

DIPLOMARBEIT

VERTIEFTE ANALYSE ZUR BEURTEILUNG DER BESCHLEUNIGTEN
INSULINWIRKUNG MIT DEM SPRINKLER KONZEPT

ERSTELLT VON

SIMONE SEREINIG

05.07.1986

ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTORIN DER GESAMTEN HEILKUNDE - DR.^{IN} MED. UNIV.
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

AUSGEFÜHRT AN DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN
ABTEILUNG ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSEL
UNTER DER ANLEITUNG VON

UNIV. – PROF. DR. MED. UNIV. THOMAS PIEBER
DR. MED. UNIV. STEFAN KORSATKO

04. April 2014

Simone Sereinig

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Klagenfurt, am 4. April 2014

Simone Sereinig

VORWORT

Meine Begeisterung für die Endokrinologie geht auf das Hören der Vorlesungen von Fr. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Obermayer-Pietsch zurück. Seit damals habe ich mich intensivst mit dem Studium weiterführender Literatur zu diesem Themenkreis beschäftigt. So stieß ich auf die Studie von Univ.-Prof. Dr. Thomas Pieber und Dr. Stefan Korsatko (Diabetes Care, 2007, [33]). In weiterer Folge suchte ich den persönlichen Kontakt zu Dr. Korsatko mit der Bitte, mir die Mitarbeit an der endokrinologischen Abteilung des Clinical Research Centers (CRC) zu ermöglichen.

Zu meinem großen Glück begann genau zu diesem Zeitpunkt ein neuer Studierendurchgang der Sprinkler-Studie mit der Bezeichnung „Sprink-01“ an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel und Dr. Korsatko nahm mich dankeswerterweise als Studienmitarbeiterin auf. Die Aufgabe, die mir aufgetragen wurde, war die Eingabe von sämtlichen, für die Studie relevanten, Patientendaten. Diese Daten sollten die Grundlage bilden für die Beantwortung folgender Forschungsfrage: Welche Injektionsstrategie - Sprinkler-Konzept vs. Einmalgabe- hat das effizientere pharmakokinetische und pharmakodynamische Wirkprofil, oder genauer gesagt, die Untersuchung der beschleunigten Insulinwirkung mit dem Sprinkler-Konzept.

Im April 2013 haben Korsatko und Mader die Arbeit „Enhanced absorption of insulin aspart as the result of a dispersed injection strategy tested in a randomized trial in type 1 diabetic patients“ in Diabetes Care publiziert und sind dabei aufgrund der oben genannten Studie zu dem Ergebnis gekommen, dass bei der Sprinkler-Methode das Wirkmaximum früher als bei der Einmalgabe, erreicht wird.

Die vorliegende Diplomarbeit kommt durch die Betrachtung der Wirkung in zehn-Minuten-Schritten und die entsprechende statistische Auswertung zu dem Ergebnis, dass bei der Sprinkler-Methode nicht nur die Resorptionszeit bis zum Wirkmaximum kürzer ist, sondern auch die gesamte Resorptionskurve steiler, höher und konstanter verläuft, was auf einen höheren und länger anhaltenden Resorptionsgrad schließen lässt. Diese Daten können als Impuls und Ausgangspunkt für weitere umfangreichere Studien dienen.

DANKSAGUNGEN

An erster Stelle möchte ich mich recht herzlich bei meinen Betreuern Univ.-Prof. Dr. Thomas Pieber und Dr. Stefan Korsatko bedanken, welche mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite standen.

Weiterer Dank gilt dem gesamten Studienteam des Clinical Research Centers, sowie den Statistikern des Joanneum Research. Ein großes Dankeschön ergeht jedoch vor allem an Dr. Thomas Augustin, welcher mich bei jeglichen statistischen Fragestellungen unterstützt hat.

ZUSAMMENFASSUNG

Material und Methoden: Die Studie wurde als monozentrische, kontrollierte, randomisierte Studie im Cross-over Design durchgeführt. Mit Hilfe der euglykämischen Glukose-Clamp Technik wurde an 12 Probanden/Probandinnen untersucht, ob die disseminierte Injektion mehrerer Insulindepots (9x2 IE) zu einer Änderung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften des kurzwirksamen Insulinanalogons Insulin Aspart führt. In zwei Clamp-Visiten wurde ein vorgegebenes Insulinvolumen (18 IE) entweder einmalig mit 18 IE oder zeitgleich jeweils zwei IE Insulin Aspart an neun Injektionsstellen verabreicht. Die simultane Injektion (9x2 IE) sollte den Wirkmechanismus einer so genannten Sprinkler-Nadel nachahmen. **Vertiefte Analyse:** Während der Erstellung dieser Arbeit wurden bereits 2013 durch Mader et al [39] die Studienergebnisse veröffentlicht. In der vertieften Analyse wurden die $AUC_{GIR/INS}$ (Fläche unter der Kurve) der ersten 80 Minuten sowie nach 180, 300 und 480 Minuten und bis zum Erreichen der maximalen GIR bzw. Insulinkonzentration berechnet. Um die tatsächliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik abzuschätzen, wurde die $AUC_{GIR0-infinity}$ und $AUC_{INS 0-infinity}$ berechnet. Die Berechnung der Flächenschnittpunkte der AUC_{GIR} und AUC_{INS} und eine grafische Darstellung der Insulinresorption waren ebenfalls Gegenstand der vertieften Analyse. **Ergebnisse:** Innerhalb der ersten 80 Minuten nach Injektion des Studieninsulins konnten signifikante Unterschiede in der AUC_{GIR} und AUC_{INS} , mit Vorteil für die disseminierte Verabreichungsstrategie, festgestellt werden. Die Zeit um die maximale Glukosekonzentration zu erreichen war für die 9x2 IE-Strategie kürzer. Der Wirkeintritt erfolgte bei der disseminierten Verabreichung früher. Die gesamte Wirkdauer war nach Injektion an mehreren Injektionsorten kürzer als bei der Einmalgabe. Durch die Berechnung der $AUC_{0-infinity}$ wurden keine weiteren Unterschiede aufgezeigt. Die Flächenschnittpunkte zeigten, dass die Flächen AUC_{GIR} und AUC_{INS} primär in der 9x2 IE Gruppe größer waren. **Conclusio:** Die Verteilung des Insulinvolumens auf mehrere Injektionsorte führte zu einer initialen Beschleunigung der pharmakodynamischen und –kinetischen Effekte, vermutlich durch eine gesteigerte Insulinresorption. Die vertiefte Analyse zeigte, dass sich der Gesamteffekt nach ca. vier Stunden ausglich. Der Trend zu einer höheren Gesamtresorption und –wirkung der nicht-disseminierten Applikationsstrategie konnte durch die Berechnung bis unendlich nicht bestätigt werden. Die positiven Effekte der disseminierten Strategie sollten in weiteren entsprechenden Studien auf ihre klinische Relevanz untersucht werden.

ABSTRACT

Material and methods: The study was a monocentric, randomized, controlled cross-over intervention study. In two euglycemic clamp studies 12 patients with type 1 diabetes were tested. We investigated whether the dispersed injection of multiple small insulin doses would change the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the short-acting insulin analogue insulin aspart. For this purpose we injected a defined volume of insulin aspart (18 IE) with two different injection strategies at each of the two euglycemic clamps. We compared the injection of one bolus (18 IE) with nine dispersed boluses of 2 IE each, given simultaneously (within one minute). The dispersed injection should mimic the properties of a sprinkler needle. **In-depth analysis:** During the preparation of this thesis trial results were published by Mader et al [39] in 2013. The data from that study served as a basis for the in-depth statistical analysis within this thesis. The in-depth analysis in this thesis includes the calculation of the AUC (area under the curve) surface intersection points and the graphical representation of insulin absorption. **Results:** Within the first 80 minutes after administration the area under the glucose curve and the area under the insulin concentration curve were greater for the 9x2 IE strategy. The time to reach the maximum GIR (Glucose Infusion Rate) was shorter for the dispersed strategy. There was no difference in GIR_{max} . The duration between insulin injection and onset of action was shorter when nine injection sites were used. The entire duration of action was shorter when insulin was administered with multiple boluses. The $AUC_{0-infinity}$ showed no further significant differences. By calculating the AUC intersection points differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic bioavailability were shown. The AUC_{INS} and AUC_{GIR} areas were primarily greater for the 9x2 IE group. **Conclusion:** By using the dispersed injection strategy, the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin aspart were primarily enforced, most likely due to increased insulin absorption. The in-depth analysis showed that pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of both groups were balanced after four hours. The trend of a total higher insulin absorption and effect within the 9x2 IE group was not confirmed by the $AUC_{0-infinity}$ calculation. The improvement of insulin profiles, which result in faster insulin absorption, should be investigated for their clinical relevance in further trials.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	iii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	xii
1 Einleitung.....	1
1.1 Diabetes mellitus	1
Diabetesformen	1
Epidemiologische Daten.....	2
Diabetes mellitus Typ 1	4
Diabetes mellitus Typ 2	6
Andere Diabetesformen.....	7
1.2 Insulin und Insulinwirkung	8
Endogenes Insulin	8
Insulinwirkung.....	8
Exogenes Insulin	9
Studieninsulin - Insulin Aspart (NovoRapid®).....	11
1.3 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	13
1.4 Begründung für die Durchführung der Studie und vertiefte Analyse.....	16
2 Ziele, Endpunkte und Variablen	18
2.1 Ziele.....	18
Ziele der Studie	18
Ziele der vertieften Analyse	18
2.2 Endpunkte	19
Primärer pharmakokinetischer Endpunkt.....	19

Sekundäre Endpunkte	19
Sekundäre pharmakokinetische Endpunkte	19
Sekundäre pharmakodynamische Endpunkte	20
Sicherheitsendpunkte	21
Variablen der vertieften Analyse	21
3 Material und Methode	22
3.1 Studiendesign	22
Euglykämische Glukose-Clamp-Technik	23
Beschreibung der Injektionsstrategien	24
3.2 Studienpopulation	27
Einschlusskriterien	27
Ausschlusskriterien	27
Sample Size Calculation	28
3.3 Visitenablauf und Erhebungen	30
Screening-Visite	30
Visite 2 (Clamp 1)	33
Visite 3 (Clamp 2)	37
Follow-up Visite	37
4 Statistische Überlegungen	38
4.1 Statistische Verfahren	38
Nullhypothese	38
Alternativhypothese der Studie	39
4.2 Statistik der vertieften Analyse	39
AUC	39
Area under the GIR curve	39
Area under the insulin curve	40
AUC to infinity	40
Berechnung der Flächenschnittpunkte	40

Resorptionsdarstellung	41
5 Ergebnisse	42
5.1 Studienprobanden/Studienprobandinnen	42
Basisinformtionen	42
Alter	42
Gewicht, Körpergröße und BMI.....	43
Jahre seit der Erstdiagnose (Diabeteslaufdauer).....	43
C-Peptid.....	43
Vitalparameter.....	43
5.2 Pharmakodynamik.....	45
Individuelle GIR Plots	45
Kurve der Mittelwerte der Glukoseinfusion	45
AUC GIR	46
5.3 Pharmakokinetik – Insulindaten.....	47
Individuelle Insulinkurven	47
Kurve der Mittelwerte der Insulinkonzentration.....	47
AUC-Insulin	48
Time to reach INS_{max} , GIR_{max}	48
Onset of action	49
5.4 Ergebnisse der vertieften Analyse	50
AUC GIR Daten	51
AUC Insulin Daten	53
AUC_{GIR} to Infinity	55
AUC_{INS} To Infinity	56
AUC Flächenschnittpunkte	57
Insulinresorptionsdarstellung	58
Individuelle Resorptionsgrafiken	58
Abbildung der Kurven der Mittelwerte	58

6	Diskussion	59
6.1	Studienergebnisse	59
6.2	Vertiefte Analyse	60
	Conclusio	63
7	Literaturverzeichnis	64
8	Anhang	69
	Tabellenverzeichnis	69
	Projektplanung	71
	Grafiken des Diabetesatlas	72
	Grafiken der Glukoseinfusionsraten	80
	Individuelle GIR-Grafiken	80
	Grafiken der Insulinkonzentration	86
	Individuelle Insulinkonzentration Grafiken	86
	Statistik – Ausgaben aus SPSS	92
	Zeit bis zum Erreichen der GIR_{max} , INS_{max}	92
	T-Test für gepaarte Stichproben	92
	Wilcoxon-Tests	93
	Statistik der vertieften Analyse – Ausgaben in Spss	94
	AUC_{GIR}	94
	Deskriptive Statistik-Normalverteilung	94
	Histogramme AUC_{GIR}	95
	Boxplots AUC_{GIR}	104
	T-Test für gepaarte Stichproben: AUC_{GIR}	111
	Nicht-parametrische Tests – Wilcoxon AUC_{GIR}	112
	AUC_{INS}	115
	Deskriptive Statistik-Normalverteilung	115
	Histogramme AUC_{INS}	116
	Boxplots AUC_{INS}	125

T-Test für gepaarte Stichproben: AUC_{INS}	132
Nicht parametrische Tests – Wilcoxon AUC_{ins}	133
Onset of action	136
T-Test für gepaarte Stichproben	137
nicht parametrischer Test - Wilcoxon.....	137
Insulinresorptionsdarstellung	138
Individuelle Resorptionsgrafiken	138

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

AUC	Area Under the Curve
AE	Adverse Event/s
BMI	Body Mass Index
BPM	Beats Per Minute
CRC	Clinical Research Center
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
DM	Diabetes Mellitus
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EKG	Elektrokardiogramm
GCP	Good Clinical Practice
GIR	Glukoseinfusionsrate
GLUT	Glukosetransporter
HbA _{1c}	glykosiliertes Hämoglobin
ICH	International Conference of Harmonisation
IDF	International Diabetes Federation
IE	internationale Einheit/en
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KHK	koronare Herzkrankheit
MDI	Multiple Daily Injection
mm/Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
μCT	Mikrofokus Computertomographie
NBZ	Nüchternblutzucker
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	orale Antidiabetika
ÖGLMKC	Österreichische Gesellschaft für Labormedizin und Klinische Chemie
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
PPH	postprandiale Hyperglykämie

1 EINLEITUNG

1.1 DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus gehört zu der Gruppe der metabolischen Erkrankungen. Diabetes geht mit einem Insulinmangel (primär bei Typ 1 Diabetes mellitus) und/oder einer Insulinresistenz (bei Typ 2 Diabetes mellitus) mit verminderter peripherer Insulinsensitivität einher (Arasteh, 2013, p. 674, [3]). Diabetes mellitus zählt zu den häufigsten, nicht-übertragbaren Erkrankungen weltweit (International Diabetes Federation, 2013, online, [26]).

DIABETESFORMEN

Eine ätiologische Einteilung des Diabetes mellitus ist an Anlehnung an die American Diabetes Association (2013, p. 70, [1]) in dieser Art möglich:

1. Diabetes mellitus Typ 1
 - a. immunvermittelte Form
 - b. idiopathische Form
2. Diabetes mellitus Typ 2
3. andere spezifische Formen
 - a. genetische Defekte in der β -Zell Funktion
(MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young, etc.)
 - b. genetische Defekte in der Insulinfunktion
 - c. Erkrankungen der exokrinen Pankreas
(Pankreatitis, Neoplasie, Zystische Fibrose, Hämochromatose, etc.)
 - d. Endokrinopathien
 - e. medikamentös oder chemisch induzierte Formen
 - f. Infektionen
 - g. außerordentliche Formen der immunvermittelten Form
 - h. andere genetische Erkrankungen die mit einem Diabetes einhergehen können
4. Gestationsdiabetes

Diese Einteilung wird als Vorlage für die vorliegende Arbeit verwendet.

EPIDEMIOLOGISCHE DATEN

Im Jahr 2013 litten weltweit ca. 5,35 % (382 Millionen) der Gesamtbevölkerung an Diabetes mellitus (International Diabetes Federation, 2013, online, [27]). In Österreich waren es 589.900 Einwohner/Einwohnerinnen (davon 288.100 männlich, 301.800 weiblich) bzw. 6,95 % aller Österreicher/Österreicherinnen, die 2013 an Diabetes litten (International Diabetes Federation, 2013, online, [28]). Es wird angenommen dass die Zahl der Diabetiker/Diabetikerinnen in Österreich im Jahr 2030 bei ca. 8 % (717.400 Einwohner) liegen wird (International Diabetes Federation, 2013, online, [28]).

Weltweit starben im Jahr 2012 4,8 Millionen Menschen (ca. 8,8 % aller Sterbefälle weltweit (World Health Organisation, 2014, online, [62]) aufgrund ihrer Erkrankung an Diabetes (International Diabetes Federation, 2013, online, [29]). In Österreich waren es laut IDF Diabetesatlas während desselben Zeitraumes 4508 Menschen (5,82 %) die an den Folgen ihrer Diabeteserkrankung starben (International Diabetes Federation, 2013, online, [28]). Derzeit noch an achter Stelle (World Health Organisation, 2014, online, [63]) soll Diabetes mellitus im Jahr 2030 an siebter Stelle der häufigsten Todesursachen stehen (World Health Organisation, 2013, online, [64]).

Diabetes mellitus Typ 1

Von den eingangs erwähnten 382 Millionen Diabetikern/Diabetikerinnen weltweit, sind ca. 10 % (38,2 Millionen Menschen) an einem Typ 1 Diabetes mellitus erkrankt (American Diabetes Association, 2013, p.67, [1]). Aufgrund eines fehlenden nationalen Diabetes-Registers sind typspezifisch aufgeschlüsselte Gesamtangaben für Österreich derzeit nicht möglich. Aus den 2011 aufgezeichneten Hauptdiagnosen der österreichischen Akut-Krankenanstalten lässt sich allerdings ablesen, dass 12 % aller behandelten Diabetespatienten/Diabetespatientinnen von einem Typ 1 Diabetes mellitus betroffen waren (Griebler, 2013, p. 16, [20]). Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen (0-14 Jahre) war 2013 im weltweiten Vergleich für Europa am höchsten (International Diabetes Federation, 2013, online, [30]).

Die meisten Diabetes-Typ 1-Fälle manifestieren sich in einem Alter von null bis 14 Jahren, wobei es bei der Inzidenz innerhalb dieser Altersgruppe weltweit große Unterschiede gibt. Von 1990-1994 variierten die Inzidenzraten in dieser Altersgruppe für Typ 1 Diabetiker/Diabetikerinnen von 0,1/100.000 pro Jahr in China und Venezuela bis hin zu 40,9/100.000 pro Jahr in Finnland (The Diamond Project Group, 2006, p. 858, [57]). 2011 betrug die Inzidenz für Österreich 13,3/100.000 (International Diabetes Federation, 2013, online, [28]), wobei im aktuellen Diabetesatlas der IDF (International Diabetes Federation) die Inzidenz im Jahr 2013 sogar mit 17,5/100.000 angegeben wird (International Diabetes Federation, 2013, online, [28]). Unabhängig von diesen Unterschieden sind die Inzidenzzahlen (Typ 1) weltweit steigend. Im Mittel steigt die weltweite Inzidenz (berechnet aus Werten von 103 Ländern) jährlich um 2,8 % (The Diamond Project Group, 2006, p. 587, [57]), in Österreich um 2,1 % pro Jahr (Rieder et al, 2004, p.8, [49]).

Diabetes mellitus Typ 2

Ca. 90 % aller Diabetiker/Diabetikerinnen leiden an einem Typ 2 Diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2013, p. 68, [1]). Weltweit und in allen ethnischen Gruppen zeigen sich für Typ 2 Diabetiker/Diabetikerinnen steigende Zahlen in der Prävalenz (Reinehr, 2013, p. 270, [48]). In Österreich ist eine Ermittlung der Diabetes-Prävalenz nur anhand teilweise bestehender Datenbestände möglich und daher nur unzureichend durchführbar. Bei den über 14-jährigen Österreichern/Österreicherinnen wurde im Jahr 2006 eine Lebenszeitprävalenz von 5,9 Prozent (5.916 Erkrankte pro 100.000 Einwohner/Einwohnerinnen) berechnet (Griebler, 2013, p. 12, [20]).

Die Inzidenzzahlen für Diabetes mellitus Typ 2 stiegen in den letzten Jahrzehnten weltweit ebenfalls dramatisch an (American Diabetes Association, 2013, p. 14, [2]). In den letzten Jahren entwickelte sich Diabetes mellitus Typ 2 auch zunehmend zu einem Problem im Kindes- und Jugendalter, die Inzidenz für Typ 2 Diabetes mellitus blieb bei österreichischen Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren während eines Zeitraumes von 1999 bis 2007 mit 0,34/100.000 (95% CI) stabil (Schober, 2009, [51]).

DIABETES MELLITUS TYP 1

Diabetes mellitus Typ 1 geht immer mit einer β -Zell-Zerstörung einher, welche zu einem absoluten Insulinmangel führt. Man unterscheidet eine immunvermittelte von einer idiopathischen Form. Der Autoimmunprozess kann neben einer genetischen Prädisposition ebenso durch exogene Faktoren (Virusinfekte, Toxine, Chemikalien) ausgelöst werden. Ein Typ 1 Diabetes wird manifest, wenn ca. 80 bis 90 % der β -Zellen zerstört sind (Arasteh, 2013, pp. 674/675, [3]) Abbildung 1 zeigt den Verlauf eines Typ 1 Diabetes.

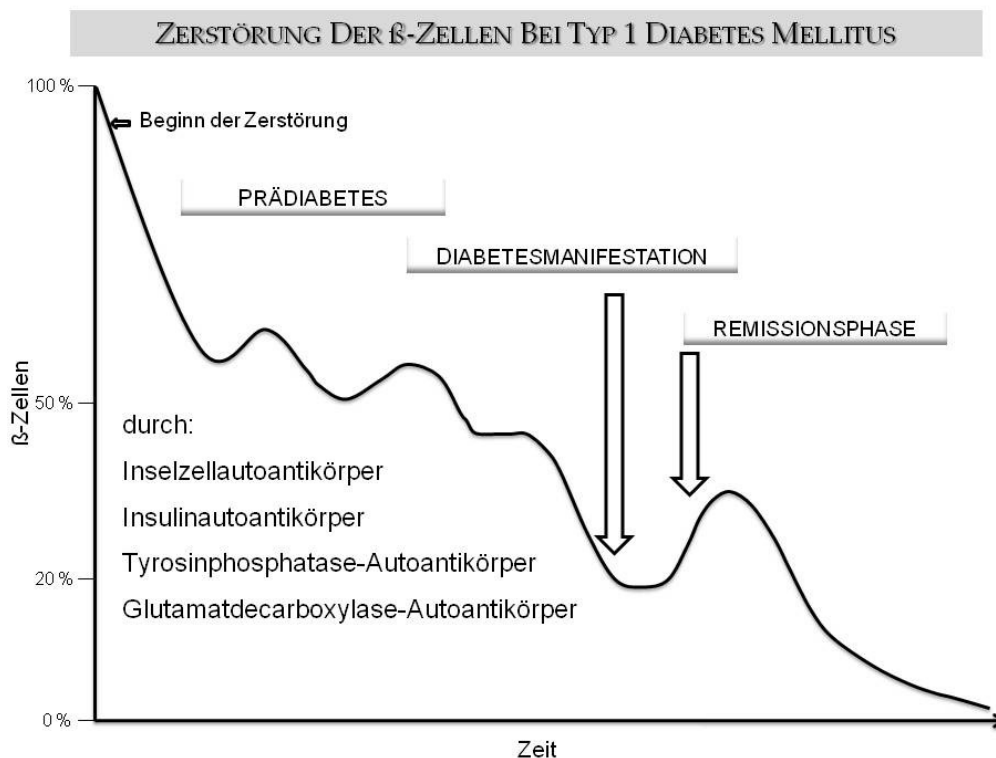


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Zerstörung der β -Zellen zum Beispiel durch Autoantikörper bei Diabetes mellitus Typ 1 immunvermittelte Form, über variablen Zeitverlauf (Kordonuri, 2004, online, [32])

Eine gestörte Glukosetoleranz oder eine abnorme Nüchtern glukose werden auch als Prädiabetes bezeichnet (Buysschaert, 2011, p.289, [7]). Dieser bleibt meist unentdeckt und ist häufig ein Zufallsbefund bei Routine- oder Vorsorgeuntersuchungen (siehe auch Kapitel Diabetes mellitus Typ 2). Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich unter anderem mit Symptomen wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Am Beginn der Erkrankung kann es häufig zu mehr oder minder stark ausgeprägten keto-azidotischen Stoffwechsellentgleisungen kommen (Herold, 2010, p. 688, [23]).

Nach Ausbruch der Krankheit kommt es in vielen Fällen zu einer sogenannten Remissionsphase (auch „Honeymoon Period“), mit temporär vermindertem Insulinbedarf, deren Dauer individuell unterschiedlich ist (Arasteh, 2013, p.675, [3]).

Die **immunvermittelte Form** manifestiert sich hauptsächlich im Kindes- und Jugendalter. Diese Form entsteht durch eine T-Zell-vermittelte autoimmune Destruktion der β -Zellen. Dieser autoimmune Prozess wird durch Inselzellautoantikörper, Insulinoantikörper, Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper und Tyrosinphosphatase-Autoantikörper angezeigt (siehe auch Abbildung 1). Bei erstmaliger Erhöhung des Serum Blutzuckerspiegels sind bei 85-90 % der Erkrankten mindestens einer, meist jedoch mehrere dieser Autoantikörper im Blut zu finden. Diese Form ist HLA-assoziiert, hat mehrere genetische Prädispositionen sowie umgebungsbedingte Faktoren (American Diabetes Association, 2013, p. 67, [1]).

Bei der Form des **idiopathischen** Diabetes mellitus (Typ 1) bleibt die Ätiologie unklar. Es besteht meist eine familiäre Vorbelastung, jedoch keine β -Zell-Autoimmunität oder HLA-Assoziation (American Diabetes Association, 2013, p. 68, [1]).

DIABETES MELLITUS TYP 2

Patienten/Patientinnen die an dieser Diabetesform erkrankt sind, weisen primär eine Insulinresistenz auf. Typ 2 Diabetes mellitus ist meist mit Übergewicht assoziiert, daher erfolgt eine Therapie in erster Linie durch Gewichtsreduktion, Umstellen der Ernährung und Steigerung der körperlichen Aktivität. In weiterer Folge werden, bei mangelhaftem Therapieerfolg, zusätzlich orale Antidiabetika für die Behandlung eingesetzt. Nach längerer Erkrankung kommt es zu einer Erschöpfung der β -Zellen, wodurch auch bei dieser Patientengruppe ein relativer Insulinmangel entsteht, welcher ebenfalls mit Insulin behandelt werden muss (American Diabetes Association, 2013, p. 68/69, [1]).

Die möglichen Ursachen einer Typ 2 Diabetes Erkrankung sind zahlreich. Obwohl eine starke Ausprägung der genetischen Prädisposition vorhanden ist, ist die Genetik dieser Diabetesform sehr komplex und bis zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vollkommen erforscht. Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, geringe körperliche Aktivität, Hypertonus, Dyslipidämie, Adipositas, ein erhöhter abdomineller Fettanteil und für Frauen ein früherer Gestationsdiabetes. Beim Typ 2 Diabetes entwickelt sich die Hyperglykämie langsam und ist anfangs oft nicht stark ausgeprägt. Patienten/Patientinnen nehmen die Symptome einer Hyperglykämie oftmals nicht wahr und bleiben jahrelang ohne Diagnose (American Diabetes Association, 2013, p. 68/69, [1]).

Die Diagnose kann mit Hilfe des nüchtern Blutglukose-Wertes oder eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) gestellt werden. Bei nüchternen Glukosewerten im venösen Plasma von 100-125 mg/dl spricht man von einer abnormen Nüchternglukose (IFG=impaired fasting glucose). Ist der Nüchternblutzuckerwert an zwei Tagen ≥ 126 mg/dl (venös), so spricht man von einem manifesten Diabetes. Ein oGTT wird normalerweise nur bei Risikogruppen, gestörter Nüchternglukose, Gestationsdiabetes oder widersprüchlichen Ergebnissen durchgeführt. Ein manifester Diabetes besteht, wenn ein oGTT (75 Gramm Glukose) nach zwei Stunden einen Wert von ≥ 200 mg/dl (venös) ergibt (Roden, 2012, p. 2, [50]).

ANDERE DIABETESFORMEN

Die **MODY-Form** (Maturity Onset Diabetes of the Young) des Diabetes ist durch genetische Defekte in der β -Zell Funktion charakterisiert. Sie geht mit einer verminderten Insulinsekretion bei meist normaler Insulinfunktion einher. Diese Form wird autosomal dominant vererbt. Zum derzeitigen Zeitpunkt konnten Abweichungen an sechs unterschiedlichen Genloci identifiziert werden. Die häufigste Form ist mit einer Mutation am Chromosom 12 (HNF 1a) assoziiert (American Diabetes Association, 2013, p. 69, [1]).

Jeder pankreasschädigende Prozess kann ebenso Diabetes mellitus verursachen. Man spricht hier von **pankreoprivem** Diabetes. Pankreatitis, Infektionen, Pankreatektomie, Trauma, Karzinome, Hämochromatose und zystische Fibrose können je nach Ausprägung zu einer β -Zell Zerstörung und daraus resultierender vermindelter Insulinsekretion führen. Das Ausmaß der Zerstörung muss meist sehr ausgeprägt sein um einen Diabetes zu verursachen (American Diabetes Association, 2013, p. 69, [1]).

