiagramms als besonders aufschlussreich heraus. Hierzu wurden alle 28 Variationskoeffizienten aus den Mittelwerten von 14 Einzelmessungen der jeweiligen Patientengruppe zu den vier unterschiedlichen Messpunkten als einzelne Ringe dargestellt, so dass der Unterschied der Bandbreite gut hervorgehoben werden konnte. Hierdurch wurde deutlich, dass die Streuungswerte innerhalb der Patienten mit Typ-1-Diabetes größer war als bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes. Besonders stach die Tatsache hervor, dass die Extreme, in Form von Ausreißern nach oben, nur bei der Gruppe der Typ-1-Diabetiker auftraten.

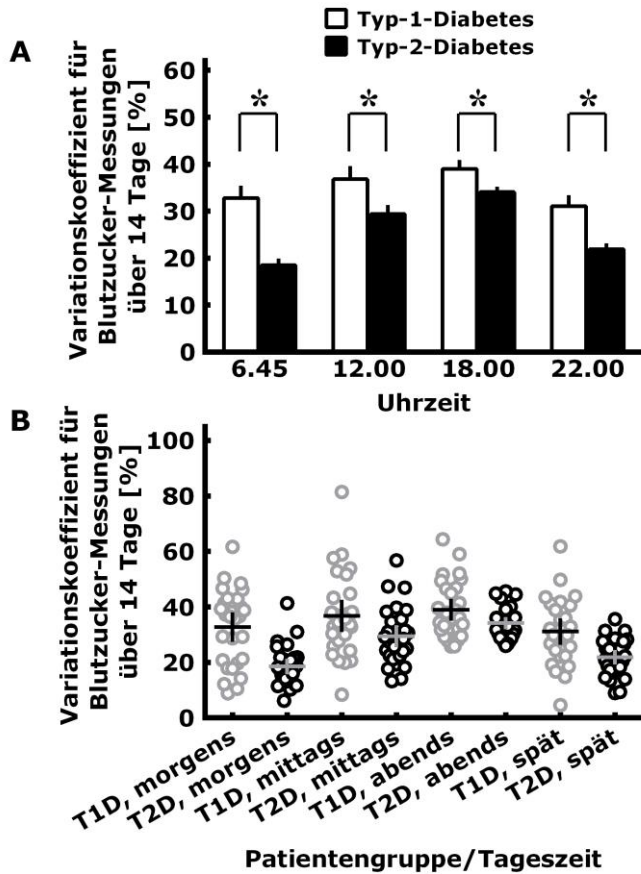


Abb. 10: Variationskoeffizient der Blutzuckerwerte zu den Zeiten des regelmäßigen Tagesprofils bei je 28 Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und intensiver Insulintherapie dargestellt als Mittelwert mit SEM (A) und Darstellung der Streuung der Variationskoeffizienten von jeweils 28 Patienten für Blutzuckermessungen über 14 Tage (B). Statistische Analyse: ANOVA. * zeigen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zu einzelnen Zeitpunkten an. Balkenkreuze verbildlichen den Mittelwert plus Konfidenzintervall.

3.5 Unterschiede des Spritzverhaltens

Anhand der durch die Patienten dokumentierten Daten wurde eine nähere Betrachtung dahingehend durchgeführt, ob von einer Patientengruppe häufiger Korrekturen im Rahmen ihres Spritzschemas vorgenommen wurden. Dabei war von zentralem Interesse, ob Korrekturen vorgenommen wurden, wie oft Korrekturen vorgenommen wurden, ob dabei die Insulindosis zum Zweck der Korrektur erhöht oder erniedrigt wurde und wie oft dies geschah und um wie viele I.E. die Insulindosis erhöht oder erniedrigt wurde. Wie bereits zuvor dargestellt, nahmen die Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant häufiger Injektionen neben den vorgesehenen rein zu Korrekturzwecken vor als die Patienten mit Typ-2-Diabetes, doch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Patienten, die im Rahmen der vorgesehenen Bolusinjektionen zu den Mahlzeiten ihre Insulindosis zur Korrektur veränderten (Typ-1-Diabetes: 100 % vs. Typ-2-Diabetes: 93 %). Der Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu denen mit Typ-2-Diabetes, die die Insulindosis gesteigert haben, lag bei 96 % zu 93 % und bezüglich denen, die die Insulindosis reduziert haben bei 68 % zu 68 %. Damit war das Korrekturverhalten im Rahmen der intensivierten konventionellen Insulintherapie für die beiden Studiengruppen als nahezu gleich zu werten. Auch die Anzahl der Zeitpunkte pro Tag insgesamt, zu denen eine Korrektur vorgenommen wurde, sowie die Anzahl der Zeitpunkte mit Reduktion oder Erhöhung der Dosis lieferten nahezu identische Zahlen (vgl. Tab. 5). Es ließ sich aber erkennen, dass in beiden Patientengruppen die Insulindosis, um die zur Korrektur die vorgeschriebene Insulindosis erhöht wurde (Typ-1-Diabetes: $2,3 \pm 0,2$ I.E., Typ-2-Diabetes: $2,5 \pm 0,3$ I.E.), höher lag als die, um die zur Korrektur reduziert wurde (Typ-1-Diabetes: $0,9 \pm 0,2$ I.E., Typ-2-Diabetes: $1,0 \pm 0,2$ I.E.).

Tab. 5: Charakteristika des Spritzverhaltens der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Signifikanz des Unterschieds (p-Wert)
Anteil der Patienten, die innerhalb von 14 Tagen Korrekturen durchgeführt haben	[mit/ohne (%)]	28/0 (100)	26/2 (93)	0,49
Anteil der Patienten, die die Insulindosis zum Zweck der Korrektur gesteigert haben	[mit/ohne (%)]	27/1 (96)	26/2 (93)	1,00
Anteil der Patienten, die die Insulindosis zum Zweck der Korrektur erniedrigt haben	[mit/ohne (%)]	19/9 (68)	19/9 (68)	1,00
Anzahl der Zeitpunkte, zu denen eine Korrektur ^a vorgenommen wurde/Tag	[Zeitpunkte/Tag]	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1	0,28
Anzahl der Zeitpunkte, zu denen zusätzliche Insulineinheiten zum Zweck der Korrektur gespritzt wurden/ Tag	[Zeitpunkte/Tag]	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,24
Anzahl der Zeitpunkte, zu denen die Insulindosis zum Zweck der Korrektur erniedrigt wurde/Tag	[Zeitpunkte/Tag]	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,68
Insulindosis, um die im Einzelfall zum Zweck der Korrektur gesteigert wurde	[I.E./Korrektur]	2,3 ± 0,2	2,5 ± 0,3	0,59
Insulindosis, um die im Einzelfall zum Zweck der Korrektur reduziert wurde	[I.E./Korrektur]	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,58

Mittelwert ± SEM oder Proportionen (Prozentzahlen). Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

^a meint sowohl zusätzliches Insulin zu spritzen, als auch Insulineinheiten zu reduzieren

3.6 Unterschiede der Hypoglykämien

Im Rahmen des Studienziels wurde aufgrund der klinischen Erfahrungswerte angenommen, dass die Patienten mit Typ-1-Diabetes häufiger Hypoglykämien erleiden als Patienten mit Typ-2-Diabetes. Um die diesbezüglich erlangten Daten im Rahmen der Auswertung übersichtlicher und besser vergleichbar zu machen, wurden die über den 14-tägigen Zeitraum notierten Ereignisse auf ein Jahr hochgerechnet. Die Grenze für den Blutzuckerwert, ab dem auch ohne Symptome eine Hypoglykämie gewertet wurde, lag bei < 65 mg/dl. In der Gesamtanzahl an Hypoglykämien wurden folgende Arten an Hypoglykämien zusammengefasst: Symptome bei einem Blutzuckerwert von < 65 mg/dl, eine Hypoglykämie definiert durch einen BZ (Blutzucker) < 65 mg/dl ohne Symptome, schwere Hypoglykämien, die dadurch definiert sind, dass fremde Hilfe notwendig wurde, nächtliche Hypoglykämien, also jene, die sich im Zeitraum von 23.00 Uhr abends bis 7.00 Uhr morgens ereigneten und Hypoglykämien in Form von dokumentierten Symptomen bei einem BZ > 65 mg/dl.