1.2 INSULIN UND INSULINWIRKUNG

ENDOGENES INSULIN

Proinsulin wird am rauen endoplasmatischen Retikulum der pankreatischen β -Zellen gebildet. Im Golgi-Apparat erfolgt die Konzentrierung und Kompartimentierung in Vesikel (so genannte B-Granula). Durch die membrangebundene Protease wird die sogenannte C-Kette (C-Peptid) abgespalten (Lüllmann, 2010, p. 440, [38]). Endogen produziertes Insulin und abgespaltenes C-Peptid sind folglich äquimolar sezerniert. Mit Hilfe der quantitativen Bestimmung des C-Peptids im Blut kann somit bei Typ 1 Diabetikern/Diabetikerinnen eine Aussage über die noch vorhandene endogene Insulinproduktion gemacht werden (Arasteh, 2013, p. 675, [3]). Durch die oben genannte Abspaltung der C-Kette entsteht das Insulinmolekül. Es besteht aus zwei Aminosäureketten (A-Kette, B-Kette), welche durch zwei Disulfidbrücken verbunden sind. Durch die Nähe zur Zellmembran können die Insulinvesikel bei adäquatem Reiz sofort mit dieser verschmelzen und ihren Inhalt in den Extrazellulärraum abgeben. Von dort gelangt Insulin schnell über die gefensterten Kapillarwände in das Blut (Lüllmann, 2010, p 440/441, [38]).

INSULINWIRKUNG

Insulin wirkt auf Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren an der Zellmembran der Zielzellen. Dort wird die Tyrosinkinase aktiviert. Diese überträgt Phosphatgruppen auf intrazelluläre Proteine (vor allem jene vom Typ „Insulinrezeptor-Substrat IRS“). Die phosphorylierten Proteine leiten das Insulinsignal auf nachgeschaltete Prozesse weiter. Die Folge ist eine gesteigerte Aufnahme und Verwertung von Glukose aus dem Blut, die im folgenden Teil genauer erläutert wird. Glukose kann die Zellmembran nur mit Hilfe von Transportproteinen überwinden. Einige dieser Glukosetransporter (GLUT) sind insulinabhängig, wie zum Beispiel GLUT 4 im Skelettmuskel, Herzmuskel und Fettgewebe. Insulin bewirkt dadurch die Aufnahme von Glukose in die Zelle. Insulinunabhängige Glukosetransporter (GLUT 2) befinden sich in den pankreatischen β -Zellen und in Hepatozyten, sowie im ZNS (GLUT 1) (Lüllmann, 2010, p. 441, [38]).

Durch die Bindung von Insulin an oben genannte Insulin-Rezeptoren wird ebenso die Aufnahme von Aminosäuren, Fettsäuren, Kalium-Ionen und Natrium-Ionen stimuliert. In den hepatischen Zellen führt die Zufuhr von Glukose und Kalium zu einer Speicherung von Energie in Form von Glykogen, Proteinen und Triglyzeriden. Im Skelettmuskel wird Energie in Form von Glykogen (und Proteinen) gespeichert. In Adipozyten wird die Glykogen- und die Triglyzerid-Synthese begünstigt. Die Aktivierung dieser Energiespeicher erfolgt dann, bei Bedarf, durch Adrenalin und Glukagon (Lüllmann, 2010, p. 441, [38]).

EXOGENES INSULIN

Insulin wird derzeit in internationalen Einheiten (IE) entweder mittels Insulinspritze bzw. Insulinpen oder unter Verwendung einer Insulinpumpe (CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) subkutan appliziert. Der individuelle Insulinbedarf ist abhängig von der Restfunktion der β -Zellen, der Insulinsensitivität und der Kohlenhydratzufuhr. Für Typ-1 Diabetiker/Typ-1 Diabetikerinnen ohne Restfunktion kann als grober Richtwert angenommen werden, dass etwa 50 – 60 % der Insulin-Gesamttagesdosis auf prandiales Insulin entfallen (Lechleitner, 2012, p. 17, [34]).

Um eine individuell angepasste und physiologische Therapie zu ermöglichen, sind derzeit eine Vielzahl an Insulinen mit unterschiedlichen Wirkprofilen erhältlich. Sie lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

1. kurzwirksame Insuline
 - a. Normalinsuline/Humaninsuline
 - b. kurzwirksame Insulinanaloga
2. langwirksame Insuline
 - a. Verzögerungsinsuline (NPH)
 - b. langwirksame Insulinanaloga
 - c. sehr langwirksame Insulinanaloga
3. Mischinsuline (Arasteh, 2013, p.691, [3]).

Eine Auflistung über die wichtigsten kurzwirksamen Insuline mit deren Wirkeintritt, Wirkmaximum und Wirkdauer sind in folgender Tabelle (Tabelle 1) ersichtlich. Da die anderen Insulingruppen nicht studienrelevant sind, wurde auf eine genauere Beschreibung dieser verzichtet.

GRUPPE	INSULINE	WIRKEIN- TRITT	WIRKPEAK	WIRKDAUER
Normalinsuline (Humaninsuline)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuman Rapid[®] • Actrapid HM[®] • Huminsulin Normal[®] 	15-30 Min	2-3 h	5-7 h bis 8 h
kurzwirksame Insulinanaloga	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin Lispro (Humalog[®]) • Insulin Aspart (NovoRapid[®]) • Insulin Glulisine (Apidra[®]) 	5-15 Min	1-1,5 h	3-4 h

Tabelle 1 Auswahl von kurzwirksamen Insulinen mit deren Wirkeintritt in Minuten, Wirkmaximum in Stunden und Wirkdauer in Stunden (Arasteh, 2013, p.691, [3]) (Beubler, 2007, p. 108, [6]) (Graefe, 2011, p.405, [19])

Kurzwirksame Insulinanaloga unterscheiden sich somit von Normalinsulinen durch einen schnelleren Wirkeintritt, ein früheres Wirkmaximum und eine kürzere Wirkdauer, wie auch in Abbildung 2 ersichtlich ist:

WIRKPROFILE KURZWIRKSAMER INSULINE

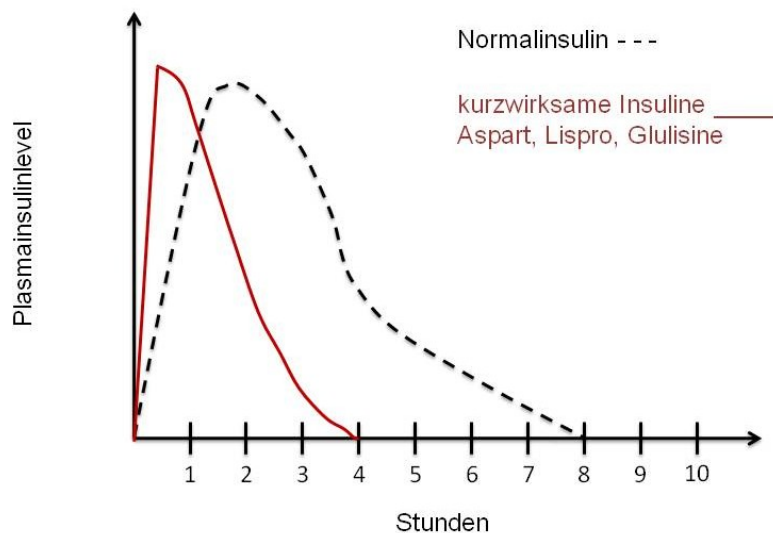


Abbildung 2 Darstellung zum Vergleich der Wirkprofile von kurzwirksamen Insulinen. Normalinsulin wird mittels gestrichelter Linie dargestellt (Arasteh, 2013, p 691, [3]) (Beubler, 2007, p. 108, [6]) (Graefe, 2011, p. 405 [19])

Studieninsulin - Insulin Aspart (NovoRapid®)

Insulin Aspart ist ein kurzwirksames Insulinanalogon (Beubler, 2011, p. 108, [6]). Es wurde von der Firma Novo Nordisk (DK) auf den Markt gebracht. Die molekulare Struktur von Insulin Aspart wurde verändert indem Prolin an Position B28 der Molekülkette durch Asparaginsäure ersetzt wurde. Durch diese Modifikation wird der Zerfall der Hexamere im subkutanen Gewebe beschleunigt und die Resorption der Insulinmonomere findet schneller statt (Mudaliar, 1999, pp. 1501/1502, [43]) (NovoNordisk, 2013, online, [44]).

Insulinmoleküle liegen aufgrund von Selbstassoziation (Aneinanderlagerung) in Form von Hexameren vor. Um von den Kapillaren resorbiert werden zu können müssen die Insulinhexamere zuerst in Dimere und dann in weiterer Folge in Monomere zerfallen. Diese Dissoziation ist maßgeblich für das Wirkprofil der Insuline (Forst, 2001, p. 119, [17]). Die Insulinresorption kann durch einige Variablen verändert werden. Hierzu zählen der Injektionsort, Bewegung, Erhöhung der Hauttemperatur und das Rauchen. Aber auch die Konzentration bzw. das Volumen des applizierten Insulins können zu einer veränderten Resorption führen (Mudaliar, 1999, p. 1505, [43]) (Dandona, 1978, p.480, [10]) (Berger, 1982, p. 77, [5]).

Ein gesteigerter Blutfluss in der Umgebung des Injektionsortes kann die Resorptionsrate ebenso steigern (Kang, 1991, p.942, [31]). Durch Massagen der Injektionsstelle konnte die Resorption ebenfalls gesteigert werden. Dieser Effekt entsteht vermutlich durch die Hyperämie und erhöhte Temperatur am Injektionsort (Linde, 1986, pp. 570/573/574, [36]).

1.3 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Bedingt durch das suboptimale Wirkprofil von Normalinsulin kommt es bei vielen Patienten/Patientinnen zu erhöhten Blutzuckerspiegeln nach dem Essen (postprandiale Hyperglykämien = PPH). Des Weiteren besteht durch die lange Wirkdauer ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten. Durch die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes können diese Risiken zwar reduziert werden, für viele Patienten/Patientinnen bleiben die PPH und die Hypoglykämien im Bereich der Insulintherapie ein limitierender Faktor. Auf Grund dieser Tatsache wurden schnellwirksame Insulinanaloga, welche direkt vor dem Essen appliziert werden können, entwickelt (Mudaliar, 1999, pp.1501/1502, [43]). Durch die Verwendung eines Basis-Bolus Prinzips, mit schnellwirksamen Insulinanaloga wie Insulin Aspart, können zwar wesentlich physiologischere Wirkprofile erreicht werden, allerdings bleiben die postprandiale Blutzucker-Kontrolle und das Hypoglykämierisiko als beträchtlich Faktor bestehen (Hermansen, 2004, pp. 622/623/627, [22]) (Raskin, 2000, p. 587, [46]). Weitere Verbesserungen, vor allem im Hinblick auf den Wirkeintritt, sind erstrebenswert (Tibaldi, 2012, p. 611, [58]).

Die postprandiale Hyperglykämie (PPH) ist durch einen schnellen Anstieg des Blutzuckers nach dem Essen charakterisiert und könnte eine größere Rolle für das Auftreten von Spätkomplikationen des Diabetes spielen, als zunächst erwartet (Ceriello, 2005, p. 1, [8]). Postprandiale Hyperglykämien und Dyslipidämie stellen gemeinsam mit länger andauernden Hyperglykämien einen autonomen Risikofaktor für die Entstehung von diabetischen mikro- und makroangiopathischen Komplikationen dar. Eine verbesserte Therapiestrategie um postprandiale Glukosespitzen und daraus folgende Komplikationen zu minimieren ist daher erstrebenswert (Rebolledo, 2005, pp. 192/205, [47]).

Eine Möglichkeit die Insulinwirkung zu beschleunigen ist die Änderung der Insulinresorption im subkutanen Gewebe. Edsberg et al (1987, p. 1373, [14]) beschrieben das Wirkprinzip einer sogenannten Sprinkler-Nadel als sehr effektiv. Diese an der Spitze verschlossene Nadel hat entlang ihres Verlaufes 14 Löcher, um disseminiert multiple kleinere Insulindepots zu setzen (siehe Abbildung 3). Somit wurde das gesamte applizierte Volumen auf eine größere Resorptionsfläche verteilt. Durch die Verabreichung von Humaninsulin (Insulin Actrapid) mittels Sprinkler Nadel konnte die Insulinresorptionsrate und folglich die Glukose-Antwort verbessert werden. Durch solch eine disseminierte Verabreichung von Insulin Aspart könnte es zu Verbesserungen der Basis-Bolus Therapie, mit möglicher Senkung der postprandialen Glukosespitzen, kommen (Edsberg, 1987, p. 1373, [14]).

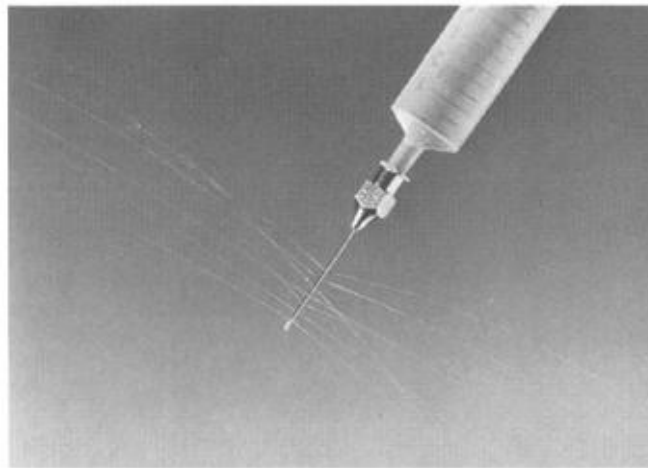


Abbildung 3 Sprinkler-Nadel, welche an der Spitze verschlossen ist und entlang des Schaftes mehrere Depots abgibt

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von kurzwirksamen Insulinen wurden in verschiedenen Reviews unterschiedlich beschrieben (Lehmann, 2007, [35]) (Trajanoski, 1993, [59]). Bezugnehmend auf Lehmann et al (2007, p. 792) sank die Resorptionsrate von subkutan appliziertem Insulin, je größer das applizierte Volumen war. Andererseits beschrieben Trajanoski et al in einem theoretischen Modell, dass die Resorptionsrate von monomeren Analoga nicht an die Konzentration gebunden war. Es konnten keine signifikanten Änderungen der Resorptionsrate für monomere Insulinanaloga bei unterschiedlichen Volumina oder Injektionstiefen im Modell errechnet werden (1993, p. 224, [59]).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz, für welchen eine erhöhte Insulinresorption von Vorteil sein könnte, ist die „künstliche Bauchspeicheldrüse“ (sog. „Closed-Loop-System“). Durch dieses System wird versucht die Blutzuckereinstellung bei Diabetikern/Diabetikerinnen zu automatisieren. Eine Variante dieses Systems misst in regelmäßigen Abständen mit Hilfe eines subkutanen Sensors interstitielle Glukosewerte. Diese werden in einen EDV-gestützten Kontrollalgorithmus eingespeist. Die daraus berechnete Insulinmenge wird bedarfsgerecht und kontinuierlich über eine Insulinpumpe in das subkutane Fettgewebe abgegeben. Bei den verwendeten Insulinen handelt es sich um schnellwirksame Insulinanaloga (Elleri, 2011, [15]). Eine beschleunigte Resorption der schnellwirksamen Insulinanaloga, könnte durch entsprechende Veränderungen der Kontrollalgorithmen, zu einer stabileren Blutzuckereinstellung führen (Mader, 2013, p. 16, [39]).

1.4 BEGRÜNDUNG FÜR DIE DURCHFÜHRUNG DER STUDIE UND VERTIEFTE ANALYSE

In Anlehnung an den soeben angeführten wissenschaftlichen Hintergrund galt es herauszufinden, ob die Resorptionsrate des Insulinanalogons Insulin Aspart durch eine disseminierte Verteilung ebenfalls weiter beschleunigt werden könnte, wie bereits für Humaninsulin gezeigt (Edsberg, 1987, [14]). Verglichen wurden hierzu zwei unterschiedliche Injektionsstrategien bei einem konstanten Injektionsvolumen. Das Insulin wurde entweder als Einmalbolus mit 18 internationalen Einheiten oder mit neun zeitgleichen Injektionen mit jeweils zwei internationalen Einheiten appliziert. Die disseminierte Injektionsstrategie mittels neun Injektionen sollte das Prinzip einer Sprinklernadel nachahmen. Die beiden Applikationsformen wurden ex-vivo mittels Mikrofokus Computertomografie (μ CT) und in-vivo mittels euglykämischer Clamp-Technik getestet. Die μ CT Ergebnisse wurden herangezogen um die mögliche Zunahme im Oberflächen-Volumen-Verhältnis zu berechnen. Mittels Clamp-Technik wurden die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkprofile der beiden Injektionsstrategien bestimmt (Mader, 2013, pp.6/7, [39]).

Während der Diplomarbeitungsplanung wurden Theorien generiert, um vertiefte Analysen der erhobenen Daten durchführen zu können, welche nicht im Studienprotokoll vorgesehen waren.

- 1) Insulin Aspart erreicht seine Konzentrations- und Wirkmaxima je nach Applikationsform innerhalb der ersten 120 Minuten. Deshalb wurde eine detaillierte Berechnung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Werte in den ersten eineinhalb Stunden der Clamps durchgeführt. Durch diese kürzeren Berechnungsintervalle sollte dargestellt werden, zu welchem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Applikationsformen nachweisbar sind.
- 2) Um die im Protokoll geplanten Studiendaten der $AUC_{GIR/INS}$ (Fläche unter der Kurve) zu ergänzen, beziehungsweise um die Daten miteinander zu vergleichen, wurden Werte nach 180, 300 und 480 Minuten und zum Zeitpunkt bis der maximalen GIR (Glukoseinfusionsrate) beziehungsweise der maximalen Insulinkonzentration errechnet.

- 3) Im Zuge der Datenauswertung war aufgefallen, dass einige Wirkprofile zum geplanten Ende der Versuche (480 Minuten nach Studieninsulinapplikation) den Nullwert noch nicht erreicht hatten. Um einen eventuellen Einfluss dieser unterbrochenen Profile auf die Resultate der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik darzustellen, wurden innerhalb der vertieften Analyse für AUC_{GIR} und AUC_{INS} die jeweiligen AUC-Werte bis unendlich berechnet und auf signifikante Unterschiede untersucht.

- 4) Ein weiterer Neuigkeitswert der vertieften Analyse bestand in der Berechnung der Flächenschnittpunkte (AUC_{GIR} und AUC_{INS}) sowie in der Darstellung der Insulinresorptionskurven.

2 ZIELE, ENDPUNKTE UND VARIABLEN

2.1 ZIELE

ZIELE DER STUDIE

Primäres Studienziel war der Vergleich der pharmakokinetischen Antwort (Zeit die benötigt wurde, um die maximale Insulinkonzentration im Serum zu erreichen) nach subkutaner Injektion eines definierten Volumens (18 internationale Einheiten) durch zwei unterschiedliche Verabreichungsstrategien (1x18 vs. 9x2).

Sekundäre Ziele der Studie bezogen sich auf die Darstellung und den Vergleich der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkprofile der beiden Darreichungsformen des schnellwirksamen Insulin Aspart. Ein weiteres sekundäres Studienziel war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit nach subkutaner Injektion von Insulin Aspart, wobei beide Verabreichungsstrategien kontrolliert wurden.

ZIELE DER VERTIEFTEN ANALYSE

Im Rahmen der vertieften Analyse wurden weiterführende Berechnungen durchgeführt (siehe Kapitel Begründung für die Durchführung der vertieften Analyse). Die Ziele der vertieften Analyse waren:

- 1) Eine detaillierte Berechnung der AUC_{GIR} und AUC_{INS} in den ersten eineinhalb Stunden
- 2) Zusätzliche Berechnung der AUC_{GIR} und AUC_{INS} nach 180, 300 und 480 Minuten sowie bis zum Erreichen der maximalen GIR bzw. Insulinkonzentration
- 3) Berechnung der AUC_{GIR} und AUC_{INS} bis unendlich
- 4) Berechnung der Flächenschnittpunkte der AUC_{GIR} und AUC_{INS} Flächen und die grafische Darstellung der Insulinresorption.

2.2 ENDPUNKTE

PRIMÄRER PHARMAKOKINETISCHER ENDPUNKT

t_{INSmax}	Zeit bis zum Erreichen der maximal aufgezeichneten Insulin Aspart Konzentration im Serum
---------------------	------------------------------------------------------------------------------------------

SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Sekundäre pharmakokinetische Endpunkte

Die sekundären pharmakokinetischen Parameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

$t_{10\% \text{max(INS)}}$	Zeit bis zum Erreichen von 10 % der maximal aufgezeichneten Insulin Aspart Konzentration im Serum
$t_{50\% \text{max(INS)}}$	Zeit bis zum Erreichen von 50 % der maximal aufgezeichneten Insulin Aspart Konzentration im Serum
$C_{\text{max(INS)}}$	maximal aufgezeichnete Insulin Aspart Konzentration
$AUC_{0-480\text{min(INS)}}$	Fläche unter der Kurve der Insulin Aspart Konzentration, von null bis acht Stunden
$AUC_{0-0,5\text{h(INS)}}$ $AUC_{0-1\text{h(INS)}}$ $AUC_{0-2\text{h(INS)}}$ etc.	Fläche unter der Kurve der Insulin Aspart Konzentration, bei diversen Zeitintervallen
$AUC_{0-t_{\text{max(INS)}}$	Fläche unter der Kurve der Insulin Aspart Konzentration, vom Zeitpunkt null bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration im Serum
$AUC_{0-\infty(INS)}$	Fläche unter der Kurve der Insulin Aspart Konzentration, vom Zeitpunkt null bis zu einem unendlichen Zeitpunkt
Onset of action/ Wirkungseintritt	Zeitpunkt bis zum erstmaligen Erscheinen von Insulin Aspart im Serum > 30 pmol/L nach der Verabreichung des Studienmedikaments

Tabelle 2 wichtige studienrelevante pharmakokinetische Parameter (Studienprotokoll, 2011, pp. 9/10, [40])

Sekundäre pharmakodynamische Endpunkte

Die sekundären pharmakodynamischen Parameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

$t_{\max(\text{GIR})}$	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion
$t_{10\% \max(\text{GIR})}$	Zeit bis zum Erreichen von 10 % der maximalen Glukoseinfusion
$t_{50\% \max(\text{GIR})}$	Zeit bis zum Erreichen von 50 % der maximalen Glukoseinfusion
GIR_{\max}	maximale Glukoseinfusionsrate
$\text{AUC}_{0-8 \text{ h}(\text{GIR})}$	Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate von null bis acht Stunden
$\text{AUC}_{0-0,5\text{h}(\text{GIR})}$ $\text{AUC}_{0-1\text{h}(\text{GIR})}$ $\text{AUC}_{0-2\text{h}(\text{GIR})}$ etc.	Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate zu diversen Zeitintervallen
$\text{AUC}_{0-t_{\max}(\text{GIR})}$	Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate vom Zeitpunkt null bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusionsrate
$\text{AUC}_{0-\infty(\text{GIR})}$	Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate vom Zeitpunkt null bis zu einem unendlichen Zeitpunkt
Onset of action/ Wirkungseintritt	Zeitpunkt, an welchem sich, nach der Verabreichung des Studienmedikaments, die Glukosekonzentration im Plasma um mindestens 5 mg/dl vom Ausgangwert erniedrigt hat
Duration of action/ Wirkdauer	Zeitdauer vom Wirkeintritt bis zu jenem Zeitpunkt an dem die Plasmaglukose, ohne jegliche weitere Glukosezufuhr, einen Wert von 150 mg/dl überschreitet

Tabelle 3 Wichtige studienrelevante pharmakodynamische Parameter (Studienprotokoll, 2011, p.10, [40])

Sicherheitsendpunkte

1. Adverse events
2. Laboratory safety variable (Laborwerte)
3. körperliche Untersuchung
4. Vitalparameter
5. Elektrokardiogramm

Variablen der vertieften Analyse

$AUC_{GIR\ 0-10 - 0-90, 180, 300\ und\ 480}$ Minuten	Flächen unter der Kurve der Glukoseinfusion zu den Zeitpunkten 0-10 bis 0-90, 180, 300 und 480 Minuten
$AUC_{GIR\ t_{max}}$	Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusion bis zum Eintreten der maximalen Glukoseinfusion
$AUC_{INS0-10 - 0-90, 180, 300\ und\ 480}$ Minuten	Flächen unter der Kurve der Insulinkonzentration zu den Zeitpunkten 0-10 bis 0-90, 180, 300 und 480 Minuten
$AUC_{INS\ t_{max}}$	Fläche unter der Kurve der Insulinkonzentration bis zum Erreichen der maximal aufgezeichneten Insulinkonzentration
$AUC_{GIR\ to\ infinity}$	Die Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusion bis unendlich, Berechnung der Werte bis die Kurve den Nullpunkt erreichen würde
$AUC_{INS\ to\ infinity}$	Die Fläche unter der Kurve der Insulinkonzentration bis unendlich, Berechnung der Werte bis die Kurve den Nullpunkt erreichen würde
Schnittpunkt der Flächen AUC_{GIR} zum Vergleich von 1x18 vs. 9x2 IE	
Schnittpunkt der Flächen AUC_{INS} zum Vergleich von 1x18 vs. 9x2 IE	
Insulinresorptionskurven zum Vergleich von der Injektionsstrategien mit 1x18 bzw. 9x2 IE	

Tabelle 4 Parameter für die vertiefte statistische Analyse

3 MATERIAL UND METHODE

3.1 STUDIENDESIGN

Bei der hier vorgestellten Untersuchung handelte es sich um eine kontrollierte, monozentrische, randomisierte Studie im Cross-Over Design. Insgesamt wurden 12 Patienten/Patientinnen mit Typ 1 Diabetes mellitus (Therapie mit MDI = Multiple Daily Injections oder CSII) in die Studie eingeschlossen. Jeder Teilnehmer/jede Teilnehmerin erhielt eine Screeningnummer in aufsteigender Reihenfolge. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Declaration of Helsinki, mit gültigem Votum der Ethikkommission und unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Richtlinien (International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice) durchgeführt (World Medical Association, 2008, [61]) (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996, [25]).

Die Studie bestand aus vier Visiten, welche jeweils am Clinical Research Center (CRC, Zentrum für Medizinische Forschung Graz) stattfanden. Die Gesamtdauer der Studie betrug, für den jeweiligen Patienten/die jeweilige Patientin, zwischen 14 und 65 Tage. Als erstes fand eine Screening-Visite statt, zwei bis 21 Tage darauf erfolgte die erste Clamp-Visite, in welcher die Patienten/Patientinnen entweder einmalig 18 IE oder an neun Injektionsstellen zwei IE Insulin Aspart injiziert bekamen. Welche der beiden Injektionsstrategien zuerst untersucht wurde, wurde randomisiert um einen möglichen BIAS (systematischer Fehler, Verzerrung) zu vermeiden. Ein doppelblindes Design wäre mittels Double-Dummy Technik prinzipiell möglich gewesen. Die dafür notwendige hohe Anzahl von Placebo-Injektionen wurde jedoch als unethisch bzw. zu belastend eingestuft. Die Studie wurde daher nicht verblindet durchgeführt. Während der Clamp-Untersuchungen wurden die Blutglukosewerte der Probanden/Probandinnen mittels variabler Glukoseinfusion konstant im euglykämischen Bereich ($100 \text{ mg/dl} \pm 20 \%$) gehalten. Um die pharmakokinetischen (Plasma-Insulin-Level) und pharmakodynamischen (Plasma-Glukose-Level) Parameter zu evaluieren, wurden während der Clamp-Untersuchungen Blutproben von den Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen abgenommen. Nach einer „Wash-out-Phase“ zwischen fünf und 21 Tagen wurde die zweite (identische) Clamp-Visite durchgeführt, wobei je nach Ergebnis der Randomisierung die andere Injektionsstrategie untersucht wurde. Nach weiteren fünf bis 21 Tagen fand eine Follow-up-Visite (Abschluss-Kontroll-Untersuchung) statt.

EUGLYKÄMISCHE GLUKOSE-CLAMP-TECHNIK

Die euglykämische Glukose-Clamp-Technik wurde ursprünglich entwickelt um die Gewebesensitivität auf exogen zugeführtes Insulin zu messen (DeFronzo, 1979, p. 214, [12]) (Swinnen, 2008, p. 1790, [56]). Die euglykämische Glukose-Clamp-Technik stellt aber auch die bestmögliche Art dar, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften eines Insulins zu evaluieren. Durch ihre Anwendung sind Resultate nachvollziehbar, reproduzierbar und vergleichbar (Heinemann, 2004, p. 698, [21]).

Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie müssen sich im nüchternen Zustand befinden. Ihnen wird in jeden Arm ein venöser peripherer Zugang gelegt. Einer für die Zufuhr von Glukose beziehungsweise Insulin, der andere für die Blutprobenabnahme. Die Blutproben werden verwendet um die aktuellen Blutglukosewerte zu bestimmen, aber auch um die Insulinkonzentration im Blut zu evaluieren. Um arterialisierendes, venöses Blut zu erhalten wird jener Arm, welcher der Blutprobenabnahme dient mit Hilfe einer Heizdecke thermoreguliert (37°C) gelagert. Diese Arterialisierung wird durchgeführt, um trotz venöser Blutabnahme Blutglukosewerte zu erhalten, welche möglichst den arteriellen Blutglukosewerten entsprechen (McGuire, 1976, p. 572, [42]) (Liu, 1992, p. 287, [37]). Die Durchgängigkeit der Leitung, welche der Blutprobenabnahme dient, wird mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung gewährleistet. Während der so genannten „Run-in“-Periode bekommen die Probanden/Probandinnen entweder Insulin oder Glukose infundiert, um einen stabilen Plasmaglukosewert von 100 mg/dl ($\pm 20\%$) zu erlangen und konstant zu halten. Bevor mit der Injektion des Studieninsulins begonnen werden kann, muss der Glukosewert im Plasma ohne Zufuhr von Glukose mindestens eine Stunde konstant bei 100 mg/dl ($\pm 20\%$) gehalten werden. Der Zeitpunkt „Zeitpunkt 0“ bezeichnet das Ende der Run-in Periode. Dieser Zeitpunkt geht mit der Applikation des Studien-Insulins einher.

Wird, wie bei dieser Studie zutreffend, ein kurzwirksames Insulin untersucht, muss sichergestellt werden, dass die Insulininfusion mit Humaninsulin aus der Run-in Periode keinen weiteren Einfluss auf die Clamp-Periode hat. Es ist daher nötig die variable Insulininfusion mit Humaninsulin in den letzten 10 Minuten vor Studieninsulinapplikation in mehreren Etappen zu senken, um ein Weiterwirken von Humaninsulin nach Studieninsulinapplikation auszuschließen. Bei der Untersuchung von kurzwirksamen Insulinen beginnt der Blutzuckerspiegel kurze Zeit nach der Applikation des Studieninsulins zu sinken. Um die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen im euglykämischen Bereich ($100 \text{ mg/dl} \pm 20 \%$) zu halten, muss nun mit einer variablen Glukoseinfusion begonnen werden. Diese wird im Verlauf der Clamp so angepasst, dass bis zum Ende der Insulinwirkung (bzw. bis zum Ende des Experiments nach acht Stunden) euglykämische Verhältnisse herrschen (Zielwert= $100 \text{ mg/dl} \pm 20 \%$). Am Ende der Insulinwirkung beginnt der Blutzucker wieder von selbst zu steigen, wodurch keine weitere Glukoseinfusion benötigt wird. Die gesamte Clampdauer nach Injektion des Studieninsulins beträgt acht Stunden. Sollte die Plasmaglukose zuvor einen Wert über 200 mg/dl dauerhaft überschreiten wird der Clamp frühzeitig beendet.

BESCHREIBUNG DER INJEKTIONSSTRATEGIEN

Untersucht wurden zwei unterschiedliche subkutane Injektionsstrategien eines vorgegebenen Volumens des kurzwirksamen Insulinanalogons Insulin Aspart (18 IE). Verglichen wurden die Applikation von 18 IE Insulin Aspart mittels einmaliger Injektion an einer Injektionsstelle mit der simultanen Applikation von je zwei IE Insulin Aspart an neun unterschiedlichen Injektionsstellen (innerhalb einer Minute). Die neun Injektionsstellen waren mit einem Abstand von je 10 mm voneinander entfernt lokalisiert. Damit dieser Mindestabstand eingehalten werden konnte, wurde eine Schablone, wie in Abbildung 4 schematisch dargestellt, verwendet. Um in der vorgegebenen Zeit (eine Minute) alle neun Injektionen zu verabreichen, wurde vor Beginn der Studie ein Training durch die Studienmitarbeiter/Studienmitarbeiterinnen des CRC absolviert.

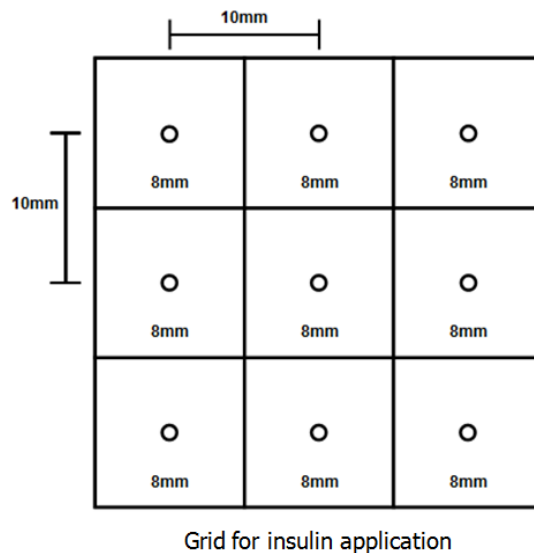


Abbildung 4 Model der Injektionshilfe, welche verwendet wurde um den Mindestabstand von 10mm zwischen den neun Injektionsstellen, in der vorgegebenen Zeit, zu gewährleisten (Mader, 2013, p. 23)

Die Gabe des Studieninsulins (Insulin Aspart) wurde für beide Injektionsstrategien mittels FlexPen[®] (NovoNordisk) unter Verwendung einer 8 mm Nadel (NovoFine[®] 30 Gauge) durchgeführt. Für die 9x2 IE Strategie wurden für die neun Injektionen neun verschiedene Insulinpens (FlexPens[®]) verwendet. Insulin Aspart und der FlexPen[®] sind für die Anwendung durch Diabetiker/Diabetikerinnen registriert und im Handel erhältlich. Die Injektion erfolgte subkutan, im linken oder rechten unteren Quadranten der Abdominalregion über der Inguinalregion. Der Injektionsort war für beide Clamp-Visiten derselbe.

Exaktheit der Pens

Die Exaktheit der Pens (exakte Dosenabgabe) wurde überprüft, indem man das Gewicht der abgegebenen Insulinmenge ermittelte. Das Gewicht wurde mit Hilfe einer geeichten Waage gemessen. Zunächst wurde das Eigengewicht der Mikroviales, die für das Abwiegen benutzt wurden, abgewogen. Von jedem der 12 Studienmedikationpens wurden zunächst 2 IE verworfen. Daraufhin wurden 18 IE in ein Mikroviales eingefüllt und gewogen. Derselbe Vorgang wurde mit neuen Mikroviales und einer Befüllungstechnik mit 9x2 IE durchgeführt. Hier wurden von jedem Pen 9x2 IE in ein zuvor gewogenes Mikroviales pipettiert. Nach dem Einfüllen von jeweils zwei IE in das Mikroviales wurden zwei weitere IE des Pens verworfen, bis sich in Summe 18 IE im jeweiligen Mikroviales befanden.

Das Gewicht der jeweiligen Injektionsmenge wurde berechnet, indem man die Leergewichte der Mikrovials von den Gewichten der befüllten Mikrovials abzog. Das Gewicht der Insuline wurde in internationale Einheiten umgerechnet ($1 \text{ IE} \cong 41,67 \mu\text{g}$) (chemie.de, 2013, online, [9]) und für jeden Pen gegenübergestellt und verglichen. Die Berechnung zeigte, dass es bei der Dosenabgabe der beiden getesteten Injektionsstrategien entweder keine oder nur sehr geringfügige Abweichungen in Bezug auf die abgegebene Menge an Insulin gab, und somit bei beiden Injektionsstrategien dieselbe Menge an Insulin verabreicht wird (siehe Tabelle 5).

PEN	TEST 18 IE	TEST 9 x 2 IE
1	18,0 IE	17,8 IE
2	18,2 IE	18,4 IE
3	18,0 IE	18,2 IE
4	18,4 IE	18,5 IE
5	18,3 IE	17,7 IE
6	17,9 IE	17,6 IE
7	18,4 IE	18,4 IE
8	17,7 IE	18,4 IE
9	18,5 IE	19,0 IE
10	18,5 IE	18,8 IE
11	18,3 IE	18,8 IE
12	18,8 IE	18,4 IE
Mean \pm SD	18,3 IE \pm 0,3	18,3 IE \pm 0,4

Tabelle 5 Genauigkeit der Insulin-Pens im Bezug auf die abgegebene Insulinmenge in internationalen Einheiten

3.2 STUDIENPOPULATION

Bei den Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen handelte es sich um Diabetiker/Diabetikerinnen mit Typ 1 Diabetes mellitus. Die Probanden/Probandinnen waren entweder mit MDI oder CSII versorgt. Die Versuchspersonen wurden über die Diabetes Ambulanz der Medizinischen Universität Graz, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, rekrutiert.

EINSCHLUSSKRITERIEN

- ausführliches Aufklärungsgespräch erhalten, über das gesamte Ausmaß der Studie informiert und Einverständniserklärung unterzeichnet
- männliche oder weibliche Teilnehmer/Teilnehmerinnen im Alter von mindestens 18 bis einschließlich 60 Jahren
- Typ-1 Diabetiker/Typ-1 Diabetikerinnen mit einer CSII oder MDI-Versorgung seit mindestens zwölf Monaten
- nüchtern C-Peptid < 0,3 nmol/L
- BMI (body mass index) von mindestens 20 bis maximal 28 kg/m²
- HbA_{1c} < 10 %

AUSSCHLUSSKRITERIEN

- Erkrankungen, die das Legen einer Verweilkanüle nicht möglich machten
- Vorerkrankungen der Blutgerinnung
- Teilnahme an anderen Studien zur gleichen Zeit
- Raucher/Raucherin (über fünf Zigaretten pro Tag)
- Lipodystrophy
- akute oder chronische Krankheiten, welche mit der Sicherheit der Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen nicht vereinbar waren oder die Ergebnisse verändert hätten

- Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, MAO-Hemmern, nicht selektiven β -Blockern, Wachstumshormonen, Natur/Kräuterprodukten oder (nicht Routine) Vitaminen. Schilddrüsenhormone durften nur dann weiter verabreicht werden, wenn die Einnahme und somit die Erkrankung drei Monate vor Beginn der Studie stabil gewesen war
- Alkoholkrankheit oder Drogenabhängigkeit in der Vergangenheit, sowie positives Resultat im aktuellen Blut- und Harntest
- Frauen im gebärfähigen Alter, welche schwanger waren, stillten, in näherer Zukunft schwanger werden wollten oder keine adäquate Verhütung durchführten

In Übereinstimmung mit der Declaration of Helsinki und anderen geltenden Vorschriften, hatte jeder Studienteilnehmer/jede Studienteilnehmerin das Recht jederzeit aus der Studie auszuschneiden, ohne Angabe von Gründen und ohne dass ihm/ihr Nachteile daraus entstehen könnten.

SAMPLE SIZE CALCULATION

Unter der Berücksichtigung der Insulin Aspart Wirkprofile aus den Studien von Plank et al (2002, [45]) und Heinemann et al (2004, [21]) wurde die Fallzahl berechnet. Zur weiteren Berechnung der Studienteilnehmeranzahl wurde für diese Studie angenommen, dass die Standardabweichung ein fixer Prozentsatz des Mittelwertes ist. Die Ergebnisse von Plank et al [45] zeigten, dass die maximale Insulin Aspart Konzentration im Plasma ($t_{\text{peak}(\text{ins})}$) nach 43,8 (\pm 3,9 Minuten) erreicht wurde. Dies stellte 8,9% des Mittelwertes dar. Bei Heinemann et al [21] zeigte sich, dass die maximale Insulin Aspart Konzentration ($t_{\text{peak}(\text{ins})}$) nach 70 Minuten (\pm 9 Minuten) erreicht wurde. Dies waren 12,9% des Mittelwertes (Plank, 2002, p. 2056, [45]) (Heinemann, 2004, p. 716, [21]).

Die Standardabweichung wurde als fixer Prozentsatz des Mittelwertes mit 13 % angenommen. Als klinisch relevantes Studienergebnis wurde eine Reduktion von $t_{\text{peak}(\text{ins})}$ um 10% angenommen.

Die benötigte Zahl der Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen wurde mit G*Power berechnet, wobei hierfür folgende Annahmen getroffen wurden:

- Alpha = 0,05
- Power = 0,8
- Berechnungen werden mit t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt
- die Korrelation zwischen den Gruppen = 0,6.

Aus dieser Berechnung ergab sich die benötigte Teilnehmerzahl von 12 Probanden/Probandinnen (siehe auch Tabelle 6).

MEAN 1 (MIN)	SD 1	MEAN 2 (MIN)	SD 2	KORRELATION ZWISCHEN DEN GRUPPEN	BENÖTIGTE TEILNEHMERZAHL
45	5,85	40,5	5,265	0,6	12
50	6,5	45	5,85	0,6	12
55	7,15	49,5	6,435	0,6	12
60	7,8	54	7,02	0,6	12
65	8,45	58,5	7,605	0,6	12
70	9,1	63	8,19	0,6	12

Tabelle 6 Studienergebnisse von Plank et al und Heinemann et al, zur Berechnung der benötigten Sample Size dieser Studie (Augustin, 2011, [4]).

3.3 VISITENABLAUF UND ERHEBUNGEN

SCREENING-VISITE

Die Screening-Visiten fanden jeweils zwei bis 21 Tage vor der ersten Clamp-Visite statt. Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen wurden gebeten nüchtern zu erscheinen. 22 Stunden vor der Visite war nur der Konsum von Wasser erlaubt.

Nachdem die Einverständniserklärung unterzeichnet wurde und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden, wurde mit der Anamnese begonnen. Erhoben wurden demographische Daten (Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Ethnizität), Vorerkrankungen, Operationen, Verlauf der Diabeteserkrankung, frühere/derzeitige Medikamenteneinnahme und frühere/derzeitige Diabetestherapie.

Innerhalb der Screening-Visite wurden die Vitalparameter überprüft und dokumentiert. Die Blutdruckwerte (Diastole und Systole in mm/Hg) und der Puls (beats per minute = Schläge pro Minute) wurden gemessen. Die Messung erfolgte in Rückenlage, nach fünfminütigem Ruhen. Des Weiteren wurde die Körpertemperatur (C°) im Ohr gemessen.

Ein weiterer Teil der Screening-Visite war die körperliche Untersuchung (Inspektion, Auskultation und Palpation) folgender Bereiche:

- Kopf, Ohren, Augen, Nase, Rachen, Nacken
- Respirationstrakt
- Kardiovaskuläres System
- Gastrointestinaltrakt inklusive Mund
- Muskuloskeletalsystem
- Zentrales und peripheres Nervensystem
- Haut.

Ein Standard Elektrokardiogramm (EKG) mit 12 Ableitungen wurde aufgezeichnet (zehn Sekunden, beziehungsweise mindestens drei verwertbare EKG-Komplexe). Mittels Alkoholmesser fand ein Alkoholatemtest statt.

Zusätzlich wurde eine Urinanalyse durchgeführt. Mit mindestens 5 ml frischem Mittelstrahlharn wurde mittels Harnstreifen auf das Vorhandensein von Amphetaminen, Barbituraten, Benzodiazepinen, Cannabis, Kokain, Methadon, Opiaten und Trizyklische Antidepressiva im Harn getestet. Der Mittelstrahlharn wurde ebenso verwendet um Proteine, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Ketonkörper im Harn zu identifizieren sowie den pH-Wert des Harns zu analysieren.

Blutproben wurden abgenommen um folgende Werte unter Standardbedingungen im lokalen Universitätslabor zu analysieren:

- HbA_{1c}
- Hämatologie:
Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile Granulozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten
- Biochemische Marker:
Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamtprotein, Albumin, Bilirubin, Kreatinkinase, alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, high sensitive C-reaktives Protein,
- Lipide:
Cholesterin, LDL-Cholesterin (low-density lipoprotein), HDL-Cholesterin (high-density lipoprotein), Triglyzeride
- Gerinnung:
International normalised ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Hepatits B und C, HIV:
Serum Screening auf Hepatitis B Antigen, Hepatits C Virus Antikörper, HIV-1 und HIV-2 Antikörper und HIV-1 Antigen
- Der C-Peptid-Wert (nüchtern) wurde gesondert unter standardisierten Bedingungen in einem speziellen Labor ausgewertet. Werte außerhalb des Referenzbereiches wurden durch das Labor ausgewiesen.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Alle Ergebnisse wurden von dem jeweiligen Untersucher/ der jeweiligen Untersucherin begutachtet, wobei alle Werte außerhalb des Referenzbereiches als „klinisch signifikant“ oder „nicht klinisch signifikant“ beurteilt und mit Datum und Unterschrift dokumentiert wurden.

Den Probanden/Probandinnen wurde eine Screeningnummer in aufsteigender Reihenfolge zugeteilt. Den Teilnehmern/Teilnehmerinnen wurden folgende Anweisungen für das Verhalten und die Vorgehensweise vor den beiden Clamp-Visiten mitgeteilt:

- 24 Stunden vor den beiden Clamp-Visiten keine extremen Belastungen zu vollziehen
- 24 Stunden vor den beiden Clamp-Visiten auf Alkohol zu verzichten
- 24 Stunden vor den beiden Clamp-Visiten Hypoglykämien zu vermeiden
- zu den Clamp-Visiten nüchtern zu erscheinen (kein Essen oder Trinken, außer Wasser bis 22:00 Uhr vor dem Erscheinen), außer es musste eine Hypoglykämie verhindert werden
- bereits zwei Tage vor Studienbeginn (12 Uhr mittags) die Injektion von langwirksamen Insulinen, sowie NPH und intermediären Insulinen einen Tag vor den Clamp-Visiten zu beenden
- zwischen 22 und 3 Uhr morgens vor den Clamp-Visiten kein kurzwirksames Insulin oder mehr als sechs IE Humaninsulin zu injizieren
- nach 3 Uhr morgens kein Insulin zu injizieren (auch CSII)

Der Untersucher/die Untersucherin musste die Teilnehmer/Teilnehmerinnen ausreichend über die Insulinapplikation 48 Stunden vor den Clamp-Visiten aufklären. Den Teilnehmern/Teilnehmerinnen wurde für die Nacht vor der Clamp-Visite Actrapid®/FlexPen® bzw. für zwei Tage vor der Visite Insulatard®/FlexPen® bereitgestellt, um, wenn notwendig, ihre Blutglukose kontrollieren zu können.

VISITE 2 (CLAMP 1)

Die Probanden/Probandinnen erschienen morgens (7:00 Uhr) am CRC. Sie hatten seit 22:00 Uhr des Vorabends nichts mehr zu sich genommen. Ausgenommen waren Wasser und eine kleine Menge schnell resorbierbarer Kohlenhydrate (zur Vermeidung von Hypoglykämien). Bevor die Glukose-Clamp eingeleitet wurde, wurde überprüft und dokumentiert, ob die Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten wurden. Die Ausschlusskriterien des Clamp-Tages wurden ebenfalls überprüft. Sie hatten zum Inhalt:

1. Starke körperliche Anstrengung innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Dosing (Verabreichung des Studienmedikamentes).
2. Erscheinen im nicht nüchternen Zustand (Fasten seit 22:00 Uhr des Vorabends). Das Trinken von Wasser beziehungsweise das Essen schnell resorbierbarer Kohlenhydrate zur Vermeidung einer Hypoglykämie war erlaubt.
3. Injektion von langwirksamen Insulinanaloga nach 24:00 Uhr nachts, zwei Tage vor dem Clamp-Tag.
4. Injektion von NPH Insulin oder anderen mittelfristig wirksamen Insulinen nach 24:00 Uhr nachts, einen Tag vor dem Clamp Tag.
5. Injektion jedes kurzwirksamen Insulins oder mehr als sechs IE Humaninsulin zwischen 22:00 Uhr und 3:00 in der Nacht vor der Clamp-Visite
6. Injektion jedes Insulins nach 3:00 Uhr in der Nacht vor der Clamp-Visite, auch CSII
7. positives Ergebnis des Alkoholatemtests
8. jeder medizinische Zustand welcher aus Sicht des Untersuchers/der Untersucherin die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik des Studieninsulins beeinflussen könnte.

Jede unerwünschte Nebenwirkung, die ein Studienteilnehmer/eine Studienteilnehmerin erlitt, egal ob diese mit dem zu untersuchenden Produkt zusammenhing oder auch nicht und welche zeitlich mit der Studie zusammenfiel, wurde als Adverse event (AE) bezeichnet. Jedes AE das durch den Teilnehmer/die Teilnehmerin ausgesprochen oder durch einen Mitarbeiter/eine Mitarbeiterin bemerkt wurde, wurde dokumentiert. Waren AE aufgetreten wurden diese beobachtet bis sie wieder verschwunden waren oder bis sich der Patient/die Patientin in einer stabilen Situation befand. Während des Studienzeitraumes traten keine AE auf.

Die körperliche Untersuchung mit Überprüfung der Vitalparameter, die Körpervermessung (Gewicht in kg, Körpergröße in Meter, und BMI in kg/m^2) und die körperliche Untersuchung (ausführliche Beschreibung unter Screening Visite ersichtlich) wurden ebenfalls vor Beginn der Clamp durchgeführt. Ein Alkoholatemtest mittels Alkoholmesser, die Messung des Blutzuckerwertes im Plasma sowie ein Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter wurden direkt an der Untersuchungseinheit durchgeführt. Die Patienten/Patientinnen wurden nach der aktuellen Medikamenteneinnahme befragt.

Probanden/Probandinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen wenn:

- es zu einer erheblichen Protokollverletzung oder nicht Compliance kam
- wenn weitere Behandlungen und/oder Beobachtungen verweigert wurden
- der Untersucher/die Untersucherin oder die Sponsoren ein Ende der Untersuchung im Interesse des Probanden/der Probandin für positiv erachten
- Probandinnen während des Untersuchungszeitraumes schwanger wurden
- eine Medikamentenumstellung durchgeführt wurde, welche den Glukosestoffwechsel während des Studienzeitraumes erheblich beeinflusste
- eine Krankheit während des Untersuchungszeitraumes vorlag
- eine allergische Reaktion auf Insulin vorlag.

Wenn die Teilnehmer/Teilnehmerinnen der Studie keine der oben angeführten Ausschlusskriterien erfüllten wurde der euglykämische Glukose-Clamp eingeleitet. Die Probanden/Probandinnen erhielten einen venösen Zugang in jeden Arm. Um den vorgegebenen Blutzuckerwert von 100 mg/dl im Plasma zu erreichen, wurde eine variable Insulininfusion mit Humaninsulin (Actrapid®) verabreicht. Der Plasmaglukosespiegel musste mindestens eine Stunde vor der Applikation des Studieninsulins konstant auf 100 mg/dl ($\pm 20\%$) gehalten werden. Dies wurde mittels regelmäßigen Messungen des Blutglukosespiegels und entsprechenden Anpassungen der intravenösen Insulininfusion sichergestellt.

Um eine Interaktion des intravenös verabreichten Humaninsulins auf die Phase nach Verabreichung des Studieninsulins auszuschließen wurde die Insulininfusion des Humaninsulins wie folgt verabreicht bzw. reduziert:

- t = bis -40 min : variable Insulininfusionsrate
- t = -40 bis -10 min : stabile Insulininfusionsrate
- t = -10 bis -5 min : die Insulininfusionsrate wurde auf 75 % des Wertes bei -40 bis -10 min reduziert
- t = -5 bis 0 min : die Insulininfusionsrate wurde auf 50 % des Wertes bei -40 bis -10 min reduziert
- t = 0 : Insulin Infusion wurde gestoppt, das Studieninsulin wurde subkutan injiziert

Bevor es zur Injektion von Insulin Aspart (Novorapid®) mittels FlexPen® kam, wurde randomisiert, welche Verabreichungsstrategie zuerst getestet wurde. Die Randomisierung wurde mit der Software „Randomizer“ (Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz) durchgeführt. Insulin Aspart wurde bei der ersten Clamp-Visite entweder als einzelne Injektion mit 18 IE oder in Form von 9 Injektionen à 2 IE (= 18 IE) verabreicht. In der folgenden Clamp-Visite wurde dann die jeweils andere Injektionsstrategie angewandt. Die Injektion des Studieninsulins sollte nicht vor 11:00 Uhr morgens oder später als 14:00 Uhr nachmittags verabreicht werden.

Jener Arm, welcher der Abnahme der Blutproben diene, wurde in einer Wärmedecke mit 55 °C gelagert um venös-arterialisiertes Blut zu erhalten. Um die Leitung dieses venösen Zuganges durchgängig zu halten, wurde sie mit 0,9%iger Kochsalzlösung gespült. Um die Plasmaglukose im euglykämischen Zielbereich (100 mg/dl \pm 20 %) zu halten, wurde eine variable Glukoseinfusion (Glukose 10 %, Fresenius Kabi) mittels Infusionspumpe verabreicht. Während des Clamp wurden in regelmäßigen Abständen (5-10 Minuten Intervalle) Messungen der Plasmaglukose durchgeführt, um die Euglykämie (100 mg/dl) aufrecht zu erhalten (Super GL 2 Glucose Analyzer, Müller Gerätebau, GER). Ein Anstieg des Blutzuckerspiegels über 200 mg/dl, ohne laufende Glukoseinfusion, zog eine frühzeitige Beendigung der Clamps nach sich.

Die pharmakokinetischen Samples wurden nach folgendem Schema abgenommen:

- 0-120 Minuten nach Injektion des Studieninsulins: 5 Minuten Intervall
- 120-180 Minuten nach Injektion des Studieninsulins: 15 Minuten Intervall
- 180-240 Minuten nach Injektion des Studieninsulins: 30 Minuten Intervall
- 240-480 Minuten nach Injektion des Studieninsulins: 60 Minuten Intervall.

Diese pharmakokinetischen Blutproben wurden verarbeitet und tiefgefroren. Die Insulin Aspart Messungen erfolgten in den Laboratorien der Firma NovoNordisk A/S (DEN). Die Insulin Aspart Konzentration im Blut wurde durch Immunoassays mittels Analogon-spezifischer Antikörper ermittelt.

Nach Beendigung der Clamp-Visiten wurde den Versuchspersonen ein Essen angeboten. Nach Sicherstellung des weiteren Wohlergehens des Patienten/der Patientin wurden sie im guten Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

VISITE 3 (CLAMP 2)

Bevor die Probanden/Probandinnen an Visite 3 teilnahmen, mussten sie die gleichen Vorkehrungen treffen wie zuvor bei Visite 2 (siehe Screening Visite). Zwischen den beiden Clamp-Visiten war ein Mindestabstand von fünf jedoch maximal 21 Tagen, zur Erholung der Probanden/Probandinnen vorgesehen. In Visite 3 wurden vor, während und nach der Clamp, dieselben Vorgehensweisen wie bei Visite 2 (siehe dort) angewandt. Ein Unterschied bestand nur bei der Injektionsart des Studieninsulins. Je nach Ergebnis der Randomisierung wurde hier die jeweils andere Applikationsform angewandt als bei dem ersten Clamp.

FOLLOW-UP VISITE

Fünf bis 21 Tage nach der zweiten Clamp-Visite wurde eine Follow-up Visite durchgeführt. Die Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen erschienen nüchtern (ab 22:00 Uhr des Vorabends nur mehr Wasser). In der Follow-up Visite fanden eine erneute Körpervermessung (Gewicht, Größe, BMI) und eine körperliche Untersuchung statt. Die Vitalparameter wurden erhoben und dokumentiert. Ein EKG mit 12 Ableitungen wurde geschrieben und ausgewertet. Eine Urinanalyse wurde ebenfalls durchgeführt. Es erfolgte eine Blutabnahme um hämatologische Werte, biochemische Marker und Lipide zu analysieren. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Des Weiteren fand eine Befragung der Patienten über die Medikamenteneinnahme statt. Genauere Angaben zu den jeweiligen Untersuchungen sind dem Kapitel Screening-Visite zu entnehmen (siehe dort). Adverse events, welche durch den Studienteilnehmer/die Studienteilnehmerin oder den Untersucher/die Untersucherin bemerkt wurden, wurden dokumentiert.

4 STATISTISCHE ÜBERLEGUNGEN

4.1 STATISTISCHE VERFAHREN

Die Daten der Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen wurden verschlüsselt aufgezeichnet (individuelle Subjekt-Nummer für jede Studienteilnehmerin/jeden Studienteilnehmer). Alle Daten wurden unter strikter Einhaltung der ärztlichen Schweigepflicht behandelt und unter entsprechenden Sicherheits- und Zugangsbeschränkungen abgelegt. Die Daten wurden lokal gelagert. Die Studie wurde mit der Nummer NCT01399346 in einem öffentlichen Register für randomisierte klinische Studien eingetragen (www.clinicaltrials.gov).

Die Rohdaten wurden in den eigens dafür angefertigten Source Data Forms dokumentiert und anschließend in eine elektrische Form (eCRF) übertragen. Das Monitoring wurde von einer studienunabhängigen Person durchgeführt. Durch die Wahl des Cross-Over Studiendesigns wurden personenbezogene Unterschiede der Testpersonen, welche durch einen Probandenwechsel/Probandinnenwechsel erzeugt werden würden, minimiert. Die Reihenfolge, in welcher die Injektionsstrategien getestet wurden, wurde randomisiert.

Die Studiendatenanalyse wurde mit R (R-2.12.1) durchgeführt. Alle Daten wurden auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test getestet. Für voneinander abhängige Variablen wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben beziehungsweise ein Wilcoxon Test durchgeführt, abhängig davon ob die Werte normalverteilt waren oder nicht. Die AUC-Werte wurden mit Hilfe der Trapezoidalregel für bestimmte Zeitpunkte berechnet. P-Werte unter 0,05 wurden herangezogen um signifikante Unterschiede zu kennzeichnen.

NULLHYPOTHESE

Zwischen den beiden Insulin-Applikationsformen besteht kein Unterschied in der t_{\max} (Zeit um die beobachtete maximale Insulin Aspart Konzentration im Serum zu erreichen).