Anhand der Auswertung (vgl. Tab. 6) der beiden Patientengruppen konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit Typ-1-Diabetes insgesamt signifikant häufiger eine Hypoglykämie erlitten als die Patienten mit Typ-2-Diabetes (133 ± 23 Male/Jahr vs. 61 ± 15 Male/Jahr, $p = 0,010$). Damit wurde die zuvor getätigte Annahme innerhalb unseres Studienkollektivs bestätigt. Hinsichtlich der verschiedenen Unterkategorien der Hypoglykämien konnten ebenfalls signifikante Unterschiede bei den klassischen Hypoglykämien, also jenen in Form von Symptomen bei einem BZ < 65 mg/dl ($p = 0,036$) und bei nächtlichen Hypoglykämien ($p = 0,31$) beobachtet werden. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich hingegen in den Kategorien der Hypoglykämien definiert durch einen BZ < 65 mg/dl ohne Symptome ($p = 0,15$) und der schweren Hypoglykämien ($p = 0,48$). Ebenfalls annähernd gleich häufig zeigten sich bei den beiden Patientengruppen Symptome bei einem Blutzucker > 65 mg/dl, die die Patienten als Hypoglykämie werteten (Typ-1-Diabetes: 7 ± 3 vs. Typ-2-Diabetes: 7 ± 5 , $p = 0,88$). In der näheren Betrachtung, bei welchen Blutzuckerwerten die Patienten dies wahrgenommen haben, ergab sich unabhängig vom Diabetestyp ein Mittelwert für all diese Ereignisse von 74 ± 6 mit einem Minimalwert von 66 mg/dl und einem Maximalwert von 86 mg/dl.

Tab. 6: Charakteristika der Hypoglykämien der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Hypoglykämien insgesamt/Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	24/4 (86)	17/11 (61)	0,068
	[Ereignisse/Jahr]	133 ± 23	61 ± 15	0,010
Blutzucker < 65 mg/dl und Symptome/Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	17/11 (61)	9/19 (32)	0,060
	[Ereignisse/Jahr]	67 ± 17	23 ± 10	0,036
Blutzucker < 65 mg/dl keine Symptome/Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	16/12 (57)	16/12 (57)	1,00
	[Ereignisse/Jahr]	65 ± 16	37 ± 11	0,15
Schwere Hypoglykämien ^b /Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	1/27 (4)	2/26 (7)	1,00
	[Ereignisse/Jahr]	10 ± 10	3 ± 2	0,48
Nächtliche Hypoglykämien ^c /Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	7/21 (25)	1/27 (4)	0,051
	[Ereignisse/Jahr]	11 ± 5	1 ± 1	0,031
Blutzucker > 65 mg/dl, aber Symptome/Jahr ^a	[Patienten mit/ ohne (%)]	4/24 (14)	3/25 (11)	1,00
	[Ereignisse/Jahr]	7 ± 3	7 ± 5	0,88
Blutzuckerwerte bei diesen Ereignissen (MW ± SD) ^d	[mg/dl]	75 ± 7	72 ± 5	0,45

Mittelwert ± SEM, soweit nicht anders angegeben oder Proportionen (Prozentzahlen). Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

^a Hochrechnung aus den dokumentierten Ereignissen im 14-tägigen Zeitraum

^b definiert als Hypoglykämie, bei der fremde Hilfe notwendig wird

^c meint im Zeitraum von 23.00 – 7.00 Uhr

^d unabhängig vom Diabetestyp ergibt sich ein Mittelwert für all diese Ereignisse von 74 ± 6 mit einem Minimalwert von 66 mg/dl und einem Maximalwert von 86 mg/dl.

3.7 Unterschiede in der Verwendung von Zusatz-Kohlenhydraten

Des Weiteren wurde im Rahmen der vorliegenden Studie eine vergleichende Betrachtung der Aufnahme von Zusatzkohlenhydraten der Patienten mit intensiver Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes vorgenommen. Mit Zusatzkohlenhydraten sind jene gemeint, die vom Patienten bewusst eingesetzt werden, um entweder einen zu geringen Blutzuckerspiegel auszugleichen, einer Unterzuckerung im Rahmen von körperlicher Aktivität vorzubeugen oder wegen der Wahrnehmung von Symptomen auch bei Blutzuckerwerten > 65 mg/dl. Die Auswertung der Dokumentationen (vgl. Tab. 7) hat gezeigt, dass die Anzahl der Patienten mit Typ-1-Diabetes, die jegliche Zusatzkohlenhydrate, also alle oben erwähnten Situationen betreffend, zu sich nahm, signifikant höher lag als der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes (26/2 vs. 13/15, $p = 0,0003$). Ebenfalls signifikant unterschieden sich die beiden Patientengruppen in der Häufigkeit, in der die Zusatzkohlenhydrate innerhalb von 14 Tagen eingenommen wurden (Typ-1-Diabetes: $6,7 \pm 0,9$ Male/14 Tage vs. Typ-2-Diabetes: $2,4 \pm 0,6$ Male/14 Tage, $p = 0,0003$). Die Dokumentationen der Studienteilnehmer wurden für drei weitere Unterkategorien ausgewertet, in denen jeweils die Merkmale Anteil der Patienten, Zeitpunkte innerhalb von 14 Tagen und die Menge an Zusatzkohlenhydraten pro 14 Tage untersucht wurden.

Die erste Kategorie stellt den Einsatz von Zusatzkohlenhydraten aufgrund jeglicher Hypoglykämien dar. Diese umfassen sowohl die, die durch einen Blutzucker < 65 mg/dl definiert sind, als auch jene, die aufgrund von Symptomen trotz höheren Blutzuckerwerten so empfunden wurden. Innerhalb dieser Kategorie konnten für alle drei Merkmale signifikante Unterschiede festgestellt werden. Es nahmen mehr Typ-1-Diabetiker (69 % vs. 46 %, $p = 0,0007$) häufiger ($5,1 \pm 0,8$ vs. $1,8 \pm 0,5$, $p = 0,0006$) mehr Zusatzkohlenhydrate ($10,3 \pm 1,8$ KE/14 Tage vs. $3,6 \pm 1,2$ KE/14 Tage, $p = 0,0038$) zu sich. Diese Ergebnisse stehen in engem Zusammenhang mit der Auswertung bezüglich der Hypoglykämien.

Tab. 7: Vergleichende Betrachtung der Aufnahme von Zusatzkohlenhydraten der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1- Diabetes	Typ-2- Diabetes	Signifikanz (p-Wert)
Anteil der Patienten, die Zusatz-KE ^a genutzt haben	[ja/nein (%)]	26/2 (93)	13/15 (46)	0,0003
Zeitpunkte, an denen Zusatz-KE ^a eingenommen wurde/14 Tage	[n]	6,7 ± 0,9	2,4 ± 0,6	0,0003
a) wegen jeglicher Hypoglykämien^b				
Anteil der Patienten, die Zusatz-KE genutzt haben	[ja/nein (%)]	25/3 (69)	13/15 (46)	0,0007
Zeitpunkte, an denen Zusatz-KE eingenommen wurden/14 Tage	[n]	5,1 ± 0,8	1,8 ± 0,5	0,0006
Menge an Zusatz-KE/14 Tage	[KE/14d]	10,3 ± 1,8	3,6 ± 1,2	0,0038
b) wegen Symptomen^c				
Anteil der Patienten, die Zusatz-KE genutzt haben	[ja/nein (%)]	6/22 (21)	6/22 (21)	1,00
Zeitpunkte, an denen Zusatz-KE eingenommen wurden/14 Tage	[n]	0,8 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,26
Menge an Zusatz - KE/14 Tage bei einem BZ > 65 mg/dl	[KE/14d]	1,3 ± 0,6	0,5 ± 0,2	0,19
c) wegen körperlicher Aktivität				
Anteil der Patienten, die Zusatz-KE genutzt haben	[ja/nein (%)]	12/16 (43)	7/21 (25)	0,17
Zeitpunkte, an denen Zusatz-KE eingenommen wurden/14 Tage	[n]	1,4 ± 0,5	0,6 ± 0,3	0,22
Menge an Zusatz-KE/14 Tage bei körperlicher Aktivität	[KE/14d]	3,7 ± 2,0	1,2 ± 0,6	0,23

Mittelwerte ± SEM oder Proportionen (Prozentzahlen). Statistische Analyse: ANOVA (Statistica 5.0) oder χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; GraphPAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

^a hiermit sind jegliche Zusatz-Kohlenhydrate gemeint, sowohl Kohlenhydrate zum Ausgleich körperlicher Aktivität, als auch Kohlenhydrate wegen eines zu geringen Blutzuckers oder wegen Symptomen bei einem Blutzucker > 65 mg/dl

^b hiermit sind jegliche Hypoglykämien gemeint, sowohl die, die durch einen Blutzucker < 65 mg/dl definiert sind, als auch jene, die aufgrund von Symptomen trotz höheren Blutzuckerwerten so empfunden wurden

^c Symptome, die durch den Patienten dokumentiert wurden trotz eines Blutzuckers von > 65 mg/dl

Die zweite Kategorie befasst sich mit der isolierten Betrachtung des Einsatzes von Kohlenhydraten aufgrund von Symptomen, die durch den Patienten trotz eines Blutzuckers > 65 mg/dl dokumentiert wurden. Hier ergaben sich in der statistischen Auswertung für die drei oben genannten Merkmale keine signifikanten Unterschiede.