ALTERNATIVHYPOTHESE DER STUDIE

Die Zeit um die beobachtete, maximale Insulin Aspart Konzentration im Serum zu erreichen (t_{\max}), ist je nach Applikationsart verschieden.

4.2 STATISTIK DER VERTIEFTEN ANALYSE

Die vertiefte Analyse der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2007 und IBM SPSS Statistics 19, bzw. IBM SPSS Statistics 20. Die deskriptive Statistik, Tests auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk), parametrische (t-test für gepaarte Stichproben) und nicht parametrische Tests (Wilcoxon Test) sowie die Erstellung der Grafiken erfolgte in IBM SPSS Statistics 19, bzw. IBM SPSS Statistics 20. Signifikante Werte ($p < 0,05$) wurden mit einem * markiert. Alle Ausgaben des SPSS-Programms sind im Anhang ersichtlich.

AUC

Die Fläche unter der Kurve wurde mit Microsoft Excel berechnet. Nach Übertragung der Daten in das SPSS-Programm wurde auf Normalverteilung und auf signifikante Unterschiede getestet.

Area under the GIR curve

Aufgrund der kontinuierlichen Anpassungen der GIR, um den Serumglukosewert im euglykämischen Bereich zu halten, ergab sich ein stufiger Kurvenverlauf. Die Berechnung der AUC_{GIR} erfolgte durch die Berechnung der Flächen der einzelnen Rechtecke und deren Summierung. Mit der AUC konnte die verabreichte Menge an Glukose dargestellt werden.

Area under the insulin curve

Die Fläche unter der Insulinkurve wurde mittels Trapezoidalmethode berechnet:

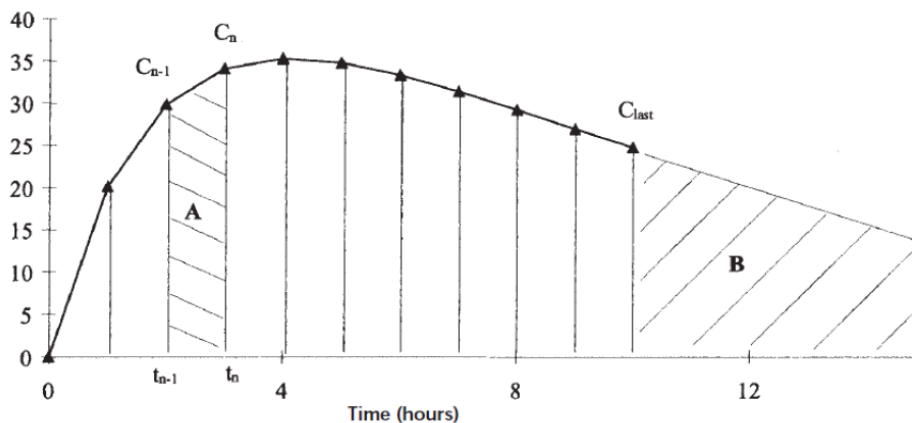


Abbildung 5 Kurvendarstellung zur Erklärung der Trapezoidalmethode mit unten angeführter Formel

Beispielsweise wurde Fläche A (in Abbildung 5 ersichtlich) folgendermaßen berechnet:

$$A = ((C_n + C_{n-1}) * 2) / (t_n - t_{n-1}) \quad (\text{Urso, 2002, pp.38/39, [60]}).$$

AUC to infinity

Bei der Datenanalyse war aufgefallen, dass der Wert der mittleren AUC_{GIR} 0-480 bei 1x18 IE, größer war als jener bei 9x2 IE. Durch genauere Betrachtungen zeigte sich, dass einige GIR-Kurven nach 480 Minuten den Nullwert noch nicht erreicht hatten. Die AUC to infinity wurde für alle abgeschnittenen Kurven berechnet, um herauszufinden ob die Flächen unter den Kurven nach 480 Minuten einen Einfluss auf die Ergebnisse und deren statistische Auswertung haben könnten. Die Weiterberechnung der Kurven erfolgte mittels linearer Regression durch die letzten sieben aufgezeichneten Werte der Glukoseinfusionsrate beziehungsweise Insulinkonzentration. Die Fläche darunter wurde mittels Trapezoidalmethode berechnet (Urso, 2002, pp. 38/39, [60]).

BERECHNUNG DER FLÄCHENSCHNITTPUNKTE

Hier wurden die diversen mittleren AUC Werte (18 IE vs. 9x2 IE) miteinander verglichen. Wenn die Flächenwerte der einen Gruppe, jene der jeweilig anderen Werte überschritten, wurde dies als Flächenschnittpunkt bezeichnet. Der Zeitpunkt wurde ebenfalls dokumentiert.

RESORPTIONSDARSTELLUNG

Die mittleren AUC-Werte wurden in die Prozentanteile umgerechnet, wobei die $AUC_{0-\infty}$ Werte als 100 % angenommen wurden. Da die $AUC_{0-\infty}$ -Werte einen Wert im Unendlichen widerspiegeln konnte dieser Wert nicht auf der Grafik abgebildet werden. Die Erstellung der Grafiken erfolgte in SPSS.

5 ERGEBNISSE

Während der Erstellung dieser Arbeit kam es zur Publikation der Studienergebnisse durch Mader, et al (2013, [39]). Diese bereits veröffentlichten Studienergebnisse stellten die Basis der weiterführenden Analyse in dieser Arbeit dar. Sie wurden im Rahmen der vertieften Analyse gemeinsam mit den Parametern der vertieften Analyse nochmals berechnet und sind daher ein Bestandteil dieser Ergebnisdarstellung.

5.1 STUDIENPROBANDEN/STUDIENPROBANDINNEN

Insgesamt wurden 13 Probanden/Probandinnen gescreent. Hiervon wurden 12 in die Studie aufgenommen. Studienteilnehmer/Studienteilnehmerin 04 konnte aufgrund eines nicht erfüllten Einschlusskriteriums nicht in die Studie eingeschlossen werden (Einschlusskriterium Nr. 5; BMI > 28). Alle Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen wurden über den Probandenpool der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel (Universitätsklinik für Innere Medizin) an der Medizinischen Universität Graz rekrutiert. Es mussten keine Visiten oder Clamps verschoben werden. Die Studie wurde ohne Adverse Events beendet. Es gab keine Protokollabweichungen.

BASISINFORMATIONEN

Die folgenden Werte wurden aus den Daten der Screening-Visiten berechnet.

Alter

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	12	31,50	8,629	20	48
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tabelle 7 Alter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Screening-Visite in Jahren, Mittelwert, Standardabweichung, minimaler Wert, maximaler Wert

Gewicht, Körpergröße und BMI

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Körpergröße [Meter]	12	1,7458	,05977	1,62	1,82
Körpergewicht [kg]	12	73,0833	10,63962	55,60	86,90
BMI [kg/m ²]	12	23,878	2,4489	20,3	27,4
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tabelle 8 Mittelwert, Standardabweichung, minimaler und maximaler Wert von Körpergröße in Metern, Körpergewicht in Kilogramm und Body Mass Index in Kilogramm/Körpergröße² der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt der Screening-Visite

Jahre seit der Erstdiagnose (Diabeteslaufdauer)

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Jahre seit Erstdiagnose [Jahren]	12	19,42	9,462	9	39
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tabelle 9 Jahre seit der Erstdiagnose des Diabetes mellitus bis zum Zeitpunkt der Screening-Visite in Jahren. Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum aller Probanden/Probandinnen

C-Peptid

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
C-Peptid [nmol/L]	12	,0508	,06067	,01	,18
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tabelle 10 Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum des C-Peptid Werts in nmol/L aller Probanden/Probandinnen zum Zeitpunkt der Screening-Visite

Vitalparameter

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Diastole [mm/Hg]	12	82,33	6,597	64	88
Systole [mm/Hg]	12	125,83	6,520	112	136
Puls [bpm]	12	69,83	13,086	50	90
Temperatur [°C]	12	36,258	,4055	35,7	37,0
Gültige Werte (Listenweise)	12				

Tabelle 11 Vitalparameter der gesamten Studienpopulation; Blutdruck in mm/Hg, Puls in Schläge pro Minuten, Temperatur in Grad Celsius (zum Zeitpunkt der Screening-Visite). Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum

Die Studienpopulation bestand aus 12 Personen (n = 6 männlich, n = 6 weiblich), kaukasischer Herkunft. Das durchschnittliche Alter betrug 31,5 ($\pm 8,6$) Jahre. Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen waren durchschnittlich 1,75 ($\pm 0,06$) Meter groß, 73 ($\pm 10,6$) Kilogramm schwer und hatten im Durchschnitt einen BMI von 23,9 ($\pm 2,4$) kg/m². Die Anzahl der Jahre seit der Erstdiagnose (Diabeteslaufdauer) war im Mittel bei 19,4 ($\pm 9,5$) Jahre. Das mittlere C-Peptid lag bei 0,05 ($\pm 0,06$) mmol/L. Für die Vitalparameter ergaben sich folgende Mittelwerte: diastolischer Blutdruck 82,3 ($\pm 6,6$) mm/Hg, systolischer Blutdruck 125,8 ($\pm 6,5$) mm/Hg, Puls 70 (± 13) BPM und Temperatur 36,6 ($\pm 0,4$) C° (Mader, 2013, [39]).

5.2 PHARMAKODYNAMIK

INDIVIDUELLE GIR PLOTS

Die individuellen GIR-Graphen sind dem Anhang zu entnehmen.

KURVE DER MITTELWERTE DER GLUKOSEINFUSION

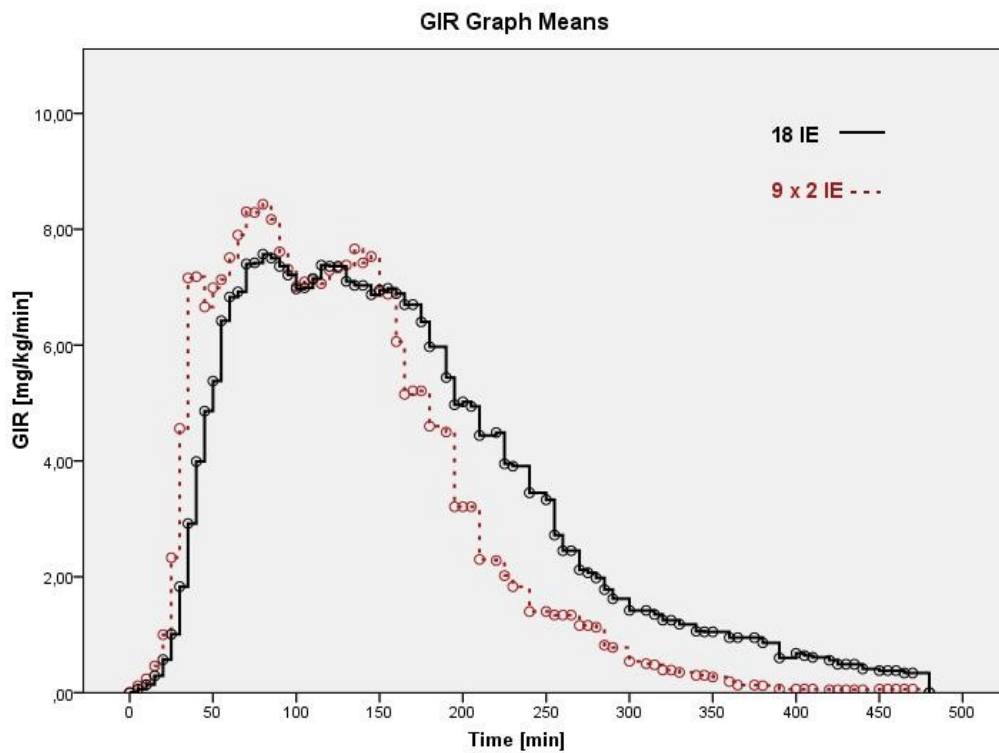


Abbildung 6 Kurve der Mittelwerte der Glukoseinfusion aller Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit. x-Achse= Zeit in Minuten, y-Achse= Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min). Die Kurve nach 9x2 IE Insulin Aspart wird gestrichelt dargestellt.

AUC GIR

MITTLERE AUC_{GIR} (mg/kg)	1 x 18 IE (MW ± SD)	9 x 2 IE (MW ± SD)	P
AUC _{GIR tmax}	501 ± 396	242 ± 183	0,007 *
AUC _{GIR t30}	10 ± 10	21 ± 15	0,07
AUC _{GIR t60}	137 ± 75	219 ± 89	0,001*
AUC _{GIR t120}	571 ± 249	678 ± 216	0,1
AUC _{GIR t240}	1.275 ± 510	1.258 ± 394	0,9
AUC _{GIR t360}	1.494 ± 524	1.351 ± 448	0,2
AUC _{GIR t480}	1.565 ± 527	1.361 ± 469	0,08

Tabelle 12 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der AUC-GIR Daten aller Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen: Vergleich der Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate nach Applikation von 18 IE bzw. 9x2 IE Insulin Aspart. Werte nach 30, 60, 120, 240, 360, 480 Minuten und bis zum Eintreten der maximalen Glukoseinfusion. Signifikante Werte wurden mit einem * versehen (Mader, 2013, p. 22, [39]).

5.3 PHARMAKOKINETIK – INSULINDATEN

INDIVIDUELLE INSULINKURVEN

Die individuellen Insulinkurven sind dem Anhang zu entnehmen.

KURVE DER MITTELWERTE DER INSULINKONZENTRATION

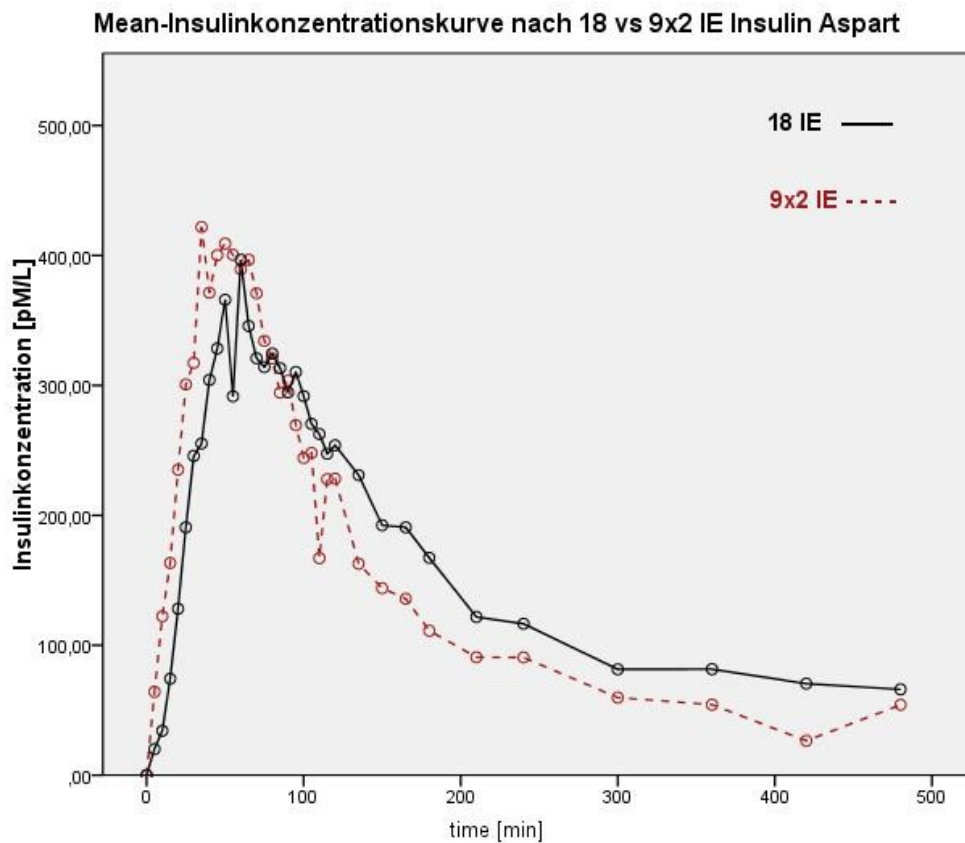


Abbildung 7 Kurve der Mittelwerte der Insulinkonzentration aller Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen, x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse= Insulinkonzentration in Pikomolar/Liter (gestrichelte Linie = nach Injektion von 9x2 IE Insulin Aspart).

AUC-INSULIN

MITTLERE AUC _{INS} (pmol*h/L)	1 x 18 IE	9 x 2 IE	P
	(MW ±SD)	(MW ± SD)	
AUC _{INS tmax}	13.279 ± 7.220	16.507 ± 8.575	0,2
AUC _{INS t30}	3.044 ± 1.982	5.595 ± 4.432	0,04 *
AUC _{INS t60}	13.042 ± 7.635	18.866 ± 11.476	0,01 *
AUC _{INS t120}	31.817 ± 16.759	37.443 ± 19.843	0,1
AUC _{INS t240}	52.288 ± 27.458	51.824 ± 27.240	0,9
AUC _{INS t360}	61.024 ± 33.138	57.417 ± 30.145	0,4
AUC _{INS t480}	66.202 ± 36.516	60.312 ± 31.699	0,2

Tabelle 13 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der AUC aller Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen: Vergleich der Fläche unter den Insulinkonzentrationskurven nach Applikation von 18 IE bzw. 9x2 IE Insulin Aspart. Werte nach 30, 60, 120, 240, 360, 480 Minuten und bis zum Eintreten der maximalen Insulinkonzentration. Signifikante Werte wurden mit einem * versehen (Mader, 2013, p.22, [39]).

TIME TO REACH INS_{MAX}, GIR_{MAX}

	18 IE	9x2 IE	P	P
	(MW ± SD)	(MW ± SD)	(t-Test)	(Wilcoxon)
time to GIR _{max} (Minuten)	126,7 ± 92,8	68,3 ± 33,3	0,01*	0,02*
time to INS _{max} (Minuten)	66,3 ± 38	56,3 ± 14	0,3	0,4

Tabelle 14 Vergleich der Gruppen 1x18 bzw. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart, bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion bzw. Insulinkonzentration. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Parametrisch (t-Test) und nicht parametrisch (Wilcoxon) signifikante Werte wurden mit einem * gekennzeichnet (Mader, 2013, p. 22, [39]).

ONSET OF ACTION

SUBJEKT	1 x 18 IE	9 x 2 IE		
1	5 Minuten	5 Minuten		
2	15 Minuten	5 Minuten		
3	10 Minuten	5 Minuten		
5	10 Minuten	15 Minuten		
6	10 Minuten	5 Minuten		
7	25 Minuten	10 Minuten		
8	15 Minuten	5 Minuten		
9	20 Minuten	10 Minuten		
10	10 Minuten	5 Minuten		
11	10 Minuten	5 Minuten		
12	5 Minuten	15 Minuten		
13	5 Minuten	5 Minuten	p (t-Test)	p (Wilcoxon)
MW ± SD	11,7 Minuten ± 6,2	7,5 Minuten ± 4,0	0,06	0,08

Tabelle 15 Vergleich der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichung (SD) des Wirkeintrittes: (Insulinkonzentration steigt nach Gabe von Insulin Aspart > 30 pM, nach einmal 18 bzw. neun mal zwei internationalen Einheiten Insulin Aspart). Parametrisch (t-Test) und nicht parametrisch (Wilcoxon) signifikante Werte sind mit einem * gekennzeichnet (Mader, 2013, p. 14, [39]).

5.4 ERGEBNISSE DER VERTIEFTEN ANALYSE

Die Studienergebnisse wurden als Basis der weiteren Berechnungen innerhalb dieser vertieften Analyse verwendet (Mader, 2013, [39]). In der vertieften Analyse wurden die Mittelwerte der AUC-Werte der ersten eineinhalb Stunden zur präzisen Darstellung der signifikanten Unterschiede der Studienergebnisse berechnet. Weitere Berechnungen erfolgten zu den Zeitpunkten 180, 300 und 480 Minuten sowie bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion beziehungsweise Insulinkonzentration, um bereits bestehende Werte zu ergänzen, oder um die Werte mit bereits bestehenden zu vergleichen. Da die Auswertungen abhängig voneinander waren und dargestellt werden sollte, zu welchem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied bestand, wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet. Die Mittelwerte aller Daten wurden auf Normalverteilung getestet. Da sich zeigte, dass einige Mittelwerte nicht normalverteilt waren, wurden sowohl parametrische und nicht parametrische Tests durchgeführt, um Unterschiede der beiden Gruppen aufzuzeigen und zu diskutieren.

AUC GIR DATEN

MITTLERE AUC- GIR (mg/kg)	1 x 18 IE (MW ± SD)	9 x 2 IE (MW ± SD)	p (t-Test gepaarte Stichproben)	p (Wilcoxon)
AUC_{GIR 0 – 10 min}	0,3 ± 0,7	0,6 ± 1,43	0,5	0,9
AUC_{GIR 0 – 20 min}	2,5 ± 3,9	4,08 ± 7,4	0,5	0,8
AUC_{GIR 0 – 30 min}	10,4 ± 10,1	20,7 ± 15,05	0,07	0,03*
AUC_{GIR 0 – 40 min}	34,1 ± 24,5	79,3 ± 48,8	0,004*	0,007*
AUC_{GIR 0 – 50 min}	78,3 ± 48,9	148,5 ± 74,6	0,002*	0,005*
AUC_{GIR 0 – 60 min}	137,3 ± 75,1	219,1 ± 88,6	0,001*	0,004*
AUC_{GIR 0-70 min}	206,03 ± 101,01	296,2 ± 106,5	0,004*	0,01*
AUC_{GIR 0-80 min}	280,1 ± 129,4	379,1 ± 131,6	0,019*	0,02*
AUC_{GIR 0-90 min}	355,5 ± 162,02	462,1 ± 160,1	0,048*	0,05
AUC_{GIR 0-180 min}	987,6 ± 418,8	1.078,2 ± 343,1	0,4	0,4
AUC_{GIR 0-300 min}	1.422,5 ± 525,06	1.327,9 ± 420,3	0,4	0,3
AUC_{GIR 0-480 min}	1.564,8 ± 526,6	1.360,7 ± 469,3	0,08	0,05
AUC_{GIR 0 – t max}	500,9 ± 395,7	241,9 ± 182,8	0,007*	0,006*

Tabelle 16 Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der AUC Daten aller Probanden/Probandinnen: Vergleich von 18 IE vs. 9x2 IE, nach 10-90 Minuten sowie nach 180, 300, 480 Minuten und bis zum Eintreten der maximalen Glukoseinfusion. Parametrisch (t-Test gepaarte Stichproben) und nicht-parametrisch (Wilcoxon Test) signifikante Werte wurden mit einem * markiert.

Die Berechnung der Normalverteilung zeigte, dass die Mittelwerte der AUC_{GIR} bei 1x18 IE ab dem Wert $AUC_{GIR\ 0-40\text{Minuten}}$ normalverteilt waren. Die $AUC_{GIR\ 9x2\ IE}$ Mittelwerte waren nur teilweise normalverteilt. Der t-Test für gepaarte Stichproben zeigte signifikante Unterschiede in den Gruppen der $AUC_{GIR\ 0-40\text{Minuten}}$ bis $AUC_{GIR\ 0-90\text{Minuten}}$ wobei hier die AUC_{GIR} Flächen in der Gruppe 9x2 IE größer war als jene bei 1x18 IE. Im Wilcoxon Test (nicht parametrisch für gepaarte Stichproben) zeigten sich bereits bei $AUC_{GIR\ 0-30\text{Minuten}}$ signifikante Werte. Die $AUC_{t_{max}}$ zeigte sowohl im t-Test ($p=0,007$) als auch im Wilcoxon Test ($p=0,006$) signifikante Unterschiede. Hier war die AUC_{GIR} Fläche der Gruppe 1x18 IE ($500,9\pm 395,7$) größer als jene der Gruppe 9x2 IE ($241,9\pm 182,8$).

AUC INSULIN DATEN

MITTLERE AUC_{INS} (pmol*h/L)	1 x 18 IE (MW ± SD)	9 x 2 IE (MW ± SD)	p (t-Test)	p (Wilcoxon)
AUC_{INS} 0 – 10 min	189,3 ± 102,8	692,6 ± 796,5	0,05	0,01 *
AUC_{INS} 0 – 20 min	1.018,8 ± 663,2	3.622,9 ± 4.593,9	0,07	0,008 *
AUC_{INS} 0 – 30 min	3.043,6 ± 1.982,4	5.595,0 ± 4.432,3	0,04 *	0,02 *
AUC_{INS} 0 – 40 min	5.886,3 ± 3.674,4	10.336,1 ± 7.105,0	0,01 *	0,01 *
AUC_{INS} 0 – 50 min	9.442,6 ± 5.587,7	14.580,1 ± 9.428,7	0,01 *	0,02*
AUC_{INS} 0 – 60 min	13.041,6 ± 7.634,9	18.865,9 ± 11.475,8	0,01*	0,02 **
AUC_{INS} 0-70 min	17.330,0 ± 9.295,1	23.019,4 ± 13.339,3	0,04 *	0,05
AUC_{INS} 0-80 min	20.464,8 ± 10.565,2	26.640,4 ± 15.137,7	0,04 *	0,04 *
AUC_{INS} 0-90 min	23.700,9 ± 11.913,4	29.855,1 ± 16.619,0	0,06	0,08
AUC_{INS} 0-180 min	44.767,2 ± 23.346,1	46.641,9 ± 24.748,5	0,6	0,9
AUC_{INS} 0-300 min	57.512,4 ± 30.395,0	55.484,2 ± 28.964,8	0,6	0,5
AUC_{INS} 0-480 min	66.201,2 ± 36.516,1	60.380,0 ± 31.660,6	0,2	0,2
AUC_{INS} 0 – t max	13.276,3 ± 7.216,9	16.506,5 ± 8.575,3	0,2	0,2

Tabelle 17 Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der AUC Daten aller Probanden/Probandinnen: Vergleich von 18 IE vs. 9x2 IE, nach 10-90 Minuten sowie nach 180, 300, 480 Minuten und bis zum Eintreten der maximalen Insulinkonzentration. Parametrisch (t-Test gepaarte Stichproben) und nicht-parametrisch (Wilcoxon Test) signifikante Werte wurden mit einem * markiert.

Die Mittelwerte der AUC_{INS} bei 1x18 IE zeigten eine Normalverteilung, während die AUC_{INS} Mittelwerte bei 9x2 IE erst ab dem Wert $AUC_{INS\ 0-60\text{Minuten}}$ und aufsteigend normalverteilt waren. Der t-Test für gepaarte Stichproben zeigte signifikante Unterschiede von $AUC_{INS\ 0-30\ \text{Minuten}}$ bis $AUC_{INS\ 0-80\ \text{Minuten}}$, wobei die Flächen in der Gruppe 9x2 IE größer waren als jene bei 1x18 IE. Wurde mittels Wilcoxon Test verglichen, zeigten sich bereits bei $AUC_{INS\ 0-10\ \text{Minuten}}$ signifikante Unterschiede. Signifikante Unterschiede gab es bis $AUC_{INS\ 0-80\ \text{Minuten}}$, wobei jedoch die $AUC_{INS\ 0-70\ \text{Minuten}}$ knapp nicht signifikant ($p=0,05$) war. Die $AUC_{INS\ 0-t_{max}}$ zeigte keine signifikanten Unterschiede.

AUC_{GIR} TO INFINITY

MITTLERE AUC _{GIR} (mg/kg)	1x18 IE	9x2 IE	p (t-Test)	p (Wilcoxon)
AUC _{GIR 0-480min} (step)	1.564,8	1.360,7	0,08	0,05
AUC _{GIR 0-480min} (trap)	1.534,0	1.330,1	0,07	0,09
AUC _{GIR 0-inf} (trap)	1.582,28	1.330,1	0,06	0,05

Tabelle 18 Vergleich der AUC_{GIR} Werte nach 480 Minuten bzw. bis unendlich. step=Summierung der Rechteckflächen, trap= Trapezoidalmethode. Parametrisch (t-Test) und nicht parametrisch (Wilcoxon) signifikante Werte sind mit einem * gekennzeichnet¹.

Da einige Kurven nach dem Clamp-Ende (nach 480 Minuten) noch nicht die Nulllinie erreicht hatten, wurden diese Kurven weiterberechnet um in weiterer Folge die AUC_{GIR}- und AUC_{INS}-Flächen zu ergänzen. Ein weiterer Grund die „tatsächlichen“ Flächen zu berechnen war die Tatsache, dass der AUC_{GIR} Wert nach 480 Minuten, mittels Wilcoxon Test knapp nicht statistisch signifikant war (0,05). Die Kurvenweiterberechnung und Berechnung der gesamten AUC sollte aufzeigen, ob die Unterschiede ein Signifikanzniveau erreichen würden.

Die Flächen der AUC_{GIR} bis 480 Minuten wurden einmal durch Addieren von Rechtecken (step), beziehungsweise mit Hilfe der Trapezoidalmethode (trap) berechnet. Die Berechnung der Fläche der AUC_{0-infinity} in der 1x18 IE Gruppe zeigte, dass es zu einer Vergrößerung der Fläche von 1534,0 (AUC_{GIR0-480Minuten} trap) auf 1582,2(AUC_{GIR0-infinity} trap) kam. Der AUC_{GIR0-480Minuten} Wert bei 9x2 IE blieb bei der Berechnung der AUC_{GIR0-infinity} mittels Trapezoidalmethode mit 1330,1 gleich.

Durch die Berechnung der AUC_{GIR 0-infinity} konnte gezeigt werden, dass sich weder mit dem t-Test für gepaarte Stichproben (p=0,06), noch mit dem Wilcoxon Test (p=0,05) signifikante Unterschiede ergaben.

¹ Daten mit freundlicher Genehmigung von Dr. Thomas Augustin

AUC_{INS} TO INFINITY

MITTLERE AUC _{INS} (pmol*h/L)	1x18 IE	9x2 IE	p (t-Test)	p (Wilcoxon)
AUC _{INS 0-480min} (trap)	66.201,7	60.312,3	0,2	0,2
AUC _{INS 0-inf} (trap)	74.222,8	63.966,1	0,07	0,09

Tabelle 19 Vergleich der AUC_{INS} Werte nach 480 Minuten bzw. bis unendlich. trap= Trapezoidalmethode. Parametrisch (t-Test) und nicht parametrisch (Wilcoxon) signifikante Werte sind mit einem * gekennzeichnet².

Bei den Mittelwerten der AUC_{INS} zeigten sich weder bei AUC_{INS 0-480 Minuten} noch bei AUC_{INS0-infinity} signifikante Unterschiede.

² Daten mit freundlicher Genehmigung von Dr. Thomas Augustin

AUC FLÄCHENSCHNITTPUNKTE

	ZEITPUNKT (MINUTEN)	AUC_{GIR}	AUC_{INS}
	bis zum ersten Schnittpunkt	9x2 IE > 18 IE	9x2 IE > 18 IE
Schnittpunkt mittlere AUC _{INS}	240 Minuten		18 IE > 9x2 IE
Schnittpunkt mittlere AUC _{GIR}	260 Minuten	18 IE > 9x2 IE	

Tabelle 20 Vergleich der Flächenschnittpunkte von AUC_{GIR} und AUC_{INS}. Spalte eins zeigt die Anzahl der Schnittpunkte. Spalte zwei zeigt die Zeitpunkte an welchen sich die Flächen schneiden. Spalte drei beschreibt welche AUC_{GIR} Fläche größer ist. Spalte vier stellt dar, welche AUC_{INS} Fläche größer ist.

Die Evaluierung der Flächenschnittpunkt zeigte, dass die Mittelwerte der AUC_{GIR} sowie die Mittelwerte der AUC_{INS} primär in der Gruppe 9x2 IE größer waren. Nach 240 Minuten war die AUC_{INS}-Fläche der 1x18 Gruppe größer. Nach 260 Minuten war die Fläche der AUC_{GIR}-Mittelwerte der 1x18 IE Gruppe größer.

Im Verlauf der Clamps wurden die AUC-Flächen in der 1x18 IE Gruppe größer als jene der 9x2 IE Gruppen. Die AUC_{INS} der Gruppe 9x2 IE überholte die 1x18 IE Gruppe flächenmäßig früher als die Gruppe der AUC_{GIR}.

INSULINRESORPTIONSDARSTELLUNG

Individuelle Resorptionsgrafiken

Diese sind dem Anhang zu entnehmen.

Abbildung der Kurven der Mittelwerte

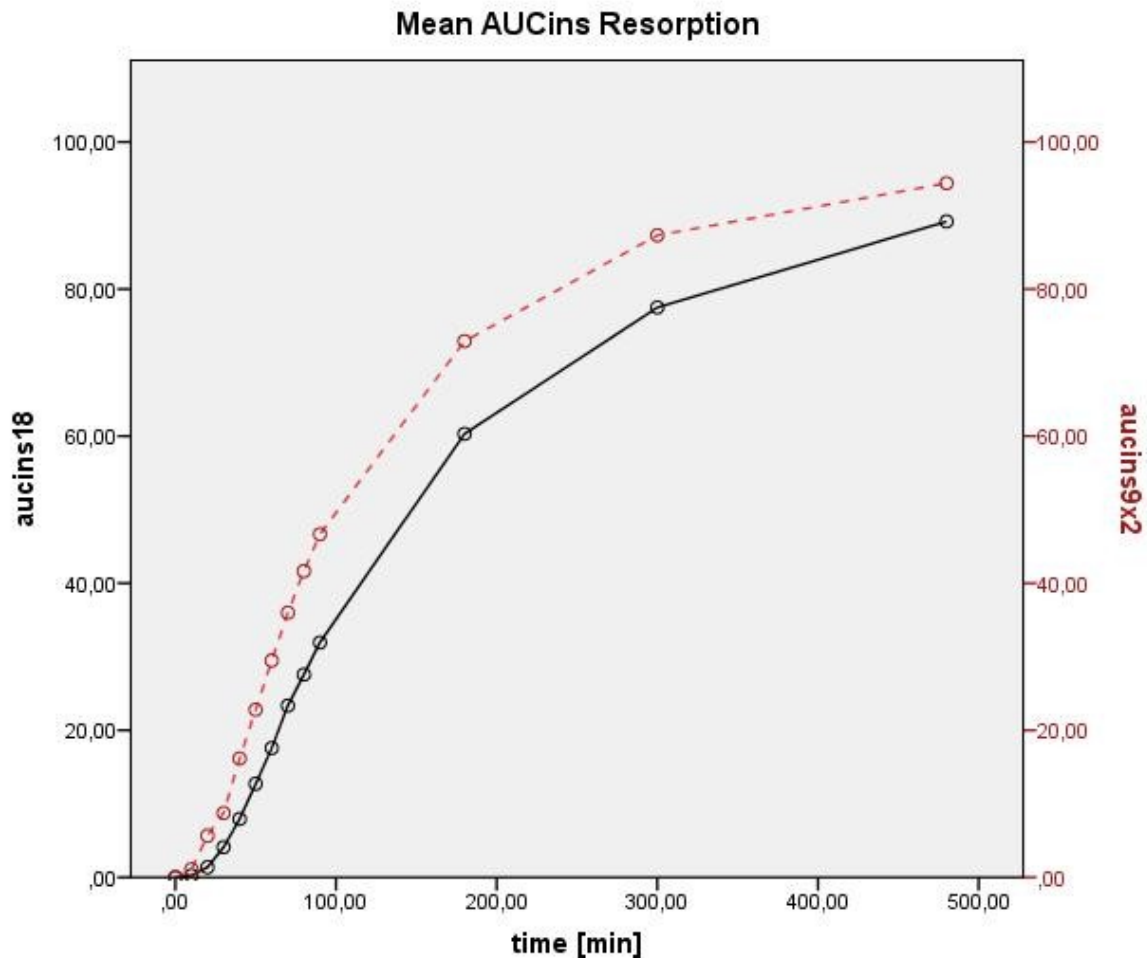


Abbildung 8 Vergleich der Insulinresorption der Mittelwerte der AUC_{INS} nach 1x18 bzw. 9x2 (gestrichelt) internationalen Einheiten Insulin Aspart. x= Zeit in Minuten, y-Achsen AUC_{INS} Werte in %.

Wurde die disseminierte Injektionsstrategie (9x2 IE) verwendet, zeigte sich, dass die Kurve früher und steiler zu steigen begann. Dies ließ auf eine schnellere und raschere Insulinresorption aber auch an eine höhere Resorptionsrate innerhalb dieser Gruppe schließen. Die Resorptionsmenge stieg kontinuierlich an bis die Kurve nach 200 Minuten einen flacheren, konstanteren, Verlauf annahm, was auf ein längeres Anhalten des Insulinspiegels schließen lässt.

6 DISKUSSION

6.1 STUDIENERGEBNISSE

Die Studienergebnisse wurden bereits durch Mader et al 2013 [39] veröffentlicht. Diese Studienergebnisse stellen die Basis für die Überlegungen zur vertieften Analyse innerhalb dieser Diplomarbeit dar und sind daher Teil dieser Diskussion.

Zusammenfassend zeigte sich durch die Verwendung der disseminierten Injektionsstrategie (9x2 IE) eine kontinuierliche Verkürzung der Insulinresorptionszeiten. Bezogen auf die Zeit bis zur maximal erreichten Insulinkonzentration (t_{\max}^{INS}) betrug diese Verkürzung 10 Minuten (56,3 vs. 66,3 Minuten) und war zu Beginn (10% und 50% der t_{\max}^{INS}) signifikant unterschiedlich. Dies spiegelte sich auch in signifikanten Unterschieden in der Fläche unter der Insulinkonzentrationskurve wieder. Die Zeit zwischen Studieninsulinapplikation und dem ersten Auftreten von Insulin im Blut konnte mit der 9x2 IE Strategie verkürzt werden und es kam ebenfalls zu einer Verkürzung der Gesamt-Insulinwirkung. Das Risiko von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten könnte durch eine verkürzte Insulinwirkung verringert werden.

Analoge Ergebnisse zeigte die Auswertung der pharmakodynamischen Parameter. Mittels disseminierter Applikation konnte bei der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Glukosinfusionsrate eine Reduktion von 58 Minuten (von 126,7 Minuten auf 68,3 Minuten) erreicht werden. Signifikante Unterschiede gab es auch hier wiederum zu Beginn des Wirkungseintritts bei 10% bzw. 50% der maximalen GIR. Diese Ergebnisse deuten auf einen schnelleren Wirkeintritt in der 9x2 IE Gruppe hin. Diese positiven pharmakodynamischen Effekte auf die Insulinresorption und –wirkung könnten ebenfalls durch eine physiologischere Wirkweise einen positiven Effekt auf die Blutzuckerkontrolle haben (Mader, 2013, pp. 13-17, [39]).

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ergebnisse zeigen eine hohe Übereinstimmung und unterstreichen so die Robustheit derselben.

6.2 VERTIEFTE ANALYSE

Im Rahmen der initialen Datenauswertung zeigten sich bei den Flächen unter der Kurve sowohl bei den pharmakokinetischen, als auch pharmakodynamischen Parametern zwar deutliche Unterschiede zu Gunsten der disseminierten Applikationsstrategie, diese waren jedoch nur zu Beginn (AUC_{INS} : 30 und 60 Minuten; AUC_{GIR} : 60 Minuten) statistisch signifikant. Die gröbere Auflösung und somit zehnmünütige Darstellung der ersten eineinhalb Stunden der Clamps zeigte, dass bereits nach den ersten zehn Minuten signifikante Unterschiede (Wilcoxon) in der Insulinresorption bestanden und bis zum Zeitpunkt $AUC_{INS\ 0-80\ Minuten}$ signifikant blieben.

Die Auswertung der Insulinresorption mittels einer Resorptionsgrafik (Abbildung 8) bestätigte, dass bei der disseminierten Injektion von Insulin Aspart zu Beginn eine schnellere und verstärkte Resorption stattfand. Die Flächen unter den vollständigen Insulinkonzentrationskurven (0-480min) waren vergleichbar, was darauf schließen ließ, dass trotz der initial schnelleren und stärkeren Insulinresorption, die gesamte Menge an Insulin das im Blut erschien von der disseminierten Applikation unbeeinflusst blieb.

Wird Insulin schneller resorbiert könnten daraus physiologischere Wirkprofile entstehen, welche dem Patienten/der Patientin eine verbesserte Blutzuckereinstellung und eine flexiblere prandiale Insulinverabreichung gewährleisten könnten (Hermansen, 2004, p. 622/623, [22]) (Raskin, 200, p. 587, [46]) (Tibaldi, 2012, p. 611, [58]). Analog zu den Insulinkonzentrationen wurden daher die pharmakodynamischen Ergebnisse (Fläche unter der Kurve der Glukoseinfusionsrate) in kürzeren Zeitabständen berechnet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich hier durchgehend von 0-30 Minuten bis 0-80 Minuten nach Insulinapplikation zu Gunsten der multiplen Insulininjektionen. Der frühere Wirkeintritt des Insulins durch disseminierte Injektionen könnte zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle führen. Laut Danne et al [11] und Steck et al [55], sind postprandiale Blutzuckerspiegel bei Kindern und Jugendlichen vor dem Essen, aufgrund täglich variablen Aktivitätslevel oder auch variablen Essverhalten sehr schwer vorhersagbar (Danne, 2003, pp.2359/2360, [11]) (Steck, 2007, p. 49, [55]). Aufgrund der Appetitschwankungen bei geriatrischen Patienten/Patientinnen sind auch die postprandialen Glukoselevel in dieser Diabetikergruppe schwer abzuschätzen (Fu-Sheng, 2012, p. 3112, [18]). Diese Patientengruppen

haben ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten und könnten von einem schnelleren Wirkeintritt profitieren, da sie ohne Verzicht auf Flexibilität ihren Blutzuckerspiegel effektiver kontrollieren und einstellen könnten (Danne, 2003, pp. 2362/2363, [11]) (Steck, 2007, p. 54, [55]) (Fu-Sheng, 2012, pp. 3112/3113, [18]).

Eine Strategie um diesen Vorteil auszunutzen und den Patienten/Patientinnen mehrere Einstichstellen für eine disseminierte Insulininjektion zu ersparen, könnte durch die Verwendung einer Sprinkler-Nadel gegeben sein (Edsberg, 1987, [14]). Eine schnellere Insulinresorption und –wirkung könnte ebenfalls im Bereich der Therapie mittels künstlicher Bauchspeicheldrüse von Vorteil sein. Durch einen schnelleren Wirkeintritt und eine kürzere Wirkdauer könnte die Berechnung der Kontrollalgorithmen und in weiterer Folge die Evaluierung der Insulinmenge, welche abgegeben werden muss, präziser und effizienter erfolgen (Elleri, 2011, [15]). Bei den errechneten Ergebnissen der vertieften Analyse muss allerdings bedacht werden, dass die Studie nicht für multiple Analysen ausgelegt war und eine Bestätigung dieser Ergebnisse durch weitere entsprechende Studien nötig ist.

Während den Überlegungen zur vertieften Analyse war aufgefallen, dass die $AUC_{GIR0-480 \text{ Minuten}}$ für die Gruppe 1x18 IE knapp nicht signifikant (Wilcoxon $p=0,05$) größer war als jene der Gruppe 9x2 IE. Die Durchsicht der individuellen GIR- und Insulin-Kurven zeigte, dass manche Kurven nach Ende des Experimentes (Zeitpunkt 480 Minuten) noch nicht den Nullwert erreicht hatten. Durch die Berechnung der AUC_{GIR} und AUC_{INS} bis unendlich sollte daher festgestellt werden, ob die Berechnung der kompletten Kurven eine Signifikanzänderung nach sich ziehen würde. Die Fläche der $AUC_{GIR 0-\infty}$ blieb weiterhin für die Gruppe 1x18 IE größer und dies auch weiterhin knapp nicht signifikant (Wilcoxon $p=0,05$). Statistisch gesehen bedeutete dies, dass die Bioverfügbarkeit für beide Gruppen prinzipiell gleich war. Wenn überhaupt eine Differenz der Gesamtflächen bestehen sollte, sollte eigentlich die $AUC_{GIR0-480 \text{ Minuten}}$ der 9x2 IE Gruppe jene der 1x18 IE Gruppe übersteigen, da durch die schnellere Resorption bei disseminierter Injektionsstrategie eventuell die hepatische Glukoseproduktion früher gehemmt werden müsste. Eine Erklärung, warum dies nicht der Fall ist, bestünde darin, dass sich die Probanden/Probandinnen vor und während der Clamps im nüchternen Zustand befanden. Um die tatsächliche Wirkung der hepatischen Glukoseproduktion bei $AUC_{GIR 0-480 \text{ Minuten}}$ zu ermitteln, wären weitere Studien

mittels Mahlzeit-Tests sinnvoll (Mari, 2002, [41]). Durch ihren Einsatz wäre es möglich die tatsächlichen postprandialen Situationen aufzuzeigen.

Weitere Studien mit einem anderen Studienaufbau, zum Beispiel durch eine größere Anzahl an Studienteilnehmern/Studienteilnehmerinnen und/oder eine Verlängerung der Clamp-Untersuchung über 480 Minuten, könnten ebenfalls hilfreich sein um mögliche signifikante Änderungen der GIR-Gesamtflächen darzustellen.

Ein weiterer Ansatzpunkt, warum sowohl die gesamte Fläche der AUC_{INS} , als auch AUC_{GIR} (0-480 Minuten) der 9x2 IE Gruppe kleiner waren als jene der 1x18 IE Gruppe, wäre eine mögliche erhöhte lokale Degradation im subkutanen Gewebe, die durch eine größere Oberfläche, bei verteilter Applikation des Insulins, verstärkt werden könnte. Die lokale Degradation ist multifaktoriell bedingt und dadurch nur schwer analysierbar (Duckworth, 1998, pp. 610/618, [13]) (Fawcett, 2010, p. 765, [16]). Weiterführende Studien mit radioaktiv markiertem Insulin Aspart könnten hier weiteren Aufschluss geben.

Eine weitere zusätzliche Berechnung im Rahmen der vertieften Analyse war die Darstellung der Flächenschnittpunkte. Hier konnte gezeigt werden, dass die Flächen der AUC_{GIR} und AUC_{INS} der Gruppe 1x18 IE im Verlauf der Clamps die Flächen der Gruppen bei 9x2 IE in den meisten individuellen Profilen überholten. Die AUC_{INS} 1x18 IE holte hierbei jene von 9x2 IE nach 240 Minuten und die AUC_{GIR} 1x18 IE jene von 9x2 IE nach 260 Minuten flächenmäßig ein. Es ließ sich also beobachten, dass bei deutlich veränderten pharmakokinetischen- und pharmakodynamischen Kurvenprofilen ein mengenmäßiger Ausgleich nach ca. drei Stunden bestand. Danach kam es zu einem (nicht signifikanten) schnelleren Abfall der Insulinresorption- und Wirkung in der disseminierten Gruppe. Prinzipiell sollte durch diese Profiländerungen eine verbesserte Wirkung auf die postprandialen Blutzuckerspitzen bei gleichzeitig verkürztem Wirkprofil entstehen. Ob diese Beobachtung allerdings von klinischer Relevanz ist, müsste in entsprechenden klinischen Studien unter normalen Lebensbedingungen getestet werden. Die Auswirkungen auf die Anzahl und Schwere von Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten, die Reduktion der Blutzuckerschwankungen und die Verbesserung der glykämischen Kontrolle sowie die Kombination mit weiteren Ansätzen, welche die Insulinresorption beschleunigen könnten (die lokale Applikation

von Wärme über der Injektionsstelle, die Zugabe von Hyaluronidase zum Insulingemisch, die Verwendung eines „Jet-Injektors“ zur Insulininjektion) könnten ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden (Mader, 2013, pp.14/15, [39]).

CONCLUSIO

Wie von Mader et al [39] bereits publiziert, wurde durch eine Verteilung des Insulinvolumens auf mehrere Injektionsorte der Effekt von kurzwirksamem Insulin Aspart beschleunigt. Die vertiefte Analyse zeigte, dass diese Beschleunigung hauptsächlich in den ersten 80 Minuten statistisch signifikant auftrat. Nach ca. drei Stunden glich sich der Gesamteffekt aus, mit einem Trend zu einer höheren Gesamtresorption und –wirkung der nicht-disseminierten Applikationsstrategie, welcher auch durch die Berechnung bis unendlich nicht signifikant wurde. Durch den Einsatz der disseminierten Insulininjektionsstrategie wurde somit sowohl die Insulinresorption und –wirkung in der frühen Phase, als auch vermutlich die lokale Insulindegradation beschleunigt. Entsprechend ausgelegte Studien sind allerdings nötig um diese Beobachtungen zu bestätigen.

Sowohl die Basis, als auch die vertiefte Analyse ergaben für die disseminierte Applikationsstrategie ein pathophysiologisch verbessert erscheinendes Wirkprofil, welches in patientenrelevanten/patientinnenrelevanten Studiensettings auf klinische Relevanz (z.B. schnellerer Wirkeintritt nach einer Mahlzeit, Verringerung der postprandialen Blutzuckerspitzen oder kürzere Gesamtwirkung) getestet werden sollte. Die Entwicklung und der Einsatz einer „Sprinkler-Nadel“ (Edsberg, 1987, [14]) könnten in diesem Zusammenhang von Vorteil sein.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] **American Diabetes Association** Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus [Artikel] // Diabetes Care. - 2013. - 1 : Bd. 36.
- [2] **American Diabetes Association** Standards of Medical Care in Diabetes - 2013 [Artikel] // Diabetes Care. - 2013. - 1 : Bd. 36.
- [3] **Arasteh K. et al** Duale Reihe - Innere Medizin [Buch]. - Stuttgart : Thieme, 2013. - 9783131723239.
- [4] **Augustin T.** SPRINK-01: Power Calculation. - 30.. 03 2011.
- [5] **Berger M. et al** Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations [Artikel] // Diabetes Care. - 1982. - 2 : Bd. 5.
- [6] **Beubler E.** Kompendium der Pharmakologie [Buch]. - Graz : Springer, 2007. - 9783211720547.
- [7] **Buysschaert M. et al** Definition of Prediabetes [Artikel] // The medical Clinics of North America. - 2011. - 2 : Bd. 95.
- [8] **Ceriello A.** Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications - Is it time to treat? [Artikel] // Diabetes. - 2005. - 54.
- [9] **Chemie.de** www.chemie.de [Online]. - 1997-2013. - 13.. November 2013. - http://www.chemie.de/lexikon/Internationale_Einheit.html.
- [10] **Dandona P. et al** Exercise and insulin absorption from subcutaneous tissue [Artikel] // British medical Journal. - 1978. - 6111 : Bd. 1.
- [11] **Danne T. et al** A comparison of postprandial and preprandial administration of Insulin Aspart in children and adolescents with type 1 diabetes [Artikel] // Diabetes Care. - 2003. - 8 : Bd. 26.
- [12] **DeFronzo R.A. et al** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [Artikel] // American Journal of Physiology, Endocrinology, Metabolism, Gastrointestinal. - 1979. - Bd. 6.
- [13] **Duckworth W.C. et al** Insulin degradation: Progress and potential [Artikel] // Endocrine Reviews. - 1998. - 5 : Bd. 19.
- [14] **Edsberg B. et al** Insulin bolus given by sprinkler needle: effect on absorption and glycaemic response to meal [Artikel] // British medical journal. - 1987. - 294.
- [15] **Elleri D. et al** Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes [Artikel] // BMC Medicine. - 2011. - 9.

- [16] **Fawcett J. et al** Insulin metabolism in human adipocytes from subcutaneous and visceral depots [Artikel] // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2010. - 402.
- [17] **Forst T.** Neue Wirkstoffe der Diabetes-Therapie: Schnell wirkende Insulinanaloga [Artikel] // Pharmazie in unserer Zeit. - 2001. - 2 : Bd. 30.
- [18] **Fu-Sheng L. et al** Influence of glycaemic variability on the HbA1c Level in elderly male patients with type 2 Diabetes [Artikel] // Internal Medicine. - 2012. - Bd. 51.
- [19] **Graefe K.-H. et al** Pharmakologie und Toxikologie Duale Reihe [Buch]. - Stuttgart : Thieme, 2011. - 978-3-13-142861-5.
- [20] **Griebler R. Bundesministerium für Gesundheit** Häufigkeiten [Artikel] // Österreichischer Diabetesbericht 2013. - 2013.
- [21] **Heinemann L. et al** Measurement of Insulin Absorption an Insulin Action [Artikel] // Diabetes Technology & Therapeutics. - 2004. - 5 : Bd. 6.
- [22] **Hermansen K. et al** 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 [Artikel] // Diabetologia. - 2004. - 47.
- [23] **Herold G. et al** Innere Medizin [Buch]. - Köln : Herold G., 2010.
- [24] **Hildebrandt P. et al** The absorption of subcutaneously injected short-acting soluble insulin: Influence of injection technique and concentration [Artikel] // Diabetes Care. - 1983. - 5 : Bd. 6.
- [25] **ICH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE** www.ich.org [Online]. - 10. Juni 1996. - 18. August 2012. - http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf.
- [26] **International Diabetes Federation** www.idf.org [Online]. - 2013. - 14.. Oktober 2013. - <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>.
- [27] **International Diabetes Federation** www.idf.org [Online]. - 2013. - 03. 12 2013. - <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [28] **International Diabetes Federation** www.idf.org [Online]. - 2013. - 28.. November 2013. - <http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap>.

- [29] **International Diabetes Federation** www.idf.org [Online]. - 2013. - 15.. Oktober 2013. - <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
- [30] **International Diabetes Federation** www.idf.org [Online] // Fact sheets Diabetes Atlas 6. - 2013. - 03. Dezember 2013. - http://www.idf.org/sites/default/files/DA6_Regional_factsheets_0.pdf.
- [31] **Kang S. et al** Subcutaneous Insulin Absorption Explained by Insulin's Physicochemical Properties: Evidence from absorption studies of soluble Human Insulin and Insulin Analogues in Humans [Artikel] // Diabetes Care. - 1991. - 11 : Bd. 14.
- [32] **Kordonouri O.** <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/kordonouri-olga-2002-01-28/HTML/chapter1.html> [Online]. - 08. 04 2004. - 03. 12 2013. - <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/kordonouri-olga-2002-01-28/HTML/chapter1.html>.
- [33] **Korsatko S.** Evaluation of a teaching and treatment programme in over 4000 type 2 diabetic patients after introduction of reimbursement policy for physicians [Artikel] // Diabetes Care. - 2007. - 6 : Bd. 30.
- [34] **Lechleitner M. et al** Insulintherapie bei Diabetes mellitus [Artikel] // Wiener klinische Wochenschrift/The Central European Journal of Medicine. - 2012. - 2 : Bd. 124.
- [35] **Lehmann E.D. et al** Incorporating a generic model of subcutaneous insulin absorption into the AIDA v4 diabetes simulator, preliminary bench testing [Artikel] // Journal of Diabetes Science and Technology. - 2007. - 5 : Bd. 1.
- [36] **Linde B.** Dissociation of Insulin Absorption and Blood Flow During Massage of a Subcutaneous Injection Site [Artikel] // Diabetes Care. - 1986. - 6 : Bd. 9.
- [37] **Liu D. et al** Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinaemic euglycemia and hypoglycemia [Artikel] // Diabetologia. - 1992. - 3 : Bd. 35.
- [38] **Lüllmann H. et al** Pharmakologie und Toxikologie [Buch]. - Stuttgart, New York : Thieme Verlag, 2010. - 978-313-36-85177.
- [39] **Mader J.K. et al** Enhanced absorption of insulin aspart due to a dispersed injection strategy tested in a randomized trial in type 1 diabetes patients [Artikel] // Diabetes Care. - 2013. - 4 : Bd. 36.
- [40] **Mader J.K. Korsatko S.** Studienprotokoll: A single-center, randomized, controlled 2-period cross-over, open-labelled trial to evaluate the impact of different application volumes on pharmacokinetic and pharmacodynamic

- properties of insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. - Graz : [s.n.], 2011. - WP3.1/01.
- [41] **Mari A. et al** Meal and oral glucose tests for assessment of β -cell function: modeling analysis in normal subjects [Artikel] // American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. - 2002. - 6 : Bd. 283.
- [42] **McGuire E.A.H. et al** Effects of arterial versus venous sampling on analysis of glucose kinetics in man [Artikel] // Journal of applied physiology. - 1976. - 4 : Bd. 41.
- [43] **Mudaliar S.R. et al** Insulin Aspart (B28 Asp Insulin): A Fast-Acting Analog of Human Insulin Absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects [Artikel] // Diabetes Care. - 1999. - 9 : Bd. 22.
- [44] **NovoNordisk** <http://www.novolog.com/> [Online]. - März 2013. - 06. November 2013. - <http://www.novo-pi.com/Novolog.pdf>.
- [45] **Plank J. et al** A direct Comparison of Insulin Aspart and Insulin Lispro in Patients with Type 1 Diabetes [Artikel] // Diabetes Care. - 2002. - 11 : Bd. 25.
- [46] **Raskin P. et al** Use of Insulin Aspart, a Fast-Acting Insulin Analog, as the mealtime Insulin in the management of patients with type 1 Diabetes [Artikel] // Diabetes Care. - 2000. - 5 : Bd. 23.
- [47] **Rebolledo O.R. et al** Postprandial hyperglycemia and hyperlipidemiagenerated glycoxidative stress: its contribution to the pathogenesis of diabetes complications [Artikel] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2005. - 9.
- [48] **Reinehr T.** Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents [Artikel] // World Journal of Diabetes. - 2013. - 6 : Bd. 4.
- [49] **Rieder A. et al** Österreichischer Diabetesbericht 2004 [Bericht]. - Wien : [s.n.], 2004.
- [50] **Roden M.** Diabetes mellitus-Definition, Klassifikation und Diagnose [Artikel] // Wiener klinische Wochenschrift. - 2012. - 124. - Bd. 2.
- [51] **Schober E. et al** Incidence and Time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007 [Artikel] // The Journal of pediatrics. - 2009. - 2 : Bd. 155.
- [52] **StatistikAustria** www.statistik.at [Online]. - 04. November 2013. - 20. März 2014. -

https://www.statistik.at/web_de/static/ergebnisse_im_ueberblick_bevoelkerungsprognose_-_oesterreich_027308.pdf.