Auch in der dritten Kategorie, dem Einsatz von Zusatzkohlenhydraten wegen körperlicher Aktivität, zeigen die beiden Patientengruppen ein ähnliches Verhalten. So wurden die Zusatzkohlenhydrate von Patienten mit Typ-1-Diabetes $1,4 \pm 0,5$ Mal innerhalb von 14 Tagen benötigt und von Patienten mit Typ-2-Diabetes $0,6 \pm 0,3$ Mal pro 14 Tage.

3.8 Unterschiede des Vorhandenseins von Langzeitfolgen des Diabetes mellitus sowie sonstiger Begleiterkrankungen

Zum Zeitpunkt der Studie war der Diabetes mellitus bei den Patienten mit Typ 1 20 ± 10 Jahre und bei den Patienten mit Typ 2 14 ± 6 Jahre bekannt. Bei nahezu gleich vielen Patienten der beiden Gruppen (Typ-1-Diabetes: 64 % vs. Typ-2-Diabetes 82 %, $p = 0,23$) waren bereits Langzeitfolgen wie eine Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie, Steatosis hepatis und Makroangiopathie vorhanden. Auffällig innerhalb der dargestellten Werte (vgl. Tab. 8) waren die Unterschiede für das Vorhandensein einer Steatosis hepatis (Typ-1-Diabetes: 25 % vs. Typ-2-Diabetes: 54 %, $p = 0,054$) sowie der arteriellen Hypertonie (Typ-1-Diabetes: 57 % vs. Typ-2-Diabetes: 96 %, $p = 0,0009$). Patienten mit Typ-2-Diabetes sind meist adipös, so auch die Teilnehmer dieser Studie, in deren Gruppe nur zwei Patienten den Grenzwert der Adipositas nicht überschritten (Body-Mass-Index $35,8 \pm 4,7$ kg/m²). Dies kann zusammen mit einer Dyslipoproteinämie zur Steatosis hepatis führen. Außerdem ist die Adipositas ein schwerwiegender Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Anhand des Studienkollektivs ließ sich das häufige Vorkommen des Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen des metabolischen Syndroms gut nachvollziehen.

Tab. 8: Vergleichende Betrachtung des Vorhandenseins von Komplikationen des Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes (n = 28)	Typ-2-Diabetes (n = 28)	Signifikanz (p-Wert)
Vorhandensein von jeglichen Diabeteskomplikationen	[n (%)]	19 (64)	23 (82)	0,23
Nephropathie	[n (%)]	3 (11)	5 (18)	0,70
Retinopathie	[n (%)]	8 (29)	10 (36)	0,78
Neuropathie	[n (%)]	12 (43)	17 (61)	0,28
Steatosis hepatis	[n (%)]	7 (25)	15 (54)	0,054
Diabetisches Fußsyndrom	[n (%)]	0 (0)	0 (0)	
Makroangiopathie	[n (%)]	4 (14)	4 (14)	1,00
KHK	[n (%)]	3 (11)	4 (14)	1,00
pAVK	[n (%)]	1 (4)	0 (0)	1,00
Vorhandensein einer jeglichen Begleiterkrankung ^a	[n (%)]	26 (93)	28 (100)	0,052
Arterielle Hypertonie	[n (%)]	16 (57)	27 (96)	0,0009
Hyperlipoproteinämie	[n (%)]	11 (39)	14 (50)	0,59
COPD	[n (%)]	1 (4)	4 (14)	0,35
Schilddrüsenerkrankung	[n (%)]	4 (14)	8 (29)	0,33
Z. n. Tumorerkrankung	[n (%)]	1 (4)	1 (4)	1,51
Depression	[n (%)]	1 (4)	4 (14)	0,35
Epilepsie	[n (%)]	1 (4)	0 (0)	1,00
Gelenkserkrankung	[n (%)]	1 (4)	4 (14)	0,35
WS-Syndrom	[n (%)]	2 (7)	1 (4)	1,00

Proportionen (Prozentzahlen). Statistische Analyse: χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; Graph-PAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an. Z. n.: Zustand nach

^a (Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, COPD, Schilddrüsenerkrankung, Z. n. Tumorerkrankung, Depression, Epilepsie, Gelenkserkrankung, WS-Syndrom)

3.9 Unterschiede der Begleitmedikation

Im Folgenden (vgl. Tab. 9) wird auf die Begleitmedikation, die die Patienten neben der Durchführung der intensivierten Insulintherapie einnehmen mussten, näher eingegangen. Dem Bild der Begleiterkrankungen entsprechend lag der Schwerpunkt auf Antihypertensiva. Hier war gleichermaßen zu erkennen, dass Medikamente dieser Kategorie unabhängig von der Wirkstoffgruppe bei den Pa-

tienten der Studie mit Typ-2-Diabetes häufiger verordnet worden waren als bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes (71 % vs. 100 %, $p = 0,0044$). Stark signifikant gilt dies für die Wirkstoffgruppe der β -Blocker (29 % vs. 82 %, $p < 0,0001$) und Diuretika unabhängig von den unterschiedlichen Wirkstoffgruppen (21 % vs. 89 %, $p < 0,0001$). Zuletzt fällt noch der Unterschied in der zusätzlichen Einnahme des oralen Antidiabetikums Metformin auf. Bei 12 der 28 Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem der Patienten mit Typ-1-Diabetes ($p = 0,0009$) findet es sich in der Medikation neben der intensivierten konventionellen Therapie.

Tab. 9: Begleitmedikation der Patienten mit intensivierter Insulintherapie je nach Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes

Parameter	[Einheit]	Typ-1-Diabetes (n = 28)	Typ-2-Diabetes (n = 28)	Signifikanz (p-Wert)
Verordnung jeglicher Antihypertensiva	[n (%)]	20 (71)	28 (100)	0,0044
ACE-Hemmer	[n (%)]	9 (32)	16 (57)	0,11
AT- II- Blocker	[n (%)]	9 (32)	10 (36)	1,00
α - Blocker	[n (%)]	1 (3)	2 (7)	1,00
β - Blocker	[n (%)]	8 (29)	23 (82)	< 0,0001
Calciumantagonisten	[n (%)]	6 (21)	17 (61)	0,006
Renin-Inhibitoren	[n (%)]	1 (4)	0 (0)	1,00
Diuretika, davon	[n (%)]	6 (21)	25 (89)	< 0,0001
Thiazide	[n (%)]	6 (21)	17 (61)	0,006
Schleifendiuretika	[n (%)]	0 (0)	7 (25)	0,010
Kaliumsparende Diuretika	[n (%)]	1 (4)	1 (4)	1,00
Carboanhydrasehemmer	[n (%)]	1 (4)	1 (4)	1,00
Zentrale Antihypertensiva	[n (%)]	0 (0)	7 (25)	0,010
Statin	[n (%)]	14 (50)	20 (71)	0,17
ASS 100	[n (%)]	4 (14)	8 (29)	0,33
Metformin	[n (%)]	1 (4)	12 (43)	0,0009
Levothyroxin	[n (%)]	3 (11)	5 (18)	0,70

Proportionen (Prozentzahlen). Statistische Analyse: χ^2 -Test (Mehrfeldertafel-Analyse; Graph-PAD PRISM 5.2). P-Werte < 0,05 zeigen eine Signifikanz an.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, die Unterschiede in der Durchführung der intensivierten konventionellen Therapie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes und im Besonderen die Charakteristika der Blutzuckereinstellungsqualität dieser beiden Gruppen herauszuarbeiten und im Rahmen einer statistischen Auswertung gegenüberzustellen. In der klinischen Praxis lassen sich einige der im Kapitel 3 dargestellten Unterschiede, besonders jene hinsichtlich der Patientencharakteristika, deutlich erkennen. Sie beruhen zum einen auf pathophysiologischen Unterschieden zwischen den beiden Diabetestypen und zum anderen auf individuellen Eigenschaften der Patienten. Doch neben den Unterschieden, die durch die klinische Erfahrung bereits zu erwarten waren, ließen sich auch neue Aspekte hinsichtlich der Blutzuckereinstellungsqualität herausarbeiten, die sich für die Optimierung der medizinischen Betreuung und das Erreichen des Therapieziels als hilfreich herausstellen könnten.