- [53] **StatistikAustria** www.statistik.at [Online]. - 20. März 2014. - http://www.statistik.at/web_de/presse/075885.
- [54] **StatistikAustria** www.statistik.at [Online]. - 04. November 2013. - 20. März 2014. - https://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/.
- [55] **Steck A.K. et al** Recent advances in insulin treatment of children [Artikel] // *Pediatric Diabetes*. - 2007. - 6 : Bd. 8.
- [56] **Swinnen S.G.H.A. et al** The interpretation of glucose clamp studies of long-acting insulin analogues: from physiology to marketing and back [Artikel] // *Diabetologia*. - 2008. - Bd. 51.
- [57] **The DIAMOND Project Group** Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999 [Artikel] // *Diabetic Medicine*. - 2006. - 23.
- [58] **Tibaldi J** Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters [Artikel] // *Advances in therapy*. - 2012. - 7 : Bd. 29.
- [59] **Trajanoski Z. et al** Pharmacokinetic Model for the Absorption of Subcutaneously Injected Soluble Insulin and Monomeric Insulin Analgues [Artikel] // *Biomedizinische Technik*. - 1993. - 9 : Bd. 38.
- [60] **Urso R. et al** A short introduction into pharmacokinetics [Artikel] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. - 2002. - 6.
- [61] **WMA World Medical Association** www.wma.net [Online]. - 2008. - 18. August 2012. - <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
- [62] **World Health Organisation** www.who.org [Online]. - 2014. - 20. März 2014. - http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/.
- [63] **World Health Organisation** www.who.org [Online]. - 25. Februar 2014. - 20. März 2014. - http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/.
- [64] **World Health Organisation** www.who.int [Online]. - 2013. - 15. Oktober 2013. - <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index1.html>.

8 ANHANG

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 AUSWAHL VON KURZWIRKSAMEN INSULINEN MIT DEREN WIRKEINTRITT IN MINUTEN, WIRKMAXIMUM IN STUNDEN UND WIRKDAUER IN STUNDEN (ARASTEH, 2013, P.691) (BEUBLER, 2007, P. 108) (GRAEFE, 2011, P.405).....	10
TABELLE 2 WICHTIGE STUDIENRELEVANTE PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER (STUDIENPROTOKOLL, 2011, PP. 9/10)	19
TABELLE 3 WICHTIGE STUDIENRELEVANTE PHARMAKODYNAMISCHE PARAMETER (STUDIENPROTOKOLL, 2011, P.10).....	20
TABELLE 4 PARAMETER FÜR DIE VERTIEFTE STATISTISCHE ANALYSE	21
TABELLE 5 GENAUIGKEIT DER INSULIN-PENS IM BEZUG AUF DIE ABGEGEBENE INSULINMENGE IN	26
TABELLE 6 STUDIENERGEBNISSE VON PLANK ET AL UND HEINEMANN ET AL, ZUR BERECHNUNG DER BENÖTIGTEN SAMPLE SIZE DIESER STUDIE (AUGUSTIN, 2011).	29
TABELLE 7 ALTER DER STUDIENPOPULATION ZUM ZEITPUNKT DER SCREENING-VISITE IN JAHREN, MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMALER WERT, MAXIMALER WERT.....	42
TABELLE 8 MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMALER UND MAXIMALER WERT VON KÖRPERGRÖÙE IN METERN, KÖRPERGEWICHT IN KILOGRAMM UND BODY MASS INDEX IN KILOGRAMM/KÖRPERGRÖÙE ² DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION ZUM ZEITPUNKT DER SCREENING-VISITE	43
TABELLE 9 JAHRE SEIT DER ERSTDIAGNOSE DES DIABETES MELLITUS BIS ZUM ZEITPUNKT DER SCREENING-VISITE IN JAHREN. MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMUM UND MAXIMUM ALLER PROBANDEN/PROBANDINNEN.....	43
TABELLE 10 MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMUM UND MAXIMIM DES C-PEPTID WERTS IN NMOL/L ALLER PROBANDEN/PROBANDINNEN ZUM ZEITPUNKT DER SCREENING-VISITE	43
TABELLE 11 VITALPARAMETER DER GESAMTEN STUDIENPOPULATION; BLUTDRUCK IN MM/HG, PULS IN SCHLÄÙE PRO MINUTEN, TEMPERATUR IN GRAD CELSIUS (ZUM ZEITPUNKT DER SCREENING-VISITE). MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMUM UND MAXIMUM	43
TABELLE 12 MITTELWERTE (MW) UND STANDARDABWEICHUNG (SD) DER AUC-GIR DATEN ALLER STUDIENTEILNEHMER/STUDIEN-TEILNEHMERINNEN: VERGLEICH DER FLÄCHE UNTER DER KURVE DER GLUKOSEINFUSIONS-RATE NACH APPLIKATION VON 18 IE BZW. 9X2 IE INSULIN ASPART. WERTE NACH 30, 60, 120, 240, 360, 480 MINUTEN UND BIS ZUM EINTRETEN DER MAXIMALEN GLUKOSEINFUSION. SIGNIFIKANTE WERTE WURDEN MIT EINEM * VERSEHEN (MADER, 2013, P. 22).	46
TABELLE 13 MITTELWERTE (MW) UND STANDARDABWEICHUNG (SD) DER AUC ALLER STUDIENTEILNEHMER/STUDIEN-TEILNEHMERINNEN: VERGLEICH DER FLÄCHE UNTER DEN INSULINKONZENTRATIONSKURVEN NACH APPLIKATION VON 18 IE BZW. 9X2 IE INSULIN ASPART. WERTE NACH 30, 60, 120, 240, 360, 480 MINUTEN UND BIS ZUM EINTRETEN DER MAXIMALEN INSULINKONZENTRATION. SIGNIFIKANTE WERTE WURDEN MIT EINEM * VERSEHEN (MADER, 2013, P.22).	48

TABELLE 14 VERGLEICH DER GRUPPEN 1X18 BZW. 9X2 INTERNATIONALE EINHEITEN INSULIN ASPART, BIS ZUM ERREICHEN DER MAXIMALEN GLUKOSEINFUSION BZW. INSULINKONZENTRATION. MITTELWERT (MW) UND STANDARDABWEICHUNG (SD). PARAMETRISCH (T-TEST) UND NICHT PARAMETRISCH (WILCOXON) SIGNIFIKANTE WERTE WURDEN MIT EINEM * GEKENNZEICHNET (MADER, 2013, P. 22).....	48
TABELLE 15 VERGLEICH DER MITTELWERTE (MW) UND DER STANDARDABWEICHUNG (SD) DES WIRKEINTRITTES: (INSULINKONZENTRATION STEIGT NACH GABE VON INSULIN ASPART > 30 PM, NACH EINMAL 18 BZW. NEUN MAL ZWEI INTERNATIONALEN EINHEITEN INSULIN ASPART). PARAMETRISCH (T-TEST) UND NICHT PARAMETRISCH (WILCOXON) SIGNIFIKANTE WERTE SIND MIT EINEM * GEKENNZEICHNET (MADER, 2013, 14).	49
TABELLE 16 MITTELWERTE (MW) UND STANDARDABWEICHUNG (SD) DER AUC DATEN ALLER PROBANDEN/PROBANDINNEN: VERGLEICH VON 18 IE VS. 9X2 IE, NACH 10-90 MINUTEN SOWIE NACH 180, 300, 480 MINUTEN UND BIS ZUM EINTRETEN DER MAXIMALEN GLUKOSEINFUSION. PARAMETRISCH (T-TEST GEPAARTE STICHPROBEN) UND NICHT-PARAMETRISCH (WILCOXON TEST) SIGNIFIKANTE WERTE WURDEN MIT EINEM * MARKIERT.	51
TABELLE 17 MITTELWERT (MW) UND STANDARDABWEICHUNG (SD) DER AUC DATEN ALLER PROBANDEN/PROBANDINNEN: VERGLEICH VON 18 IE VS. 9X2 IE, NACH 10-90 MINUTEN SOWIE NACH 180, 300, 480 MINUTEN UND BIS ZUM EINTRETEN DER MAXIMALEN INSULINKONZENTRATION. PARAMETRISCH (T-TEST GEPAARTE STICHPROBEN) UND NICHT-PARAMETRISCH (WILCOXON TEST) SIGNIFIKANTE WERTE WURDEN MIT EINEM * MARKIERT.	53
TABELLE 18 VERGLEICH DER AUC _{GIR} WERTE NACH 480 MINUTEN BZW. BIS UNENDLICH. STEP=SUMMIERUNG DER RECHTECKFLÄCHEN, TRAP= TRAPEZOIDALMETHODE. PARAMETRISCH (T-TEST) UND NICHT PARAMETRISCH (WILCOXON) SIGNIFIKANTE WERTE SIND MIT EINEM * GEKENNZEICHNET.	55
TABELLE 19 VERGLEICH DER AUC _{INS} WERTE NACH 480 MINUTEN BZW. BIS UNENDLICH. TRAP= TRAPEZOIDALMETHODE. PARAMETRISCH (T-TEST) UND NICHT PARAMETRISCH (WILCOXON) SIGNIFIKANTE WERTE SIND MIT EINEM * GEKENNZEICHNET.	56
TABELLE 20 VERGLEICH DER FLÄCHENSCHNITTPUNKTE VON AUC _{GIR} UND AUC _{INS} . SPALTE EINS ZEIGT DIE ANZAHL DER SCHNITTPUNKTE. SPALTE ZWEI ZEIGT DIE ZEITPUNKTE AN WELCHEN SICH DIE FLÄCHEN SCHNEIDEN. SPALTE DREI BESCHREIBT WELCHE AUC _{GIR} FLÄCHE GRÖßER IST. SPALTE VIER STELLT DAR, WELCHE AUC _{INS} FLÄCHE GRÖßER IST.....	57
TABELLE 21 T-TEST FÜR GEPAARTE STICHPROBEN ZUM VERGLEICH DER AUC _{GIR} NACH 10-90, 180, 300, 480 MINUTEN UND BIS ZUM ERREICHEN DER	111
TABELLE 22 T-TEST FÜR GEPAARTE STICHPROBEN ZUM VERGLEICH DER MITTELWERTE DES ONSET OF ACTION NACH EINMAL 18 BZW. 9XW INTERNATIONALEN EINHEITEN INSULIN ASPART.	137

PROJEKTPLANUNG

2011	Jan	Feb	Mar	Apr	May
Planung					
Einschlussvisiten					
Clampen					
Follow-up Visits					
Statistik					
Schreiben der Diplomarbeit					

2011	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt
Planung					
Einschlussvisiten					
Clampen					
Follow-up Visits					
Statistik					
Schreiben der Diplomarbeit					

GRAFIKEN DES DIABETESATLAS

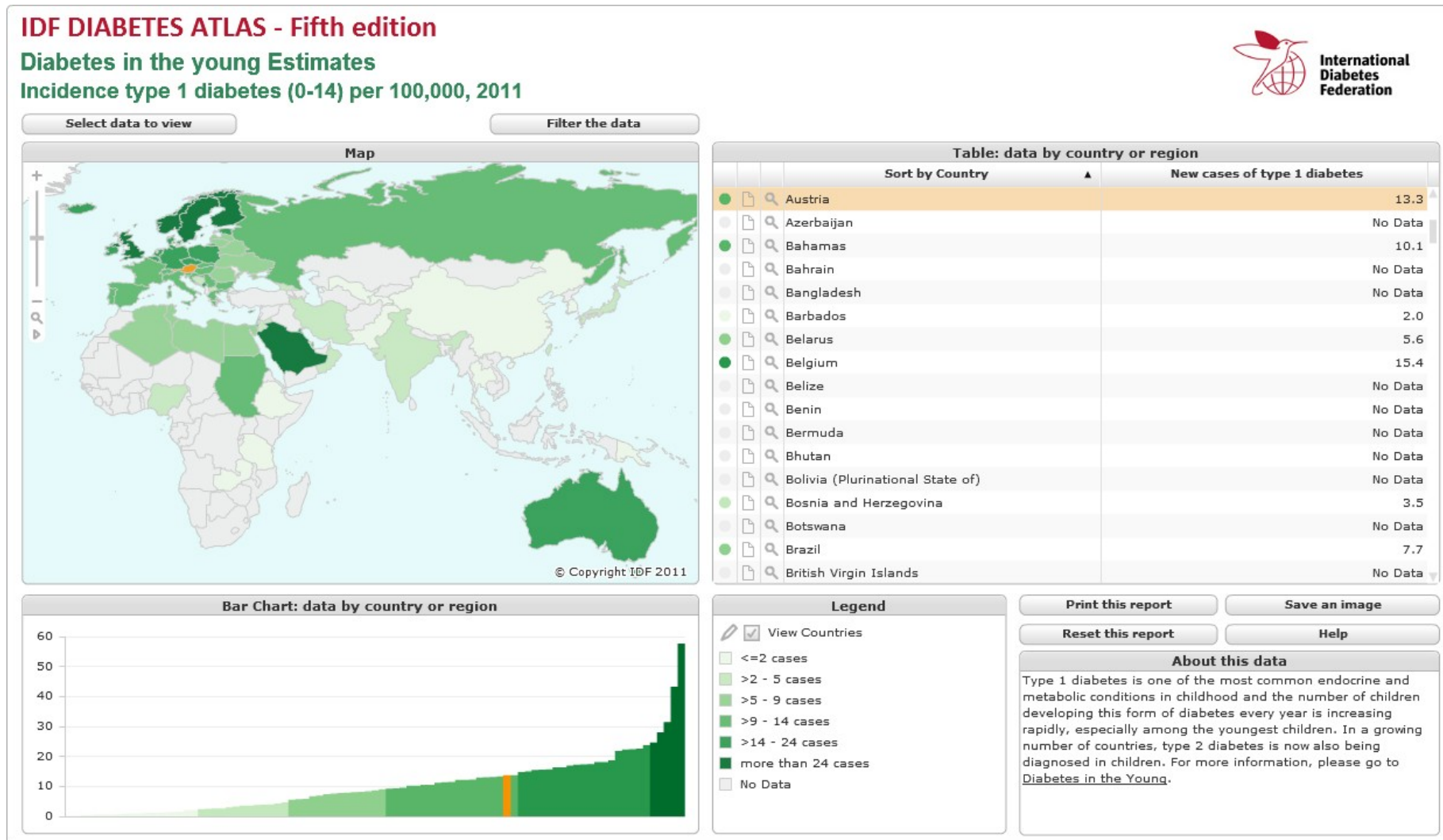


Abbildung 9 Grafische Darstellung des Internationalen Diabetes Atlas, Bezug nehmend auf die Inzidenz für Österreich (im Bild mit gelbem Hintergrund) für das Jahr 2011

IDF DIABETES ATLAS - Sixth edition

Diabetes in the young Estimates | Incidence type 1 diabetes (0-14) per 100,000 | 2013



Select data to view Filter the data Print this report Save an image Help

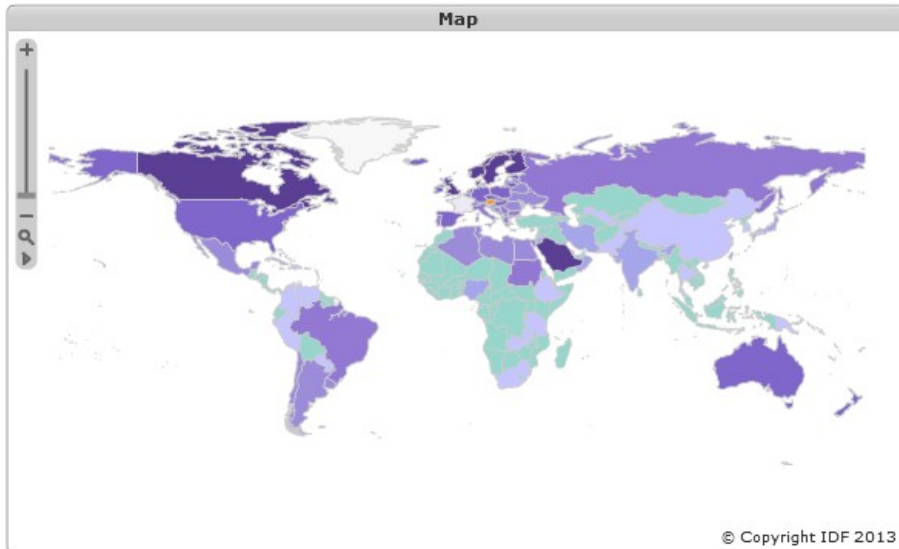
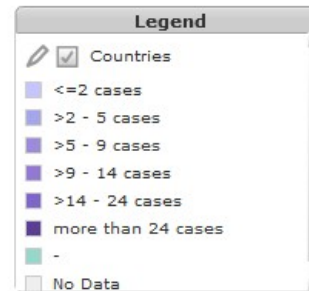
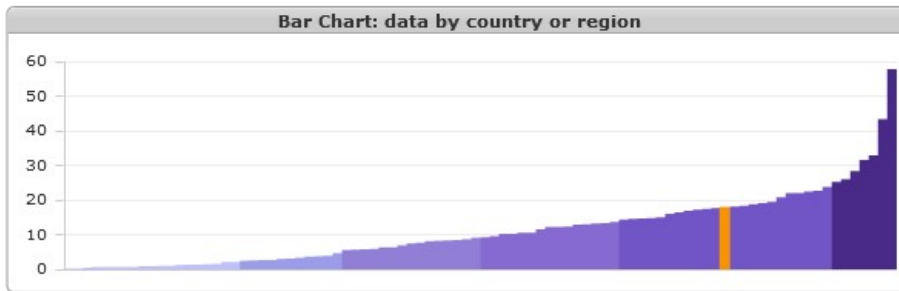


Table: data by country or region

	Sort by Country ▲	New cases of type 1 diabetes
	Austria	17.5
	Azerbaijan	-
	Bahamas	10.1
	Bahrain	-
	Bangladesh	-
	Barbados	2.0
	Belarus	5.6
	Belgium	15.9
	Belize	-
	Benin	-
	Bermuda	-
	Bhutan	-
	Bolivia (Plurinational State of)	-
	Bosnia and Herzegovina	8.2
	Botswana	-
	Brazil	10.4



About this data

Type 1 diabetes is one of the most common endocrine and metabolic conditions in childhood and the number of children developing this form of diabetes every year is increasing rapidly, especially among the youngest children. In a growing number of countries, type 2 diabetes is now also being diagnosed in children.

Abbildung 10 Grafische Darstellung des Internationalen Diabetes Atlas, Bezug nehmend auf die Inzidenz für Österreich(im Bild mit gelbem Hintergrund) für das Jahr 2013

IDF DIABETES ATLAS - Fifth edition

Diabetes Estimates

People with diabetes (000s), 2011



Select data to view
Filter the data

© Copyright IDF 2011

Table: data by country or region					
Sort by Country ▲		People with DM (in thousands)	Males (000s)	Females (000s)	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Austria	571.0	277.5	293.5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Azerbaijan	167.1	74.7	92.5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bahamas	28.8	13.3	15.5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bahrain	150.8	91.4	59.4
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bangladesh	8,405.6	4,098.3	4,307.3
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Barbados	29.1	12.3	16.9
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Belarus	676.6	293.3	383.4
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Belgium	514.9	259.9	255.0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Belize	24.5	7.7	16.8
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Benin	70.6	33.7	36.9
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bermuda	6.5	3.1	3.4
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bhutan	21.5	12.3	9.2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bolivia (Plurinational State of)	303.3	139.6	163.7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bosnia and Herzegovina	264.9	125.9	139.0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Botswana	93.9	30.8	63.1

Bar Chart: data by country or region

Legend

- View Countries
- up to 1 million
- 1 - 5 million
- 5 - 10 million
- 10 - 20 million
- 20 - 50 million
- over 50 million

Print this report **Save an image**

Reset this report **Help**

About this data

Most people with diabetes live in the economically less developed regions of the world. Even in the region with the lowest prevalence (Africa) it is estimated that around 280,000 deaths are attributable to diabetes in 2011. While more than 80% of people with diabetes live in low- and middle-income countries only 20% of global healthcare expenditures on diabetes were spent in these countries, reflecting huge disparities. For more information, please go

Abbildung 11 Internationaler Diabetes Atlas: Darstellung der Daten für die an Diabetes Erkrankten in Österreich (im Bild mit gelbem Hintergrund) im Jahr 2011

IDF DIABETES ATLAS - Sixth edition

Diabetes Estimates | People with diabetes (000s) | 2013



Select data to view Filter the data Print this report Save an image Help

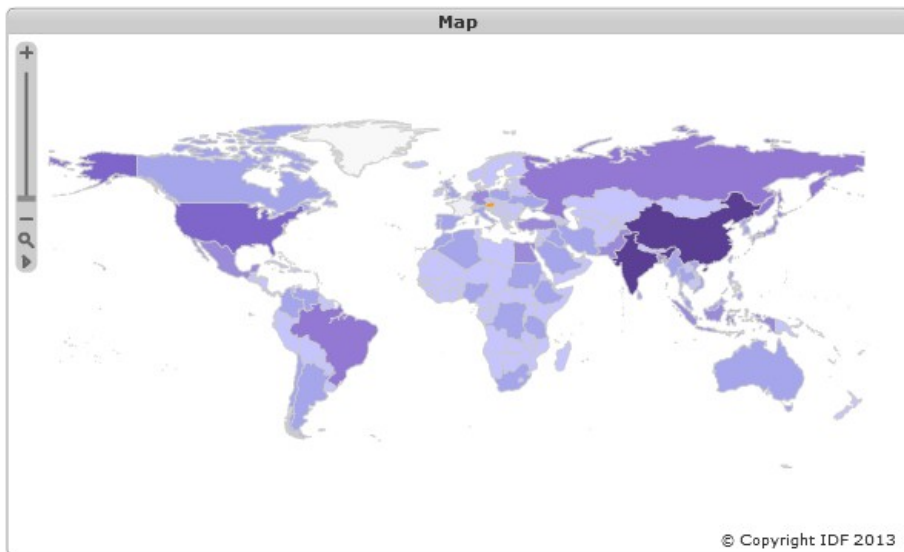
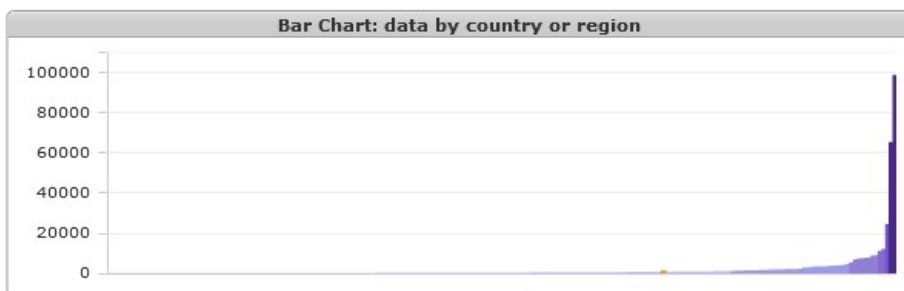


Table: data by country or region

	Sort by Country ▲	People with DM (in thousands)	Males (000s)	Females (000s)
	Austria	589.9	288.1	301.8
	Azerbaijan	146.3	65.6	80.7
	Bahamas	37.6	14.4	23.2
	Bahrain	168.7	105.1	63.6
	Bangladesh	5,089.0	2,536.0	2,553.0
	Barbados	29.9	12.7	17.2
	Belarus	445.2	196.7	248.5
	Belgium	514.8	249.1	265.7
	Belize	24.4	7.6	16.8
	Benin	65.6	32.0	33.7
	Bermuda	6.8	3.3	3.5
	Bhutan	22.5	13.3	9.2
	Bolivia (Plurinational State of)	361.1	166.5	194.5
	Bosnia and Herzegovina	353.4	155.7	197.7
	Botswana	31.7	10.3	21.4



About this data

Most people with diabetes live in the economically less developed regions of the world. Even in the region with the lowest prevalence (Africa) it is estimated that around 522,000 deaths are attributable to diabetes in 2013. While more than 80% of people with diabetes live in low- and middle-income countries only 20% of global healthcare expenditures on diabetes were spent in these countries, reflecting huge disparities. For more information, please go to [Regional Overviews](#).

Abbildung 12 Diabetes Atlas: Darstellung der Daten für die an Diabetes Erkrankten in Österreich (im Bild mit gelbem Hintergrund) im Jahr 2011 International Diabetes Atlas: Darstellung der Prävalenz für Österreich im Jahr 201

IDF DIABETES ATLAS - Fifth edition

Diabetes Estimates

People with diabetes (000s), 2030



Select data to view Filter the data

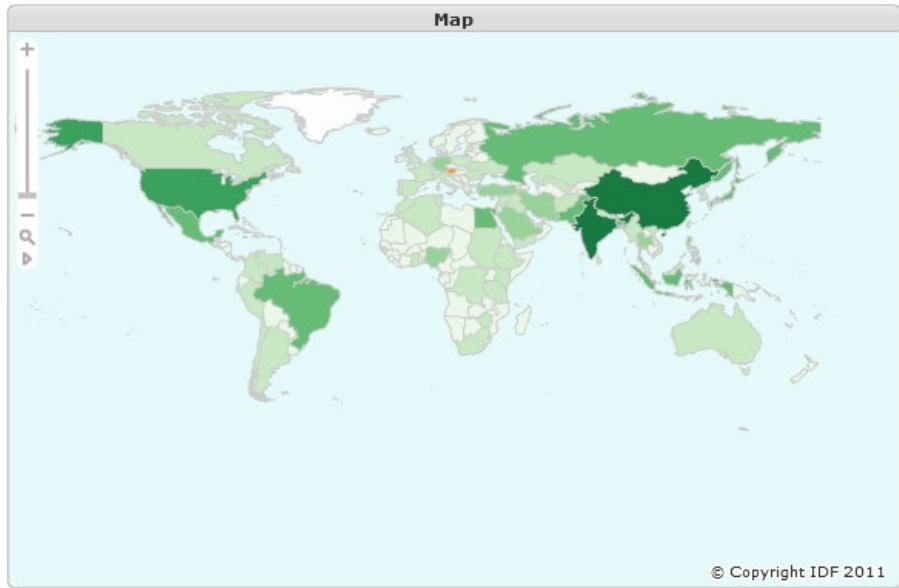
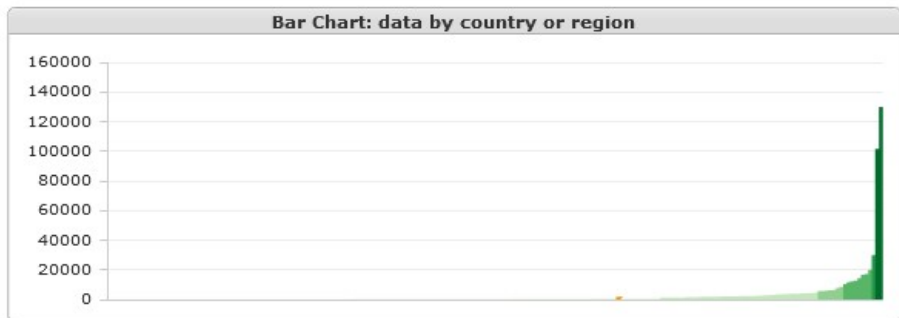


Table: data by country or region				
	Sort by Country ▲	People with DM (in thousands)	Males (000s)	Females (000s)
<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Austria	717.4	359.1	358.3
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Azerbaijan	260.0	120.6	139.4
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bahamas	45.2	21.1	24.1
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bahrain	305.6	188.9	116.7
<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bangladesh	16,837.2	8,428.9	8,408.3
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Barbados	37.7	16.0	21.7
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Belarus	744.7	318.1	426.6
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Belgium	603.5	305.1	298.4
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Belize	47.6	15.2	32.4
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Benin	143.4	69.7	73.7
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bermuda	7.2	3.5	3.7
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bhutan	41.3	23.7	17.6
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bolivia (Plurinational State of)	519.6	241.7	277.9
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bosnia and Herzegovina	309.5	142.5	167.0
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Botswana	134.4	49.5	84.9
<input checked="" type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Brazil	19,605.0	7,077.0	12,528.0



Legend

View Countries

- up to 1 million
- 1 - 5 million
- 5 -10 million
- 10 - 20 million
- 20 - 50 million
- over 50 million

Print this report **Save an image**

Reset this report **Help**

About this data

Most people with diabetes live in the economically less developed regions of the world. Even in the region with the lowest prevalence (Africa) it is estimated that around 280,000 deaths are attributable to diabetes in 2011. While more than 80% of people with diabetes live in low- and middle-income countries only 20% of global healthcare expenditures on diabetes were spent in these countries, reflecting huge disparities. For more information, please go to [Regional Overviews](#).