4.1 Unterschiede in der Blutzuckereinstellungsqualität

Therapieziel der Behandlung der Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist es, unter Vermeidung von Hypoglykämien eine annähernd normoglykämische Stoffwechsellage zu erzielen, um sowohl mikro- als auch makrovaskulären Langzeitfolgen vorzubeugen und damit die Mortalität zu senken. Dies war Ergebnis der Studien der Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT 1993) und der Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (DCCT/EDIC 2005) für Patienten mit Typ-1-Diabetes. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde dies in den folgenden großen Studien gezeigt: der United Kingdom Prospective Diabetes Study (Turner et al. 1998, Stratton et al. 2000), der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE 2008) und der Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD 2008). Nach den neuesten Leitlinien ist das höchste Ziel diese Balance zu erreichen, auch wenn dadurch eventuell höhere HbA_{1c}-Werte akzeptiert werden müssen.

4.1.1 Vergleich der HbA_{1c}-Werte

Der Hauptparameter, durch den hauptsächlich in der täglichen Praxis die Langzeiteinstellungsqualität der Therapie durch den Arzt beurteilt wird, ist der HbA_{1c}. In der vorliegenden Studie spielt dieser jedoch eine zweitrangige Rolle zur Beurteilung der Einstellungsqualität, da der Wert zu Beginn des Klinikaufenthaltes bestimmt wurde und somit eine Einschätzung der letzten drei Monate ermöglichte, woran sich das Vorgehen innerhalb der Klinik orientierte. Grundlage der Studie war aber die im Anschluss an den Aufenthalt über zwei Wochen detaillierte Dokumentation. An dieser Stelle soll jedoch kurz auf den Vergleich der HbA_{1c}-Werte eingegangen werden. Die Patienten mit Typ-1-Diabetes hatten, die Mittelwerte vergleichend, um 1 % niedrigere HbA_{1c}-Werte als die mit Typ-2-Diabetes. Dies beruht am ehesten darauf, dass die intensivierete Insulintherapie der Patienten mit Typ-1-Diabetes durch häufigeres Auftreten von Hypoglykämien geprägt ist (DCCT 1991; DCCT 1993), was in den meisten Fällen Grund für den Klinikaufenthalt ist. Hier wird versucht die Ursache für die Ereignisse zu identifizieren und die Therapie anzupassen, auch wenn das bedeutet, dass zeitweise ein etwas höherer Blutzuckerspiegel toleriert werden muss (Krichbaum und Kulzer 2011). Die Patienten mit Typ-2-Diabetes hingegen suchen die Klinik meist aufgrund einer unzureichenden Blutzuckereinstellung auf, mit dem Ziel, die Stoffwechsellage durch Überprüfung und Anpassung der intensivierten konventionellen Therapie zu verbessern.

4.1.2 Der Variationskoeffizient als Maß für die Blutzuckereinstellungsqualität

Die Hauptparameter der Studie zur Beurteilung der Einstellungsqualität unter intensivierter Insulintherapie waren die Variationskoeffizienten sowie die mittleren Blutzuckerwerte, gemessen zu den verschiedenen Tageszeiten über einen Zeitraum von 14 Tagen mit dem Schwerpunkt auf dem Nüchternblutzucker. Es zeigten sich recht bemerkenswerte Ergebnisse. Es fiel auf, dass die Patienten mit Typ-1-Diabetes insgesamt im Tagesprofil mit ihren Blutzuckerwerten signifikant höher lagen als die Patienten mit Typ-2-Diabetes ($p = 0,034$). Dies erklärt sich, wie weiter oben bereits erwähnt dadurch, dass die Dosistitration während des Klinikaufenthaltes so vorgenommen wurde, dass Hypoglykämien vorgebeugt wird und dadurch etwas höhere Blutzuckerspiegel toleriert werden. Doch diese Tatsache an sich ist nicht das Bemerkenswerteste, sondern vielmehr, dass bereits gegen Ende

des 14-tägigen Aufenthaltes direkt im Anschluss an den Klinikaufenthalt, also in einem Zeitraum, in dem von der optimal eingestellten Stoffwechsellage auszugehen ist, die Nüchternblutzucker der Patienten mit Typ-1-Diabetes inkonstanter werden und sich signifikant von den Werten der Patienten mit Typ-2-Diabetes unterscheiden (vgl. Abb. 7). Die Haltbarkeit der Stoffwechseleinstellung scheint demnach sogar nach intensiver medizinischer Betreuung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes von einer geringeren Konstanz zu sein.

Die größte Bedeutung für die zukünftige Behandlung von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes unter intensivierter Insulintherapie wird darin gesehen, dass zu allen präprandialen Zeitpunkten und vor dem Zubettgehen der Variationskoeffizient für die Blutzucker von Tag zu Tag bei Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant höher lag, im Besonderen am Morgen mit einem p-Wert von $< 0,0001$. Der Blutzucker der Patienten mit Typ-1-Diabetes ist den Ergebnissen dieser Studie nach also von weitaus größeren Schwankungen geprägt. Wie in dem Scatterdiagramm (vgl. Abb. 10) veranschaulicht wird, gibt es die extremen Ausreißer nach oben nur innerhalb der Patientengruppe mit Typ-1-Diabetes. Auch in der Häufigkeitsverteilung der Variationskoeffizienten fallen die Patienten mit Diabetes Typ 1 durch Werte $> 40\%$ und sogar das Vorkommen von $> 60\%$ auf. Dies könnte man sich in Zukunft als ein weiteres Unterscheidungsmerkmal für die beiden Patientengruppen zunutze machen.

4.1.3 Der Variationskoeffizient als Gegenstand der Literatur

Im Rahmen einer Literaturanalyse wurden zahlreiche Studien identifiziert, die sich die Glukosevariabilität zum Gegenstand machen, jedoch primär die Bedeutung und prädiktive Aussagekraft der Glukosevariabilität unabhängig von HbA_{1c} und mittleren Blutzuckerwerten für das Risiko von mikro- oder makrovaskulären Folgeschäden und für das Risiko des Auftretens von Hypoglykämien herausarbeiten (Siegelaar et al. 2010). Kilpatrick et al. (2006) z. B. stellen die Annahme der DCCT in Frage, dass die erhöhte Rate an mikrovaskulären Komplikationen bei den konventionell behandelten Patienten im Gegensatz zu den intensiv behandelten Patienten bei gleichem HbA_{1c} auf einer erhöhten Blutzuckervariabilität beruhen würde. Dieser Studie nach erhöhe eine alleinige starke Blutzuckervariabilität das Risiko für mikrovaskuläre Schäden bei Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht (Kilpatrick et

al. 2006). Die DCCT nahm dies ernst und hinterfragte die eigene These, um sie dann 2008 tatsächlich zu widerlegen (Lachin et al. 2008). Es stellte sich daraufhin die Frage des Zusammenhangs zwischen der Glukosevariabilität, dem HbA_{1c} und den mittleren Blutzuckerwerten. Weitere Studien analysierten diese Thematik und kamen über die Zeit zu unterschiedlichen Ergebnissen. Es gab zum einen Projekte, die zu dem Schluss kamen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Blutzuckervariabilität und dem gemessenen HbA_{1c} gibt, so z. B. eine Studie mit Patienten mit Typ-1-Diabetes und intensivierter Therapie mit der Schlussfolgerung, dass je höher die Schwankungen ausfallen, der HbA_{1c} umso höher liege (Pickup et al. 2006). Eine weitere Arbeit kam zu einem ähnlichen Fazit mit der Aussage, dass für Patienten mit Typ-1-Diabetes anhand der Ergebnisse belegt werden konnte, dass große Blutzuckerschwankungen zu einem höheren HbA_{1c}-Wert führen, bei gleichen mittleren Blutzuckerwerten. Dieser Effekt lasse sich jedoch deutlicher bei höheren HbA_{1c}-Werten beobachten (Kuenen et al. 2011). Ebenso stößt man bei der Literaturrecherche auf Studien, die diesen Zusammenhang entkräften. Dem Ergebnis der Studie von Derr et al. (2003) nach wird der HbA_{1c} nicht durch die Schwankungen der Blutzuckerwerte beeinflusst. Kohnert et al. (2007) stellen fest, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren HbA_{1c}-Werte < 7,0 % liegen, der HbA_{1c} durchaus durch eine chronische Hyperglykämie beeinflusst wird, jedoch nicht durch die Schwankungen der Blutzuckerwerte. Die Frage ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig geklärt. Auch die Frage nach der Aussagekraft der Blutzuckerschwankungen über die Folgeschäden führt zu gegensätzlichen Aussagen in der Literatur. Die Annahme, dass Schwankungen des Blutzuckers an der Entstehung von einer peripheren Neuropathie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes maßgeblich unabhängig vom HbA_{1c} beteiligt sind, konnte im Rahmen der Studie von Siegelaar et al. 2009 nicht hinreichend belegt werden. Auch die Annahme, dass die Vermeidung von Blutzuckerschwankungen zu einer Reduktion von weiteren kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und stattgehabtem Myokardinfarkt führen würde, erwies sich als nicht haltbar (Siegelaar et al. 2011). Takao et al. (2011) jedoch konnten zeigen, dass die Schwankungen des Blutzuckers ein unabhängiger Marker für das Risiko der Entstehung einer Retinopathie bei Diabetes Typ 2 ist und auch die Verona Diabetes Study konnte die Aussage mittels ihrer Studie bestätigen, dass der Variationskoeffizient der Nüchtern-

glukose ein signifikanter Vorhersagewert für die Mortalität bei Typ-2-Diabetikern ist (Muggeo et al. 2000). Weitere Studien widmeten sich der Frage, wie die Schwankungen der Blutzuckerwerte mit dem Risiko von Hypoglykämien im Zusammenhang stehen mit der Schlussfolgerung, dass die Blutzuckervariabilität genutzt werden kann, um das Risiko für Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes abzuschätzen (Kilpatrick et al. 2007) oder, dass sich ein Zusammenhang zwischen den Schwankungen des Blutzuckers sowie dem Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes zeigt (Niskanen et al. 2009).

Wie zu erkennen ist, wurden in den zahlreichen Studien recht unterschiedliche Aspekte erforscht und Schlussfolgerungen gezogen, so dass es schwierig erscheint, die Ergebnisse der Studien zu dem Thema in Beziehung zu setzen. Hinzu kommt ein weiterer Faktor, der dies erschwert, denn es finden sich unterschiedliche Wege, die Glukosevariabilität zu bestimmen. Zum einen unterscheiden sich die Art der zu Grunde liegenden Messwerte und zum anderen die Art der Berechnung (Siegelaar et al. 2010; Nalysnyk et al. 2010). So ist es zum Beispiel relevant, ob man, um die Schwankungen der Blutzuckerwerte innerhalb eines Tages zu ermitteln, Messpunkte nüchtern, vor und nach den Mahlzeiten zu Grunde legt oder explizit nur die prä- oder postprandialen Messwerte eines Tages verwendet. Darüber hinaus kann das Interesse an den Schwankungen von Tag zu Tag, wie in dieser Studie, oder Woche zu Woche oder Monat zu Monat Gegenstand der Untersuchung sein.

Insgesamt aber wird der Glukosevariabilität in der Forschung eine hohe Bedeutung beigemessen und der Appell formuliert, dass es weiterer Studien bedarf, um endgültig die Frage zu klären, ob neben dem HbA_{1c} und der mittleren Blutglukose die Blutzuckervariabilität als weiteres Element genutzt werden kann, um die Entstehung von Langzeitfolgen in Form von mikro- und makrovaskulären Komplikationen abzusehen und damit durch die Verbesserung dieses Wertes im Rahmen der Therapie den Langzeitfolgen vorzubeugen (Kilpatrick 2009; Siegelaar et al. 2010; Nalysnyk et al. 2010; Kilpatrick et al. 2010; Krishna et al. 2013).

4.1.4 Bedeutung des Variationskoeffizienten für die Zukunft

Was jedoch auffällt ist, dass in noch keiner anderen publizierten Studie die Schwankungen der Blutzuckerwerte hinsichtlich des Unterschiedes zwischen Diabetes Typ 1 und Typ 2 verglichen worden sind. Doch genau in diesem signifikanten Unterschied des Variationskoeffizienten vor allem der Nüchternblutzucker zwischen den zwei Patientengruppen wird ein möglicher Nutzen gesehen. Die im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Daten könnten dazu beitragen, Patienten, die bei Diagnosestellung gegebenenfalls falsch klassifiziert worden sind, aufzudecken und der für sie geeigneteren Therapie zuzuführen. Die vorliegende Studie liefert keinen Hinweis auf ein neues Diagnosekriterium an sich, sondern dieses Ergebnis könnte als Ergänzung in der Gesamtbetrachtung des Patienten und seiner Therapie hilfreich sein. So könnte es zielführend sein, dass wenn dem behandelnden Arzt z. B. bei einem Patienten mit Typ-2-Diabetes und intensivierter Insulintherapie starke Schwankungen der Blutzuckerwerte, vor allem am Morgen, auffallen, er darin einen möglichen Anlass zur Reklassifizierung sieht. Denn die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe derer mit Diabetes Typ 1 oder 2 ist nicht immer eindeutig, wie Leslie et al. (2016) diskutierten und schlussfolgerten, dass die Diagnose, die überwiegend aufgrund klinischer Eigenschaften getroffen wird, zunehmend auf Labortests basieren sollte. Die Diagnostik könnte dann um eventuell noch nicht durchgeführte Aspekte wie zum Beispiel die Bestimmung von Autoantikörpern (Carreras et al. 2000), der Durchführung eines Fastentages oder die Bestimmung von C-Peptid erweitert werden, um die Diagnose zu sichern oder eben zu revidieren. Stellt sich heraus, dass der Patient nicht wie angenommen an einem Diabetes Typ 2 erkrankt ist, sondern an Diabetes Typ 1, so muss die intensivierte konventionelle Therapie angepasst werden. Ein essentieller Unterschied liegt in der basalen Insulinversorgung, die dann 24 Stunden abdecken muss, wofür evtl. ein anderes Insulinpräparat gewählt wird, als das bisherige. Darüber hinaus können sich weitere Konsequenzen ergeben wie zum Beispiel ein Screening auf andere Autoimmunerkrankungen (Demir et al. 2014; Wägner et al. 2011; Barker 2006) oder eine unterschiedliche genetische Beratung (Barnett et al. 1981; Permutt et al. 2005; Beck-Nielsen et al. 2003; Redondo et al. 2001).

4.1.5 Limitierungen der Studie

Diese Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen sind mit Bedacht zu formulieren, denn die Stichprobe ist mit den insgesamt 56 eingeschlossenen Probanden von kleinerem Umfang. Limitationen ergeben sich auch durch die Methode, da die Patienten selbst für die Erfassung der Werte verantwortlich waren und es so, wenn auch nur in vereinzelt Fällen, zu einer lückenhaften Dokumentation der Blutzuckerwerte kam. Ebenfalls von Bedeutung im Rahmen der Auswertung der tagebuchartigen Einträge war die unterschiedliche Ausführlichkeit, so dass an mancher Stelle die eigene Interpretation der Aufzeichnungen oder die nachträgliche Befragung des Probanden notwendig wurde und es somit zu eventuellen Fehldeutungen kommen konnte. So wurde zum Beispiel in der Zeile Bolus/Korrektur eine Insulindosis notiert, aus der sich erst anhand des Kommentars oder des Blutzuckerwertes schließen ließ, dass es sich um prandiales Insulin inklusive Korrekturinsulin handelte. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass der Zeitraum von 14 Tagen zur Ermittlung der Daten recht kurz ist und er sich direkt dem Klinikaufenthalt anschloss. Dies könnte dazu geführt haben, dass die noch recht präsente Betreuung und Schulung die Umsetzung der intensivierten Insulintherapie und damit die gemessenen Blutglukosewerte beeinflusst. So könnte es zum Beispiel sein, dass die Blutzuckerwerte der Patienten mit Typ-2-Diabetes im weiteren Verlauf auch stärkere Schwankungen zeigen würden, so dass das Ergebnis nicht mehr signifikant wäre.

4.1.6 Ausblick

Um also die Frage zu klären, ob sich die gewonnenen Ergebnisse für die klinische Praxis nutzen lassen und man die zuvor formulierten Schlussfolgerungen ziehen darf, erscheint es sinnvoll, sich dem oben bereits genannten Appell anderer Studien anzuschließen und die Forschung fortzuführen bzw. auszuweiten. Dabei sollte die Anzahl des Patientenkollektivs größer und der Zeitraum der Beobachtung länger gewählt werden. Außerdem erscheint es sinnvoll, der Selbstmessung durch den Patienten die kontinuierliche Blutzuckermessung vorzuziehen, doch lässt sich dies in der Realität nur schwer umsetzen. Zusätzlich sollte es einen Konsens darüber geben, wie man die Schwankungen des Blutzuckers von Tag zu Tag ermittelt, um die Ergebnisse besser vergleichen zu können.