Abbildung 13 Diabetes Atlas: Darstellung der geschätzten Daten für die an Diabetes Erkrankten in Österreich (im Bild mit gelbem Hintergrund) im Jahr 2030

IDF DIABETES ATLAS - Sixth edition

Diabetes Estimates | Diabetes prevalence (%) | 2013



Select data to view Filter the data Print this report Save an image Help

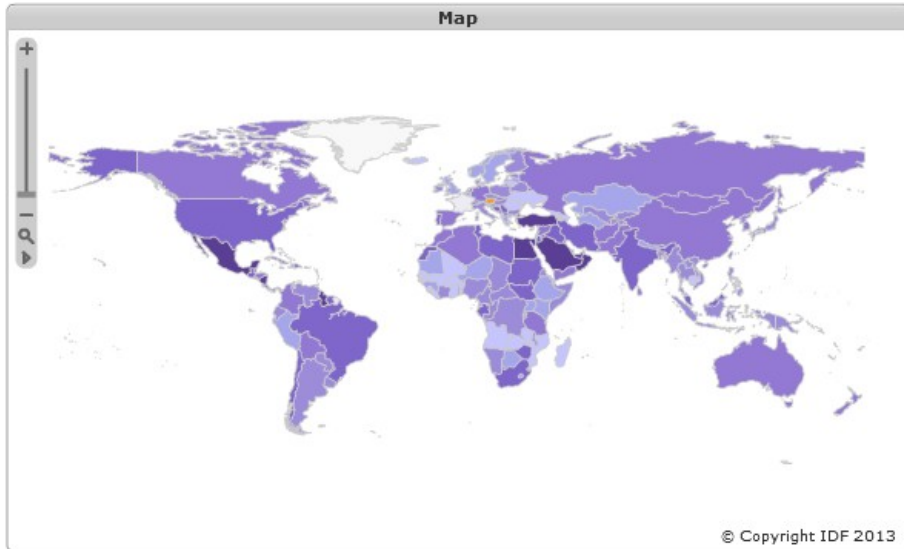
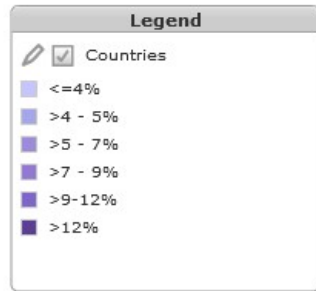
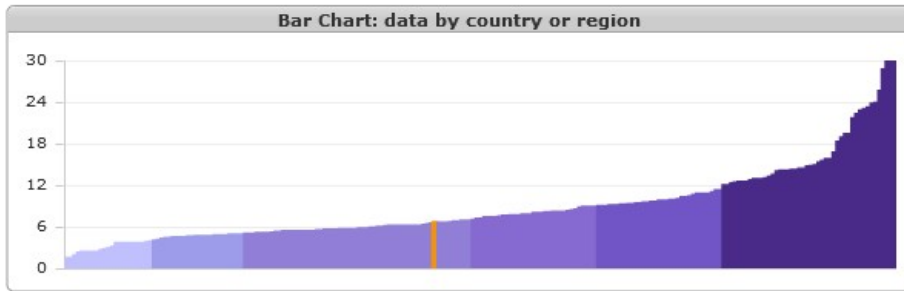


Table: data by country or region

Sort by Country ▲	Comparative prevalence (DM) (%)	National prevalence (DM) (%)
Austria	6.6	9.3
Azerbaijan	2.5	2.3
Bahamas	14.2	14.5
Bahrain	21.8	17.3
Bangladesh	6.3	5.5
Barbados	12.4	14.6
Belarus	5.1	6.3
Belgium	4.8	6.4
Belize	15.9	13.4
Benin	1.6	1.4
Bermuda	12.8	14.9
Bhutan	5.8	4.9
Bolivia (Plurinational State of)	7.3	6.3
Bosnia and Herzegovina	9.7	12.4



About this data

The comparative prevalence has been calculated by assuming that every country and region has the same age profile (the age profile of the world population has been used). This reduces the effect of age differences between countries and regions, and this figure is appropriate for making comparisons between. The comparative prevalence should not be used for a single country or region who have diabetes.

Abbildung 14 Internationaler Diabetes Atlas: Darstellung der Prävalenz für Österreich (im Bild mit gelbem Hintergrund) für das Jahr 2013

IDF DIABETES ATLAS - Fifth edition

Diabetes Estimates Deaths attributable to diabetes, 2012

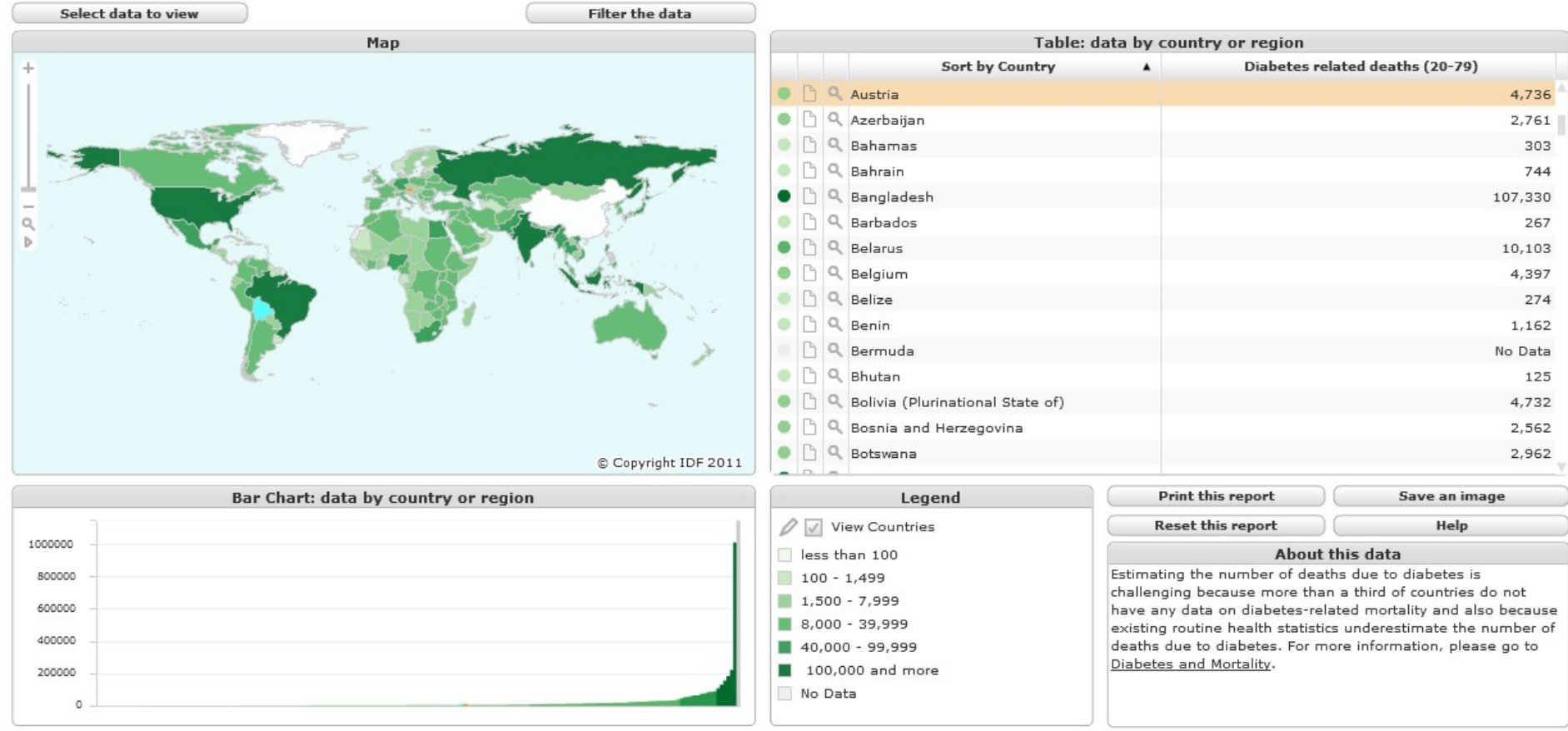


Abbildung 15 Internationaler Diabetes Atlas: Darstellung der Österreicher/Österreicherinnen (im Bild mit gelbem Hintergrund) die an den Folgen ihrer Diabeteserkrankung im Jahr 2012 verstarben

IDF DIABETES ATLAS - Sixth edition

Diabetes Estimates | Deaths attributable to diabetes | 2013



Select data to view Filter the data Print this report Save an image Help

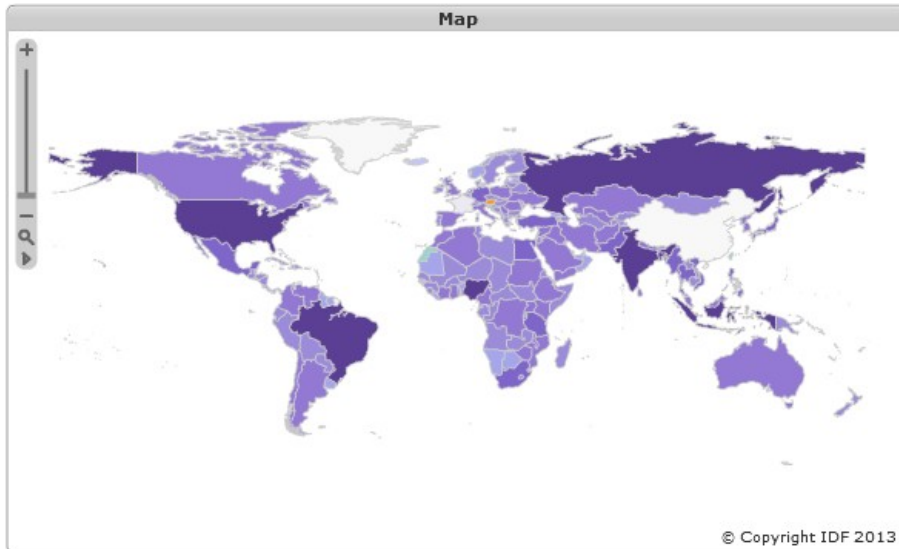
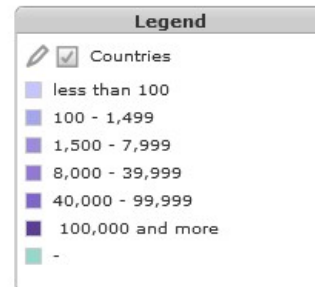
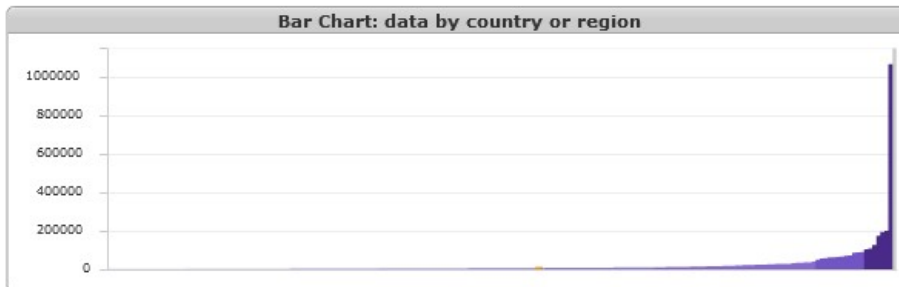


Table: data by country or region

	Sort by Country ▲	Diabetes related deaths (20-79)
	Austria	4,508
	Azerbaijan	2,300
	Bahamas	362
	Bahrain	706
	Bangladesh	102,139
	Barbados	270
	Belarus	7,534
	Belgium	4,160
	Belize	275
	Benin	1,221
	Bermuda	-
	Bhutan	124
	Bolivia (Plurinational State of)	5,260
	Bosnia and Herzegovina	3,547
	Botswana	1,118
	Brazil	124,687



About this data

Estimating the number of deaths due to diabetes is challenging because more than a third of countries do not have any data on diabetes-related mortality and also because existing routine health statistics underestimate the number of deaths due to diabetes.

Abbildung 16 Internationaler Diabetes Atlas: Darstellung der Österreicher/Österreicherinnen (im Bild mit gelbem Hintergrund) die an den Folgen ihrer Diabeteserkrankung im Jahr 2013 verstarben