Nach der Diskussion der Unterschiede der Blutzuckereinstellungsqualität, die das zentrale Ergebnis der vorliegenden Dissertation darstellen, werden im Folgenden die Unterschiede der Patientencharakteristika, der verwendeten Insulinpräparate und der Insulindosierung erörtert.

4.2 Unterschiede der Patientencharakteristika

Die Unterschiede, die sich bei der Auswertung der Patientencharakteristika ergeben haben, korrelieren mit Annahmen, die zu erwarten waren. So waren Patienten des Studienkollektivs mit Typ-2-Diabetes schwerer und älter. Außerdem zeigten sie anhand der Laboruntersuchungen Hinweise auf eine Steatosis hepatis und Dyslipoproteinämie, die sich auch signifikant häufiger in den Begleiterkrankungen wiederfanden, ebenso wie eine arterielle Hypertonie. Insgesamt ergibt sich ein Patientenbild für den Patienten mit Typ-2-Diabetes, das durch das metabolische Syndrom charakterisiert wird. Die Betrachtung der Unterschiede der Begleitmedikation passt zu den vorliegenden Begleiterkrankungen und ergibt ein stimmiges Bild. Patienten der Studie mit Typ-2-Diabetes werden häufiger mit Antihypertensiva, im Besonderen mit β -Blockern, und Diuretika behandelt als die Patienten mit Typ-1-Diabetes. All diese Unterschiede lassen sich durch die Pathophysiologie der beiden Diabetestypen, auf die bereits im einleitenden Teil näher eingegangen wurde, gut erklären. Dass sich die Unterschiede in dieser Studie so darstellen, lässt die Annahme zu, dass die Stichprobe der vorliegenden Studie in den Grundzügen die Allgemeinheit der Patienten mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 realistisch repräsentiert.

4.3 Unterschiede der verwendeten Insulinpräparate

Die vergleichende Betrachtung der verwendeten Insulinpräparate ergibt signifikante Unterschiede zwischen den zwei Studiengruppen, sowohl für die langwirksamen, als auch die kurzwirksamen Insuline. So verwenden die Patienten der Studie mit Typ-1-Diabetes häufiger die weiter entwickelten langwirksamen Insulinanaloga anstelle des bereits länger zur Verfügung stehenden NPH-Insulins. In der Literatur finden sich deutliche Hinweise, dass die langwirksamen Insulinanaloga in der in-

tensivierten Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes Vorteile mit sich bringen. So haben Insulin *glargin* und *detemir* deutlich längere Wirkzeiten, wodurch die Anzahl der Injektionen reduziert werden kann (DDG 2018). Darüber hinaus weisen sie ein recht gleichmäßiges Wirkprofil ohne Wirkspitzen auf (Lepore et al. 2000; Plank et al. 2005), was zu einer ausgeglicheneren Blutzuckerkontrolle mit geringeren Schwankungen führt (Schreiber et al. 2009). Darüber hinaus konnte anhand mehrerer Studien gezeigt werden, dass bei Verwendung der genannten langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zum NPH-Insulin das Risiko für eine Hypoglykämie geringer ist (Ratner et al. 2000; Vague et al. 2003; Hermansen et al. 2004). Ein Vergleich von Insulin *glargin* und *detemir* im Rahmen der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern durch Pieber et al. (2007) zeigte, dass bei einmaliger Gabe von Insulin *glargin* und zweimaliger Gabe von Insulin *detemir* jeweils in Kombination mit dem kurzwirksamen Analogon Insulin *aspart* eine ähnliche Blutzuckerkontrolle erreicht werden konnte. Auch im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko im Allgemeinen gab es keinen nennenswerten Unterschied. Jedoch zeigte das Therapieregime mit Insulin *detemir* ein geringeres Risiko für schwere und nächtliche Hypoglykämien (Pieber et al. 2007). Die Patienten mit Typ-1-Diabetes dieser Studie verwendeten hauptsächlich Insulin *detemir* (57 %) und nur 7 % führten ihre intensivierte konventionelle Insulintherapie mit NPH-Insulin durch.

Die Patienten mit Typ-2-Diabetes dieser Studie verwendeten zu 50 % NPH-Insulin, die andere Hälfte nutzte zu 18 % Insulin *glargin* und zu 32 % Insulin *detemir*. Dies beruht auf der unterschiedlichen Pathophysiologie der beiden Diabetestypen, denn im Rahmen der intensivierten Insulintherapie des Typ-2-Diabetes werden Verzögerungsinsuline oder langwirksame Insulinanaloga meist nur dafür verwendet, den Zeitraum über die Nacht abzudecken und somit erhöhte Nüchternblutzuckerwerte zu senken. Eine basale Insulinversorgung neben der prandialem ist in den meisten Fällen tagsüber nicht erforderlich (Liebl 2008). Doch auch für die Patienten mit Typ-2-Diabetes können die langwirksamen Insulinanaloga Vorteile aufweisen. Aufgrund des flacheren Wirkprofils konnte gezeigt werden, dass das nächtliche Hypoglykämierisiko im Vergleich zum NPH-Insulin geringer ist (Hermansen et al. 2006). Vergleicht man die beiden Analoga miteinander, so gibt es, obwohl sie sich in ihrer glykämischen Kontrolle kaum unterscheiden, Hinweise

darauf, dass es mit Insulin *detemir* zu einer geringeren Gewichtszunahme kommt (Swinnen et al. 2011; Rosenstock et al. 2008), was ein Grund dafür sein könnte, dass sich in 32 % der Fälle der Studienteilnehmer dafür entschieden wurde.

Auch bezüglich der prandialen Insuline ergeben sich Unterschiede, denn die Patienten mit Typ-1-Diabetes verwenden zu 86 % kurzwirksame Insulinanaloga, wohingegen sich bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Analoga und Normalinsulin findet. Die Patienten mit Typ-1-Diabetes sind bei Diagnosestellung jünger und fordern eher eine flexiblere Therapie ein, die sie den Tag freier gestalten lässt. Dies ermöglichen die kurzwirksamen Insulinanaloga aufgrund ihrer Pharmakodynamik und -kinetik. Sie erreichen nach schnellerem Wirkeintritt rascher ihr Wirkmaximum und fluten anschließend schneller ab, was zu einer verkürzten Wirkdauer führt. Dies entspricht eher der physiologischen endogenen Insulinwirkung als das Wirkprofil des Normalinsulins. Der Patient muss somit keinen Spritz-Ess-Abstand einhalten, kann bei niedrigen präprandialen Blutzuckerwerten das Insulin nach der Mahlzeit spritzen und benötigt keine Zwischenmahlzeit zur Vorbeugung von Hypoglykämien. Außerdem kommt es zu weniger Hypoglykämien während des Tages und der Nacht, die postprandialen Blutglukoseanstiege sind niedriger und kürzer, was insbesondere für die Gefäßschäden auf lange Sicht relevant ist, Mahlzeiten lassen sich leichter verschieben und bei erhöhten Blutzuckerwerten ist eine Korrektur früher möglich. Diese Aspekte führen insgesamt zu einer höheren Therapiezufriedenheit des Patienten. Andererseits muss bei der Anwendung von Insulinanaloga im Gegensatz zu der von Normalinsulin meist die Dosis des Basalinsulins erhöht werden (Rosak 2001; Liebl 2008).

Insgesamt stehen dem behandelnden Arzt und den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 zur Umsetzung der intensivierten konventionellen Insulintherapie vielseitige Möglichkeiten zur Auswahl. In Absprache mit dem Patienten und unter Berücksichtigung individueller Wünsche und Möglichkeiten der Umsetzung der ICT und der Therapieergebnisse ist individuell zu entscheiden, welches Präparat gewählt wird. Die Daten dieser Studie zeigen, dass bei Patienten mit Typ-1-Diabetes die Wahl signifikant häufiger auf sowohl lang-, also auch kurzwirksame Insulinanaloga fällt, wohingegen sich das Verhältnis von NPH-Insulin und

Normalinsulin zu den Insulinanaloga bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes die Waage hält. Dieser Unterschied lässt sich aufgrund der oben aufgeführten Vor- und Nachteile sowie der zu Grunde liegenden Pathophysiologie erklären und bestätigt die im Vorfeld formulierte Annahme. Neben den Vorzügen der Analoga ist jedoch nicht zu vernachlässigen, dass es zu diesen noch keine Langzeitbeobachtungen gibt.

4.4 Unterschiede in der typischen Insulindosierung

Eine weitere Annahme bestand darin, dass die Insulindosis bei Patienten mit Typ-2-Diabetes höher liegen würde als bei jenen mit Typ-1-Diabetes. Die Auswertung der Daten unserer Patienten bestätigte dies signifikant (Typ-1-Diabetes: $0,64 \pm 0,05$ IE/kg KG vs. Typ-2-Diabetes: $1,01 \pm 0,09$ IE/kg KG, $p = 0,0004$). Ein Mechanismus der Ätiologie des Diabetes Typ 2 ist die Insulinresistenz, die in engem Zusammenhang mit Adipositas und Inaktivität steht (Stumvoll et al. 2005). Wegen eben dieser gestörten Interaktion zwischen dem Insulin selbst und seinem Rezeptor kommt es zu einem Mehrbedarf an Insulin (Pfeiffer und Klein 2014). Die meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes haben eine Behandlungsphase mit oralen Antidiabetika, bevor sie mittels der intensivierten konventionellen Insulintherapie behandelt werden, so dass sie häufig noch weiter Metformin neben der ICT verordnet bekommen, da gezeigt werden konnte, dass Metformin den Bedarf an Insulin senken kann und die Gewichtszunahme im Rahmen der Insulintherapie reduziert (Goudswaard et al. 2009; Liebl 2008). So nahmen auch 12 der Studienpatienten mit Typ-2-Diabetes und einer der Patienten mit Typ-1-Diabetes neben der intensivierten Insulintherapie Metformin ein. Dennoch zeigte sich eine geringere Insulindosis bei den Studienteilnehmern mit Typ-1-Diabetes, da die beiden zuvor genannten Faktoren einen ausgeprägten Einfluss auf die Dosis haben. Darüber hinaus fiel für unsere Patienten auf, dass der Anteil des prandialen Insulins an der Gesamtinsulinmenge pro Tag bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes signifikant höher war als bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes. Ein Erklärungsansatz ist, dass diese Patienten zu den Mahlzeiten regelmäßig höhere Mengen an Kohlenhydraten zu sich nehmen als die Patienten mit Typ-1-Diabetes. Darüber hinaus könnte die Aktivität bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes höher sein, so dass we-

niger Insulin zur Verstoffwechslung der Blutglukose gebraucht wird. In der Literatur findet man zu dieser Thematik kaum Hinweise. Dies könnte in einer weiteren Studie näher beleuchtet werden.

5. Zusammenfassung

Die intensivierete konventionelle Therapie wurde ursprünglich zur Therapie des Typ-1-Diabetes entwickelt und gilt hierfür als Standardtherapie, wird aber auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beim Sekundärversagen der oralen Antidiabetika durchgeführt. Die vorliegende prospektive Studie hatte zum Ziel, die Unterschiede in der Durchführung, den Charakteristika und im Besonderen der Blutzuckereinstellungsqualität der intensivierten konventionellen Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes herauszuarbeiten. Hauptzielkriterium war der Variationskoeffizient des über 14 Tage gemessenen Nüchternblutzuckers.

An der Studie beteiligten sich je 28 Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes, die während ihres stationären Aufenthaltes im Diabeteszentrum Bad Lauterberg für die Studie gewonnen werden konnten. Nach Entlassung dokumentierten sie über einen 14-tägigen Zeitraum so genau wie möglich alle Aspekte ihrer intensivierten konventionellen Insulintherapie.

Zum Studienzeitpunkt war bei beiden Gruppen die Diagnose Diabetes mellitus ähnlich lange bekannt ($p = 0,17$). Die Patienten mit Typ-2-Diabetes waren im Schnitt neun Jahre älter und hatten einen höheren Body-Mass-Index ($p < 0,0001$). Insgesamt lag die Anzahl der Insulininjektionen pro Tag bei Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant höher ($p < 0,0001$). Sie benötigten weniger Insulin als die Patienten mit Typ-2-Diabetes ($p = 0,0004$) und verwendeten sowohl beim Verzögerungsinsulin ($p = 0,0018$) als auch beim schnellwirksamen Insulin ($p = 0,0041$) häufiger Insulinanaloge. Außerdem erlitten sie insgesamt betrachtet häufiger Hypoglykämien ($p = 0,010$). Auch die Notwendigkeit für zusätzliche Kohlenhydrate ergab sich häufiger bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ($p = 0,0003$).

Als Schwerpunkt konnte die vorliegende Studie hervorbringen, dass die Patienten mit Typ-1-Diabetes insgesamt im Tagesprofil (präprandiale und späte Standardmessungen) mit ihren Blutzuckerwerten signifikant höher ($p = 0,034$) lagen als die Patienten mit Typ-2-Diabetes. Außerdem war zu allen präprandialen Zeitpunkten und vor dem Zubettgehen der Variationskoeffizient für die Blutzucker von Tag zu Tag bei Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant höher, stark signifikant am Morgen ($32,8 \pm 2,6 \%$ vs. $18,5 \pm 1,4 \%$, p -Wert $< 0,0001$).

Schlussendlich weisen die Ergebnisse dieser Dissertation darauf hin, dass es signifikante Unterschiede sowohl in der Durchführung als auch den Behandlungsergebnissen der intensivierten Insulintherapie bei den Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes gibt. Bedeutsam erscheint, dass die Blutzuckerwerte der Patienten mit Typ-1-Diabetes signifikant stärkeren Schwankungen unterliegen und über einen längeren Zeitraum betrachtet eine geringere Kontinuität aufweisen als die der Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Die neu gewonnenen Ergebnisse könnten helfen, die Behandlung der Patienten zu optimieren. So ist die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe derer mit Diabetes Typ 1 oder 2 nicht immer eindeutig. Aufgrund der Ergebnisse erscheint es nun möglich, sich die Variabilität des Blutzuckers als Unterscheidungsmerkmal zunutze zu machen, so dass sie evtl. Anlass zur Reklassifizierung geben könnte. Fehlzusordnungen könnten so aufgedeckt und die Therapie des Patienten optimiert werden.

Zukünftige Studien sollten sich anschließen, um diese Annahme zu überprüfen. Darüber hinaus ist von Interesse, ob in der Minimierung der Variabilität des Blutzuckers ein weiteres Behandlungsziel neben dem HbA_{1c} und den mittleren Blutzuckerwerten liegt.

6. Anhang

Case-Report-Form

Patientennummer:

Visitendatum: . .

Einverständniserklärung:

Datum der Einverständniserklärung: . .

Patientencharakteristika:

Geburtsdatum: . .

Lebensalter (Jahre):

Geschlecht männlich weiblich

Körperlänge (cm):

Körpergewicht (kg): ,

Body-Mass-Index (Gewicht [kg]/(Körperlänge [m])²): ,

HbA_{1c} (%): ,

Typ-1-/2-Diabetes bekannt seit [Jahren]:

Einschlusskriterien:

	ja	nein
Alter 18-75 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Typ-1-/2-Diabetes, diagnostiziert entsprechend den Leitlinien der DDG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetesdauer ≥ 2 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einwilligung liegt vor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HbA _{1c} zwischen 5,0 und 10,0 %	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind alle Einschlusskriterien erfüllt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ausschlusskriterien:

	ja	nein
Andere Diabetesformen außer Typ-1/-2-Diabetes, diagnostiziert entsprechend den Leitlinien der DDG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aktive Tumorerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest) oder unsi- chere Kontrazeption bei Frauen zwischen 18 und 55 Jahren (außerhalb der Menopause)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behandlung mit Glukokortikoiden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorliegende Koronare Herzkrankheit mit Hinweisen auf Ischämien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unzureichend behandelte/unbehandelte arterielle Hypertonus >160 mmHg systolisch und/oder 95 mmHg diastolisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infektion / Fieber > 37 ⁵ °C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anämie mit einem Hämoglobinwert < 11,5 g/dl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leberfunktionseinschränkungen (GPT und AP > doppelte Obergrenze des Normalbereichs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60ml/min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilnahme an klinischen Studien innerhalb der vergangenen 3 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unfähigkeit oder Unwilligkeit, den Anforderungen des Proto- kolls zu entsprechen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liegt irgendein Ausschlusskriterium vor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vital Parameter:RR (mmHg): / Puls (Schläge pro Minute):

EKG:

- normal
- abnormal, nicht klinisch signifikant
- abnormal, klinisch signifikant

Körperliche Untersuchung:

	normal	abnormal	Bemerkungen falls abnormal:
Kardiovaskuläres System	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Respiratorisches System	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Zentrales und peripheres Nervensystem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Bewegungsapparat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Gastrointestinales System	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Komplikationen des Diabetes Mellitus:

- Diabetische Nephropatie:

- Diabetische Retinopathie:

- Diabetische Neuropathie:

- Diabetisches Fußsyndrom:

- Diabetische Kardiomyopathie:

- Diabetische Steatosis hepatis:

Resistenzminderung:

Lipidstoffwechselstörung:

Begleiterkrankungen

Diagnose:

Begleitmedikation:

Medikament:

Orale Antidiabetika:

Insulintherapie bei Entlassung:

Korrekturregel:

Laborwerte:

Klinische Chemie:

HbA1c [%]: ,

Glukose [mg/dl]

Triglyzeride [mg/dl]:

Gesamt-Cholesterin [mg/dl]:

LDL-Cholesterin [mg/dl]: ,

HDL-Cholesterin [mg/dl]:

GPT [U/l]:

GOT [U/l]:

AP [U/l]:

γ-GT [U/l]:

Kreatinin [mg/dl]: ,

Natrium [mmol/l]

Kalium [mmol/l]: ,

Hämatologie:

Hämoglobin [g/dl]: ,

Hämatokrit [l/l]: ,

Erythrozyten [/pl]: ,

Leukozyten [/nl]: ,

Thrombozyten [x 1000/ μ l]:

Urinanalyse:

	durchgeführt:	Ergebnis:
Urinteststreifen:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> pathologisch*

* falls pathologisch unter Kommentar spezifizieren

Schwangerschaftstest:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> positiv*
-----------------------	---	--

* falls positiv Ausschlusskriterium

Kommentare:

Eintragungen vollständig: ja nein

Datum: . .

Unterschrift (Studienarzt)

7. Literaturverzeichnis

- Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) Collaborative Group (2008): Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2560-2572
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group (2008): Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2545-2559
- American Diabetes Association (2020): 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 43, 14-31
- Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF (2011): Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13, 75-83
- Barker JM (2006): Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 1210-1217
- Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA (1981): Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20, 87-93
- Becht FS, Walther K, Martin E, Nauck MA (2016): Fasting c-peptide and related parameters characterizing insulin secretory capacity for correctly classifying diabetes type and for predicting insulin requirement in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 124, 148-156
- Beck-Nielsen H, Vaag A, Poulsen P, Gaster M (2003): Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects – experiences from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17, 445-467
- Burrack AL, Martinov T, Fife BT (2017): T cell-mediated beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes. *Front Endocrinol* 8, 343
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC (2003): Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52, 102-110
- Carreras G, Mauricio D, Perez A, de Leiva A (2000): Can all newly diagnosed subjects without type 1 diabetes-associated autoimmune markers be classified as type 1b diabetic patients? *Diabetes Care* 23, 1715-716

- DDG (2018): Therapie des Typ-1-Diabetes. S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html>; abgerufen am 09.10.2020
- DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E (1982): Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23, 313-319
- DeFronzo RA, Tripathy D (2009): Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32, 157-163
- Demir K, Keskin M, Kör Y, Karaoglan M, Bülbül ÖG (2014): Autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus is associated with elevated IgG4 but not with low vitamin D. *Hormones* 13, 361-368
- Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD (2003): Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 26, 2728-2733
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, Bethesda, Maryland (1991): Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Am J Med* 90, 450-459
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 977-986
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group (2005): Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353, 2643-2653
- Eisenbarth GS (1986): Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314, 1360-1368
- Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, Buzzigoli E, Sironi AM, Cersosimo E, Ferrannini E et al. (2007): Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 133(2), 496-506
- Gepts W (1965): Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 619-633
- Gepts W, Lecompte PM (1981): The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 70, 105-115

- Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM (2009): Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1, 1-60
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA (2004): Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 47, 622-629
- Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Ravn GM, Clauson P, Home P (2006): A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1269-1274
- Himsworth HP (2013): Diabetes mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol* 42, 1594-1598
- Jackson B, Grubbs L (2014): Basal-bolus insulin therapy and glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract* 26, 348-352
- Kilpatrick ES (2009): Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol* 3, 649-655
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2006): The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1486-1490
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2010): For debate. Glucose variability and diabetes complication risk: we need to know the answer. *Diabet Med* 27, 868-871
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL (2007): Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 50, 2553-2561
- Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salzsieder E (2007): Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 77, 420-426
- Krichbaum M, Kulzer B (2011): Hypoglykämien: Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung. *J Klin Endokrinol Stoffw* 4, 18-24

- Krishna SVS, Kota SK, Modi KD (2013): Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab.* 17, 611-619
- Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, Nathan DM, Heine RJ (2011): Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 34, 1843-1847
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN for the DCCT/EDIC Research Group (2008): Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – Revisited. *Diabetes* 57, 995-1001
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB (2000): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49, 2142-2148
- Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A (2016): Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia* 59, 13-20
- Liebl A. (2008): Differenzierte Insulintherapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologe* 4, 516-524
- Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, Gerich JE (1980): Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 29, 926-930
- Miles JM, Gerich JE (1983): Glucose and ketone body kinetics in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol Metab* 12, 303-319
- Miyazaki Y, DeFronzo RA (2009): Visceral fat dominant distribution in male type 2 diabetic patients is closely related to hepatic insulin resistance, irrespective of body type. *Cardiovasc Diabetol* 8, 1-9
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G (2000): Fasting plasma glucose variability predicts 10 - year survival of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23, 45-50
- Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. (2010): Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 12, 288-298.

- Niskanen L, Virkamäki A, Hansen JB, Saukkonen T (2009): Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the predictive study. *Diabetes Res Clin Pract* 86, 15-18
- Permutt MA, Wasson J, Cox N (2005): Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest* 115, 1431-1439
- Pfeiffer AFH, Klein HH (2014): The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 111, 69-82
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N (2006): Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 22, 232-237
- Pieber TR, Treicher HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI (2007): Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 24, 635-642
- Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, Endahl LA, Draeger E, Zdravkovic M, Pieber TR (2005): A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 28, 1107-1112
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, Galloway JA, Frank BH, Karrison T, Van Cauter E (1988a): Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81, 435-441
- Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E (1988b): Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81, 442-448
- Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E (1988c): Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318, 1231-1239
- Pozzilli P, Di Mario U, Andreani D (1982): Cell-mediated immunity and immune complexes in the pathogenesis of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Acta Diabetol Lat* 19, 295-300
- Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC (2008): Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10, 32-42

- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA (2000): Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23, 639-643
- Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS (2001): Genetics of type 1a diabetes. *Recent Prog Horm Res* 56, 69-89
- Riddle MC (1985): New tactics for type 2 diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet* 1, 192-195
- Rosak C (2001): Insulinanaloga: Struktur, Eigenschaften und therapeutische Indikationen Teil 1: Kurzwirkende Insulinanaloga. *Internist* 42, 1523-1535
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G (2008): A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51, 408-416
- Schreiber S, Landgraf W, Böhler S (2009): Wirksamkeit und Verträglichkeit von Insulin glargin in der intensivierten Insulintherapie. *Diabetes Stoffw Herz* 18, 91-98
- Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, Moulin P, Rahier J (2001): Human type 2 diabetes: morphological evidence for abnormal beta-cell function. *Diabetes* 50, 172-177
- Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JBL, de Vries JH (2009): Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia* 52, 2229-2232
- Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, de Vries JH (2010): Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 31, 171-182
- Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, de Vries JH (2011): A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 34, 855-857
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405-412

- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haefen TW (2005): Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365, 1333-346
- Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, de Vries JH (2011): Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 7, 1-65
- Takao T, Ide T, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y (2011): The effects of fasting plasma glucose variability and time-dependent glycemic control on the long-term risk of retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 91, 40-42
- Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, Matthews DR, Frighi V, Manley SE, Neil A, McElroy H, Wright D et al. (1998): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352, 837-853
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study Group (1999): Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 281, 2005-2012
- Vague P, Selam JL, Skeie S, Leeuw I, Elte JWF, Haahr H, Kristensen A, Draeger E (2003): Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regime with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 26, 590-596
- Wagner AM, Santana A, Hernandez M, Wiebe JC, Novoa J, Mauricio D (2011): Predictors of associated autoimmune diseases in families with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Diabetes Metab Res Rev* 27, 493-498
- WHO: Preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894; TSO, London 2000
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M et al. (2013): Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 309, 2473-2479
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, Lang M, Laub O, Warncke K, Lange K et al. (2020) Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 323, 339-351