GRAFIKEN DER GLUKOSEINFUSIONSRATEN

INDIVIDUELLE GIR-GRAFIKEN

Subjekt 01

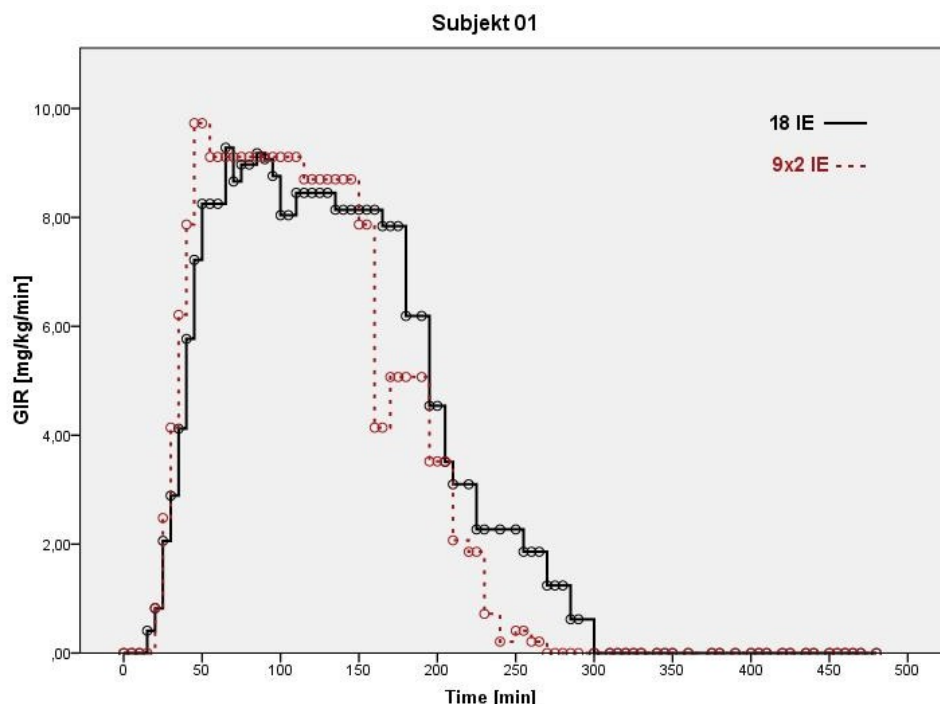


Abbildung 17 Subjekt 01: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 02

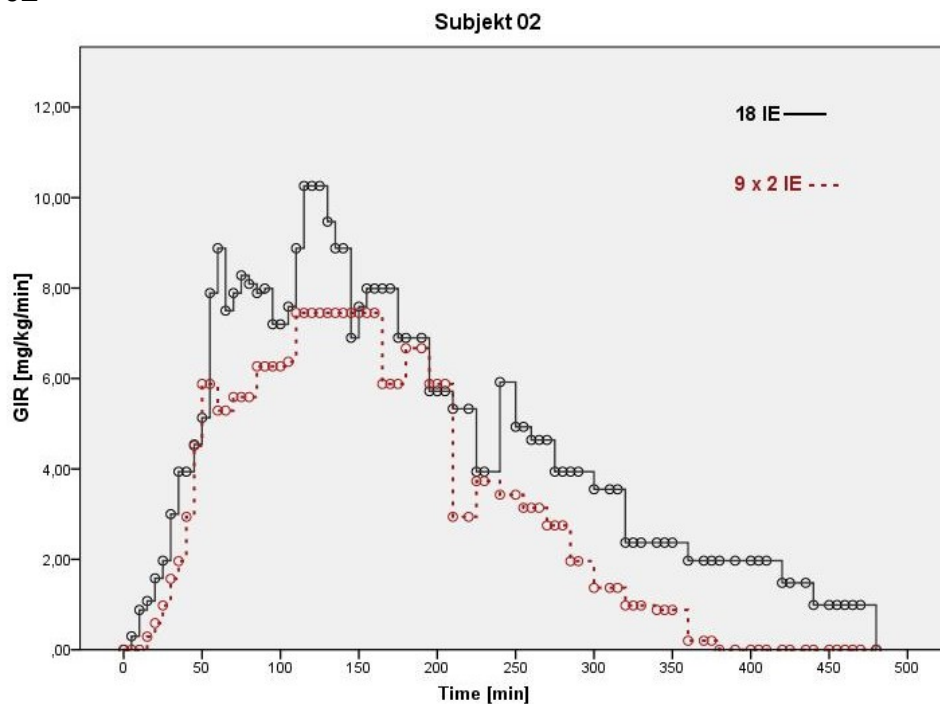


Abbildung 18 Subjekt 02: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 03

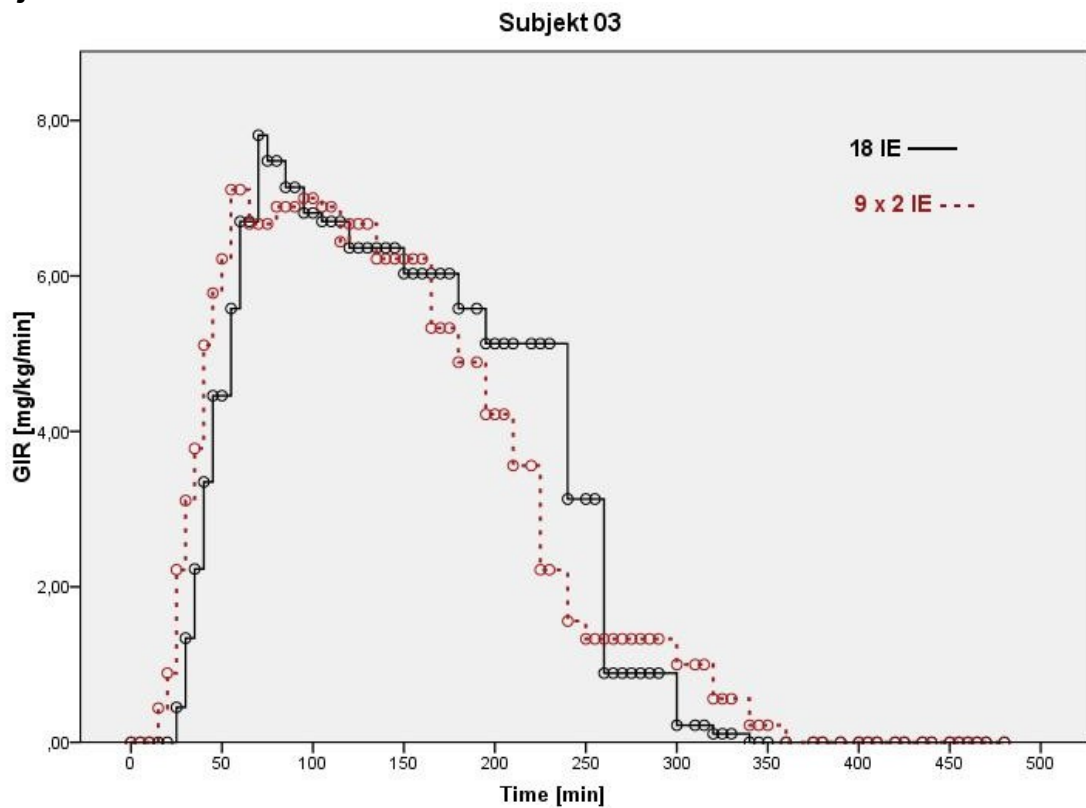


Abbildung 19 Subjekt 03: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 05

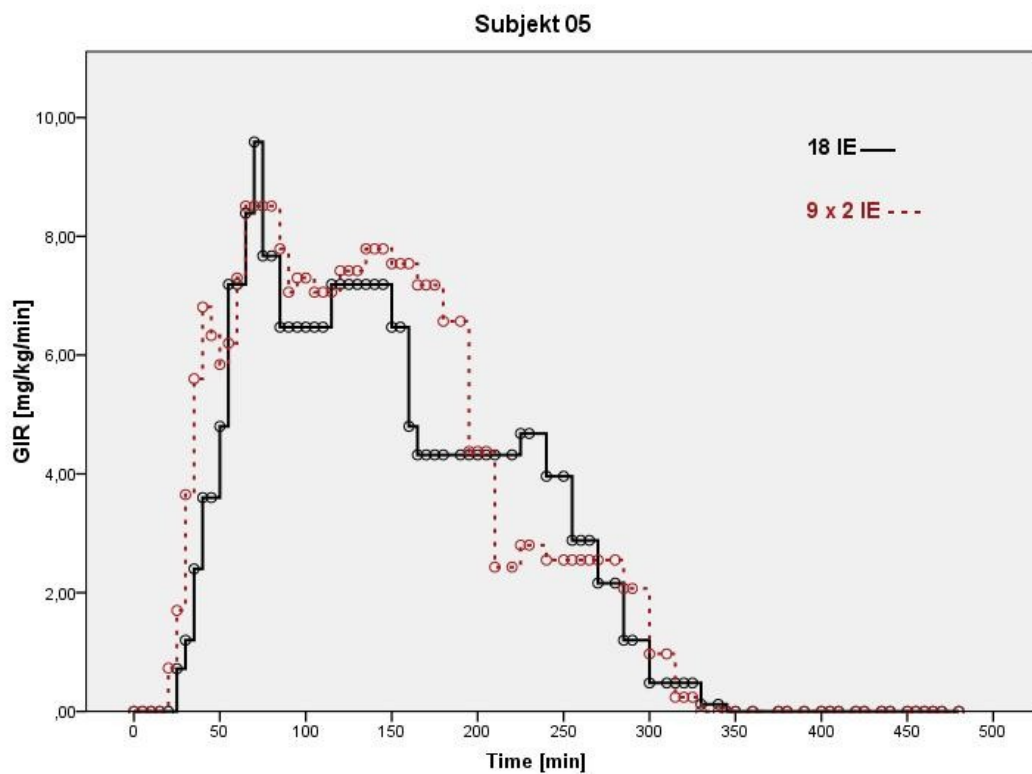


Abbildung 20 Subjekt 05: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 06

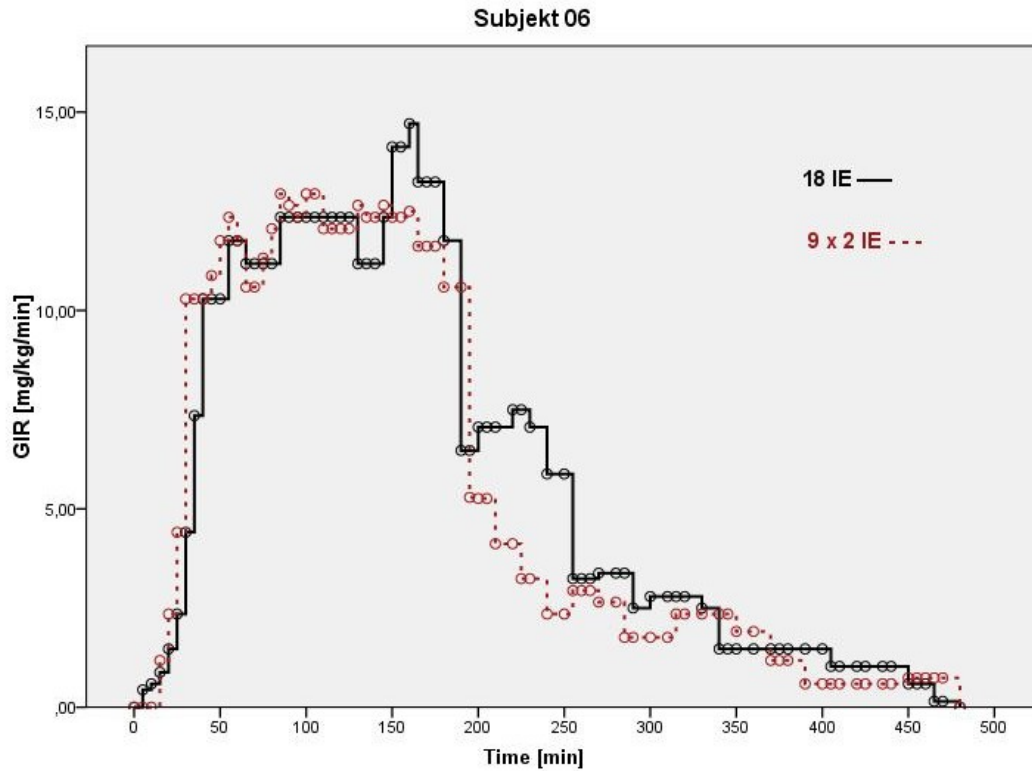


Abbildung 21 Subjekt 06: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 07

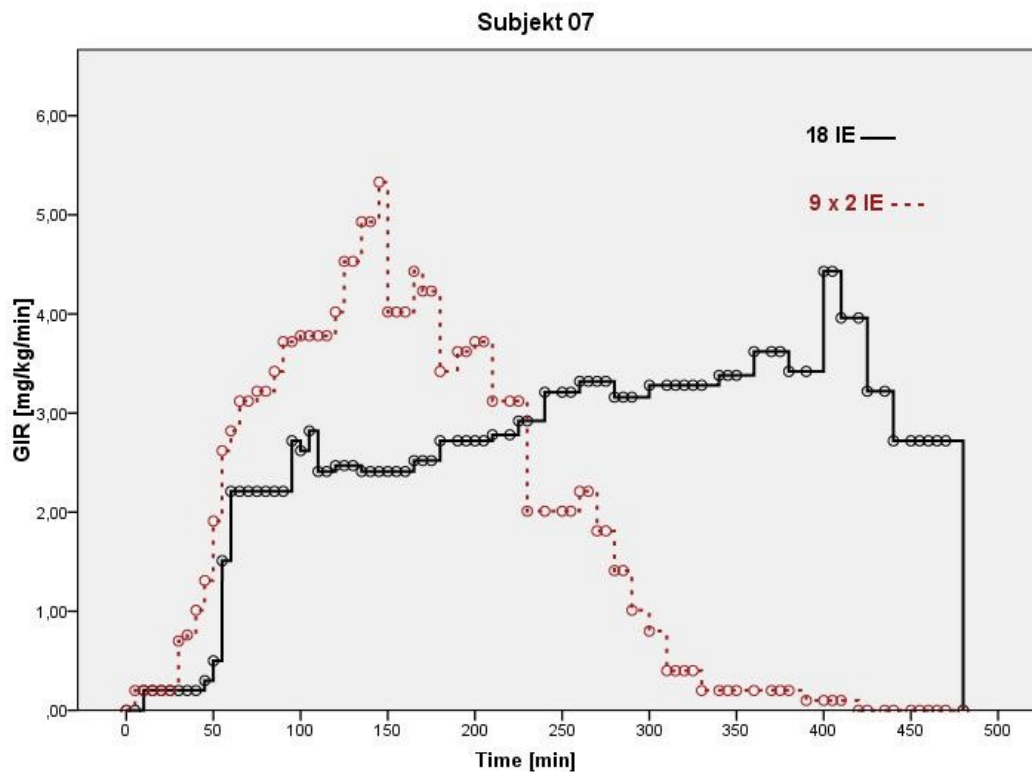


Abbildung 22 Subjekt 07: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 08

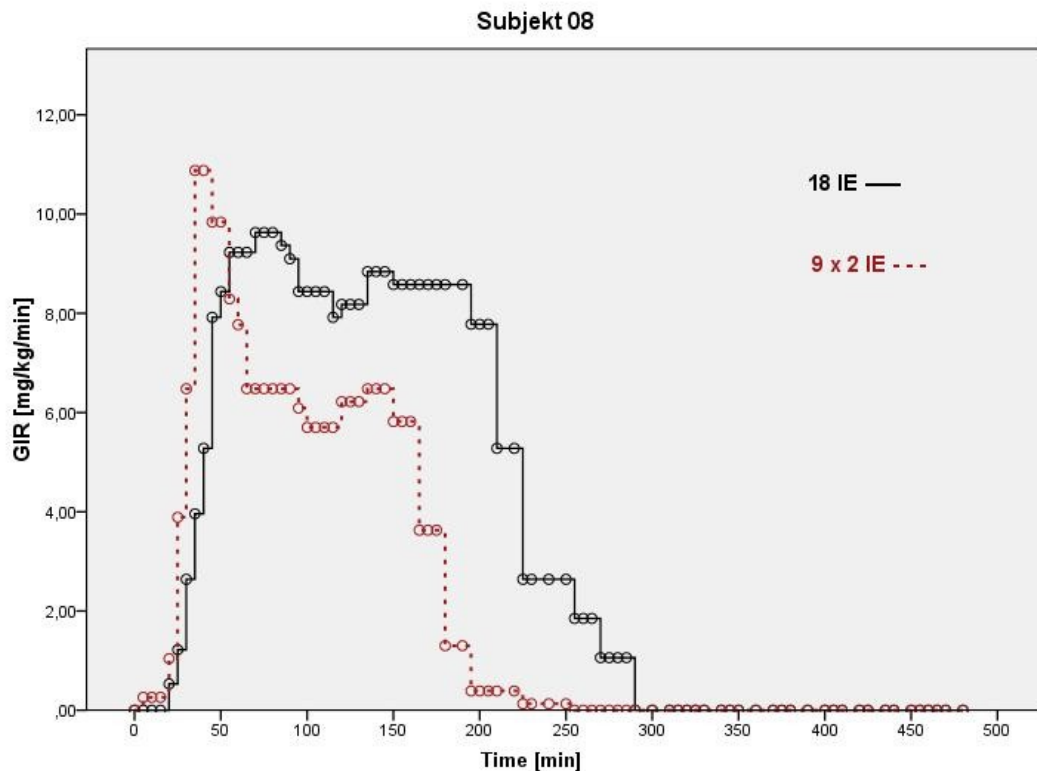


Abbildung 23 Subjekt 08: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 09

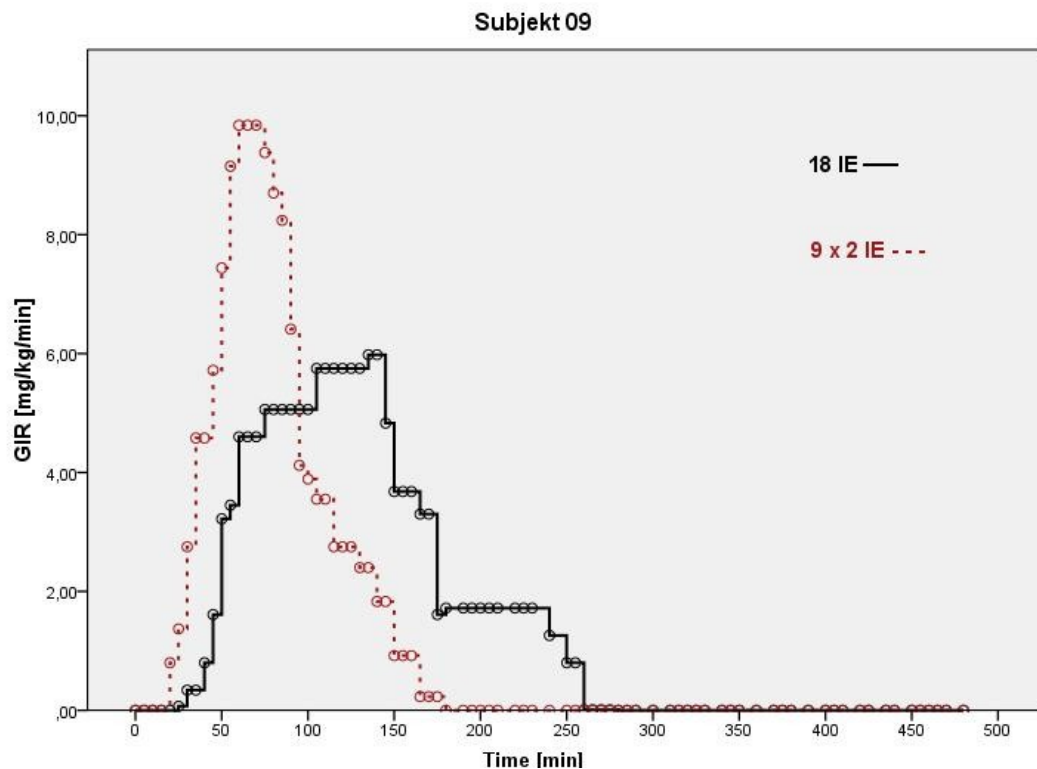


Abbildung 24 Subjekt 09: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 10

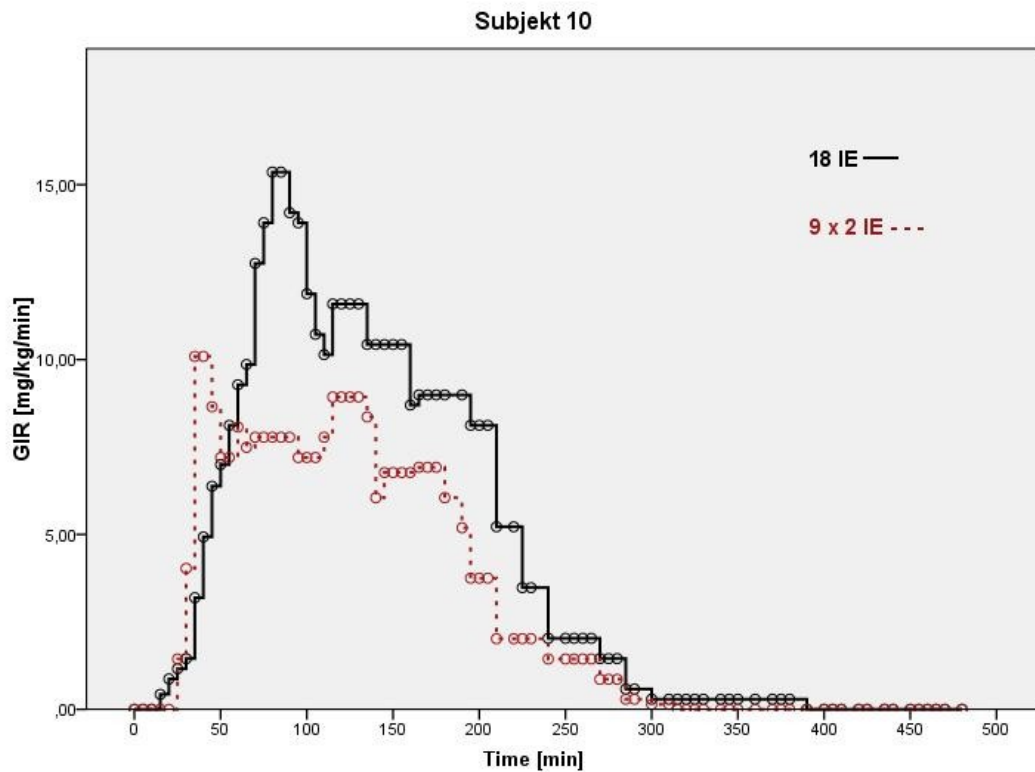


Abbildung 25 Subjekt 10: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 11

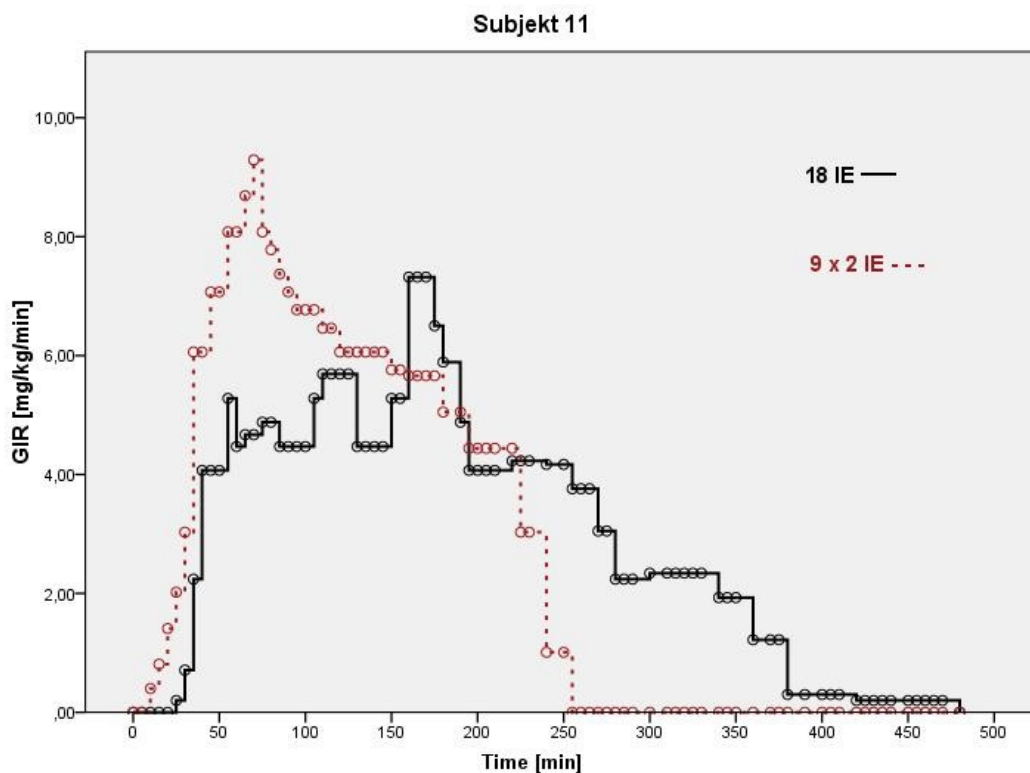


Abbildung 26 Subjekt 11: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 12

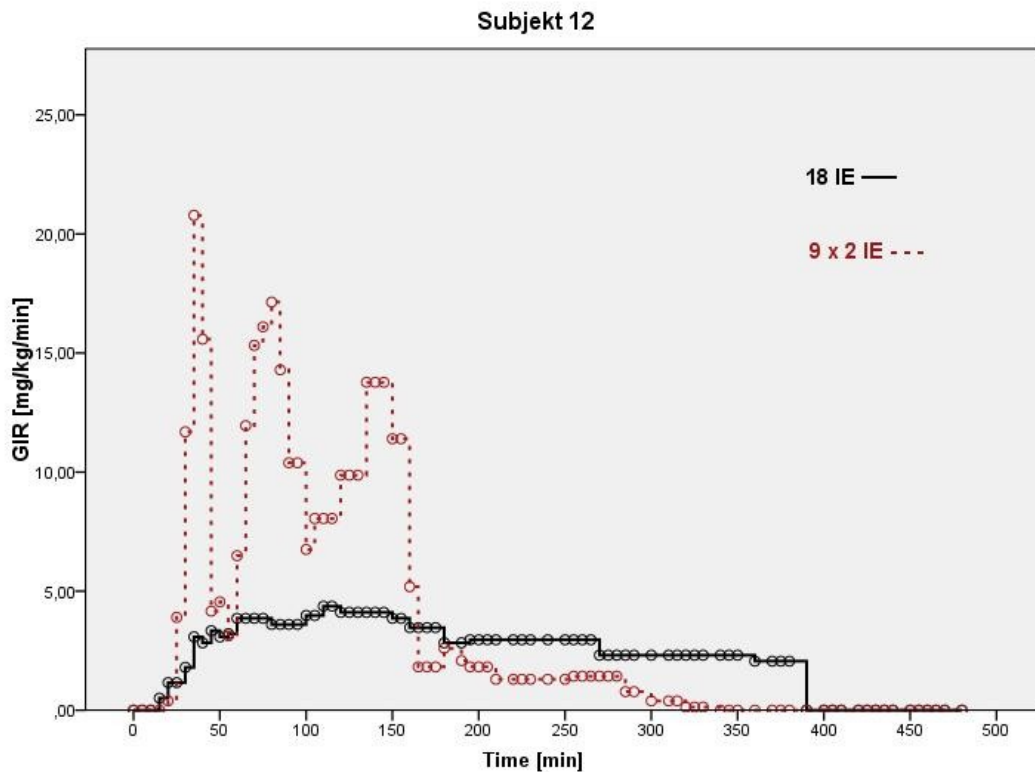


Abbildung 27 Subjekt 12: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

Subjekt 13

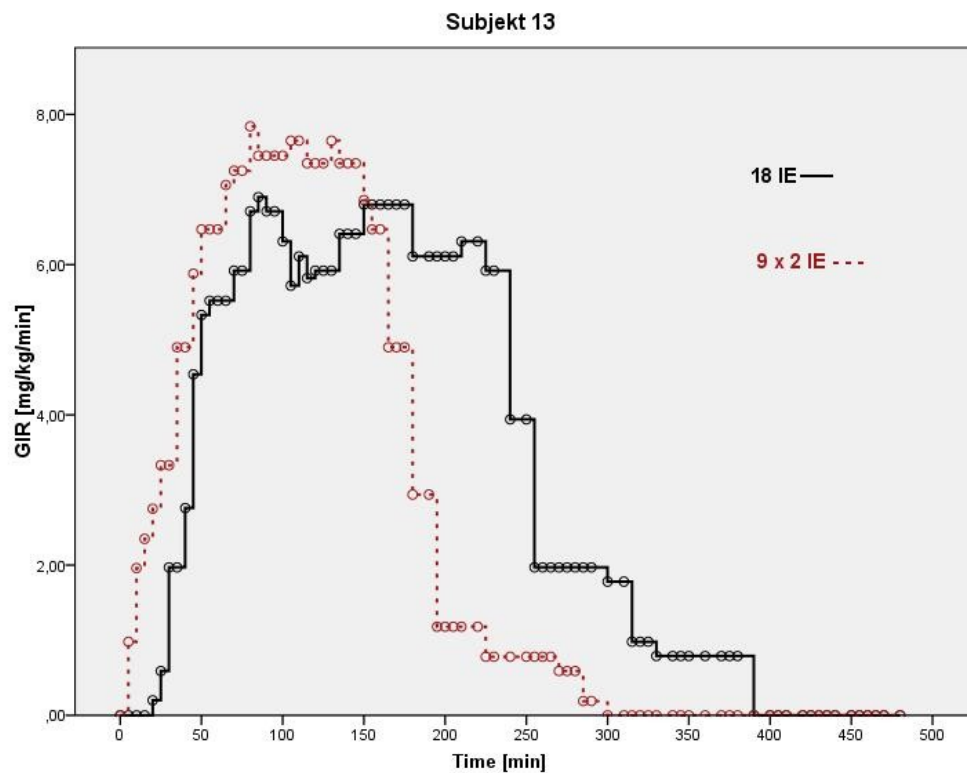


Abbildung 28 Subjekt 13: Darstellung der Glukoseinfusionsrate im Bezug auf die Zeit, im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse = Zeit in Minuten, y-Achse = Glukoseinfusionsrate (mg/kg/min).

GRAFIKEN DER INSULINKONZENTRATION

Individuelle Insulinkonzentration Grafiken

Subjekt 01

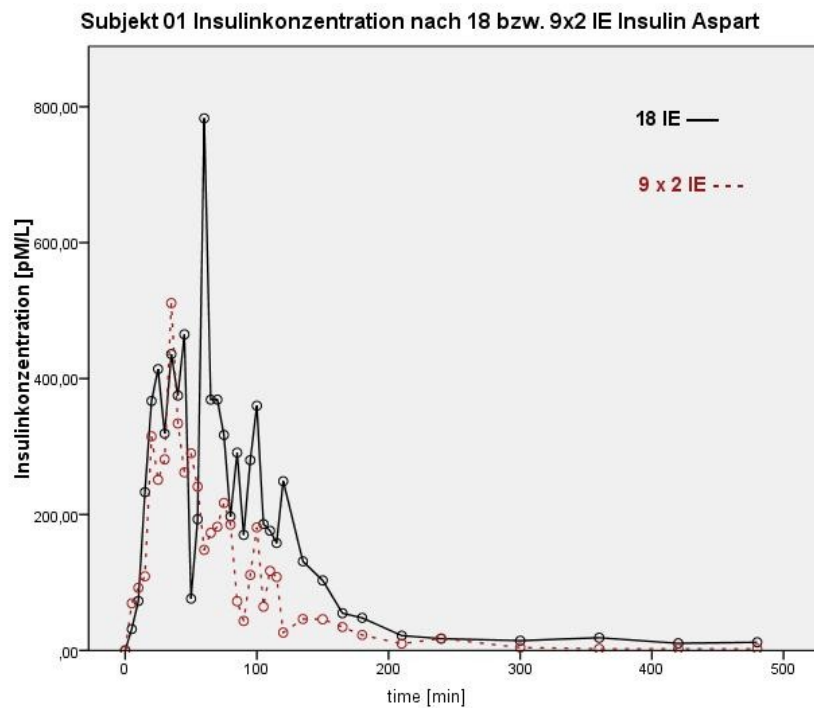


Abbildung 29 Subjekt 01: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 02

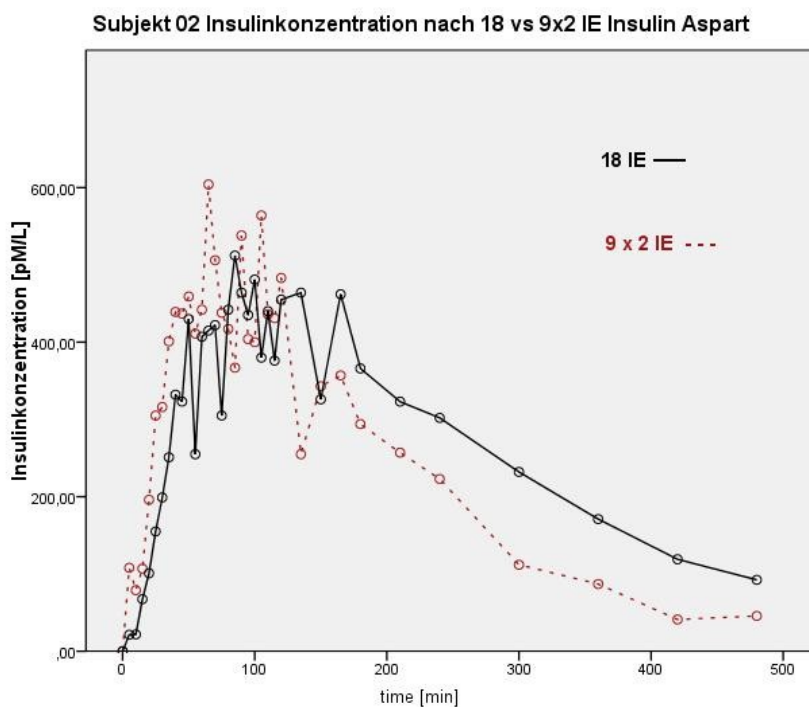


Abbildung 30 Subjekt 02: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 03

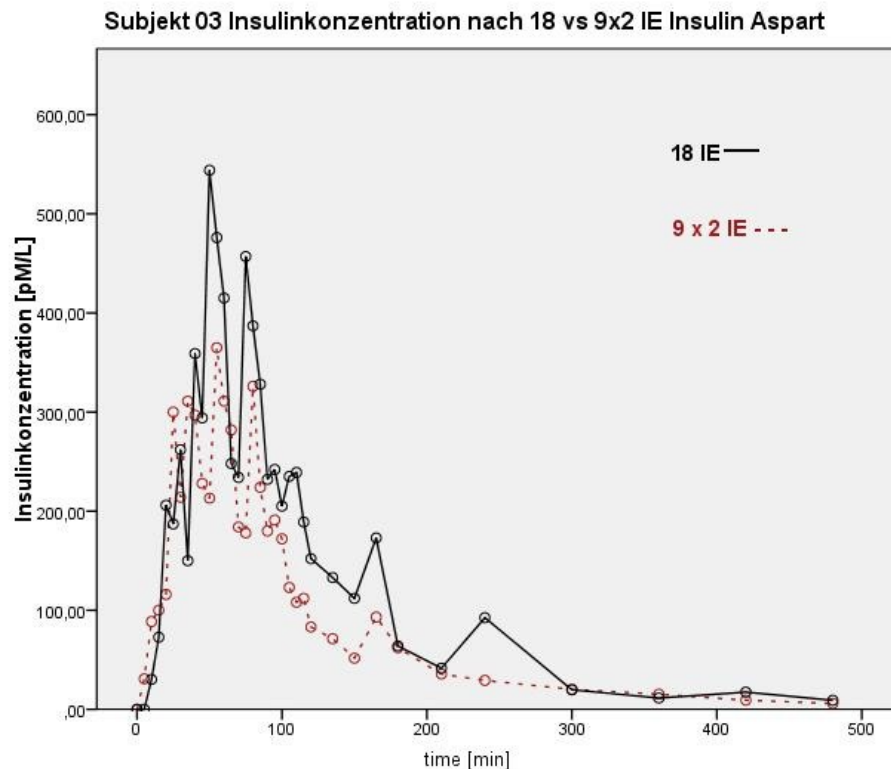


Abbildung 31 Subjekt 03: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 05

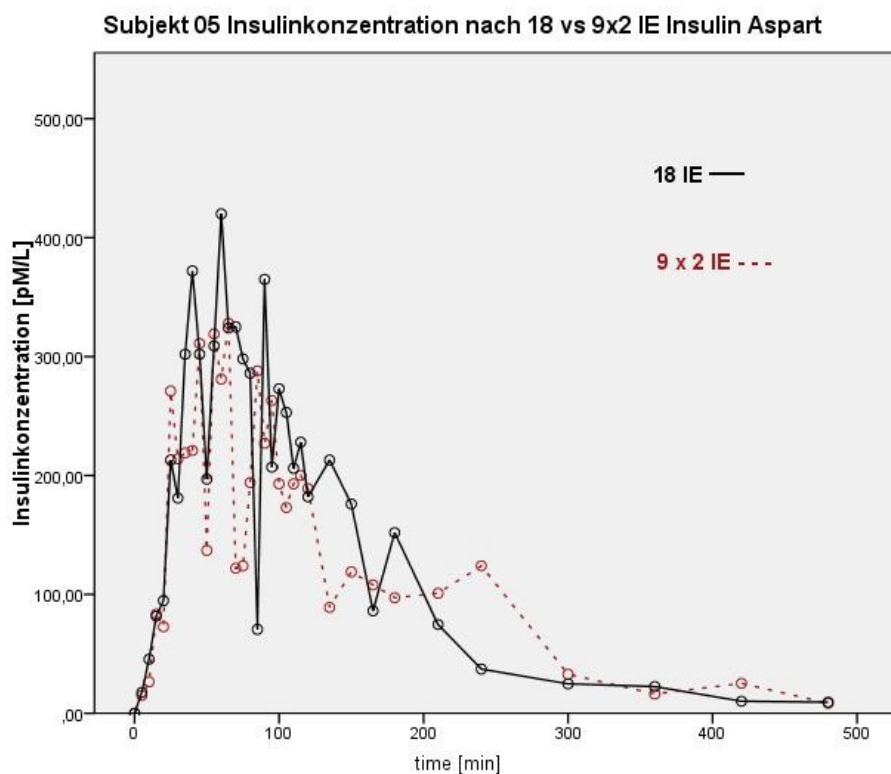


Abbildung 32 Subjekt 05: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 06

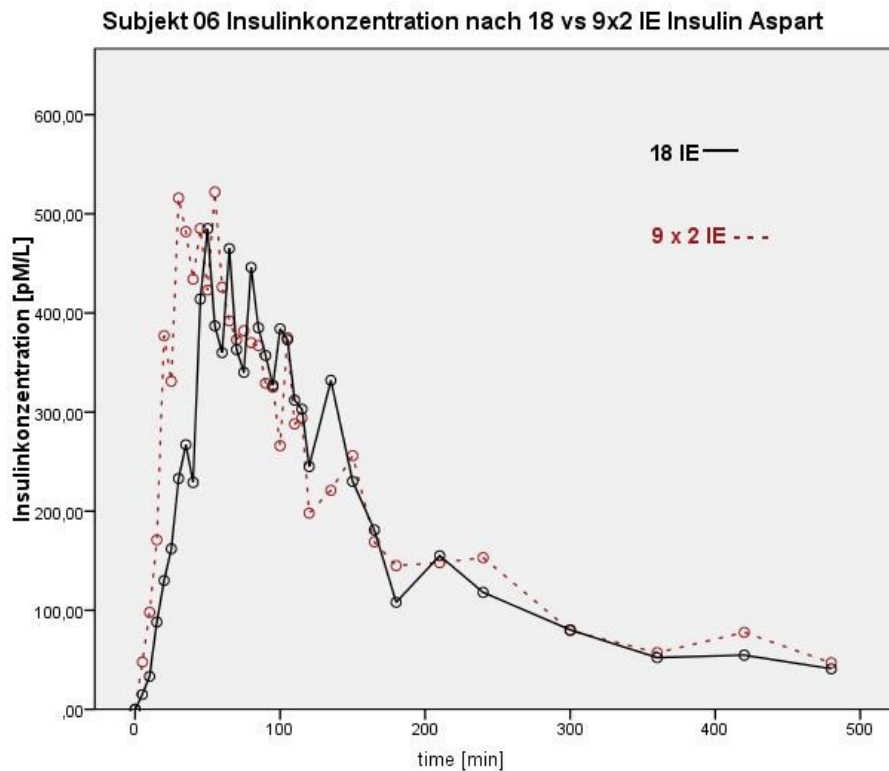


Abbildung 33 Subjekt 06: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 07

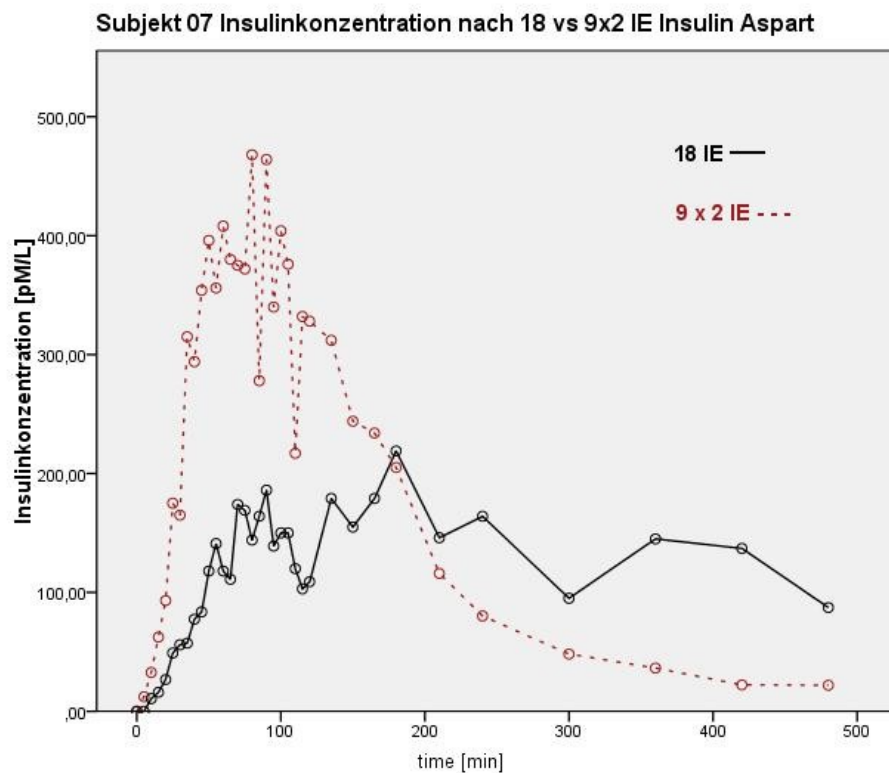


Abbildung 34 Subjekt 07: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 08

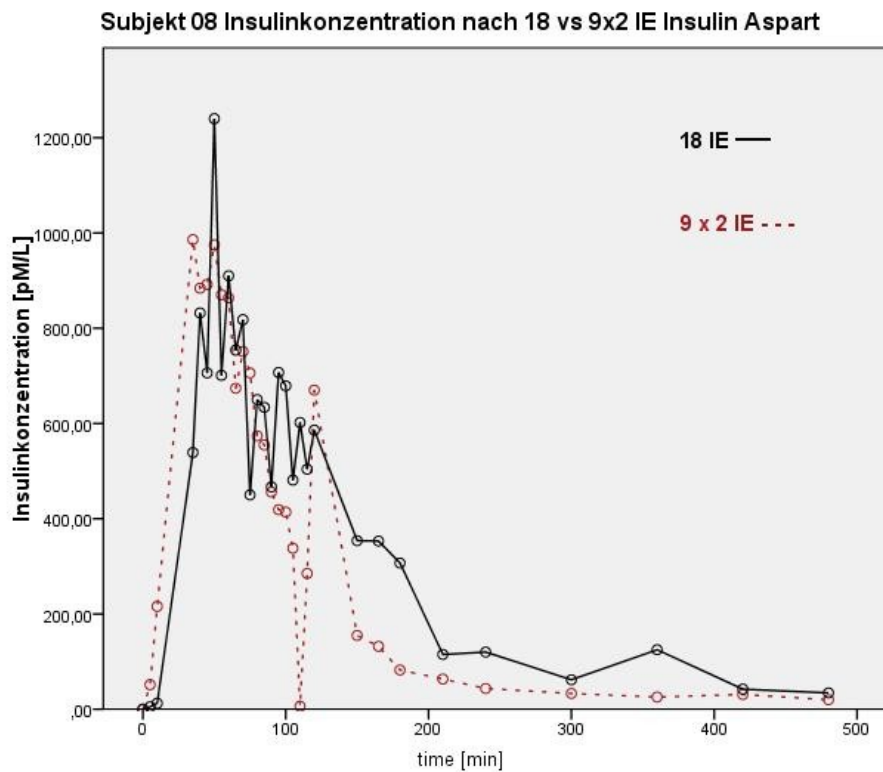


Abbildung 35 Subjekt 08: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 09

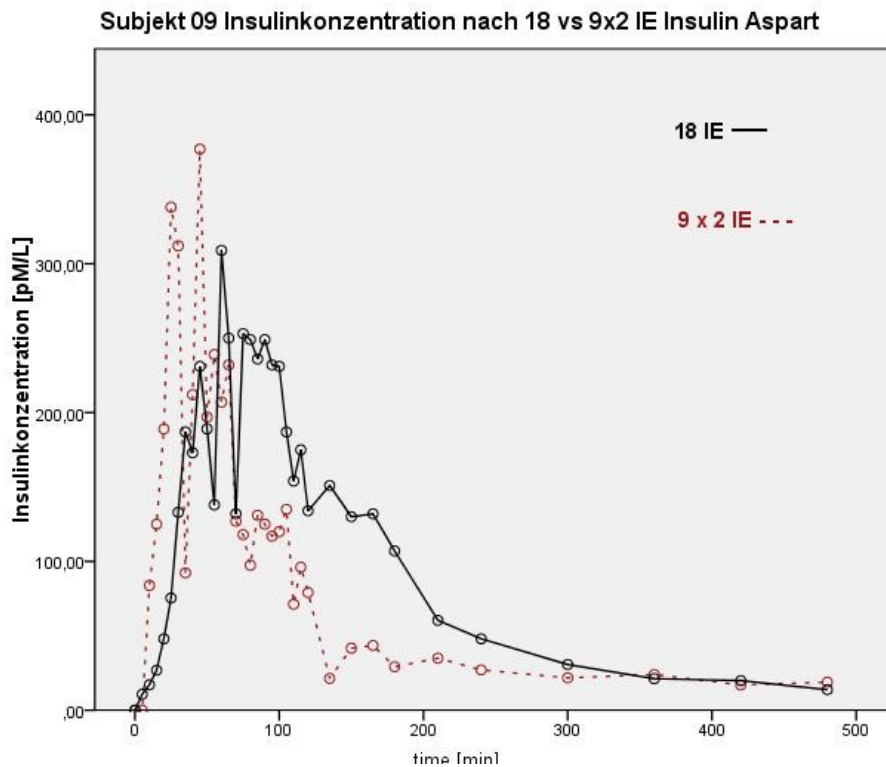


Abbildung 36 Subjekt 09: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 10

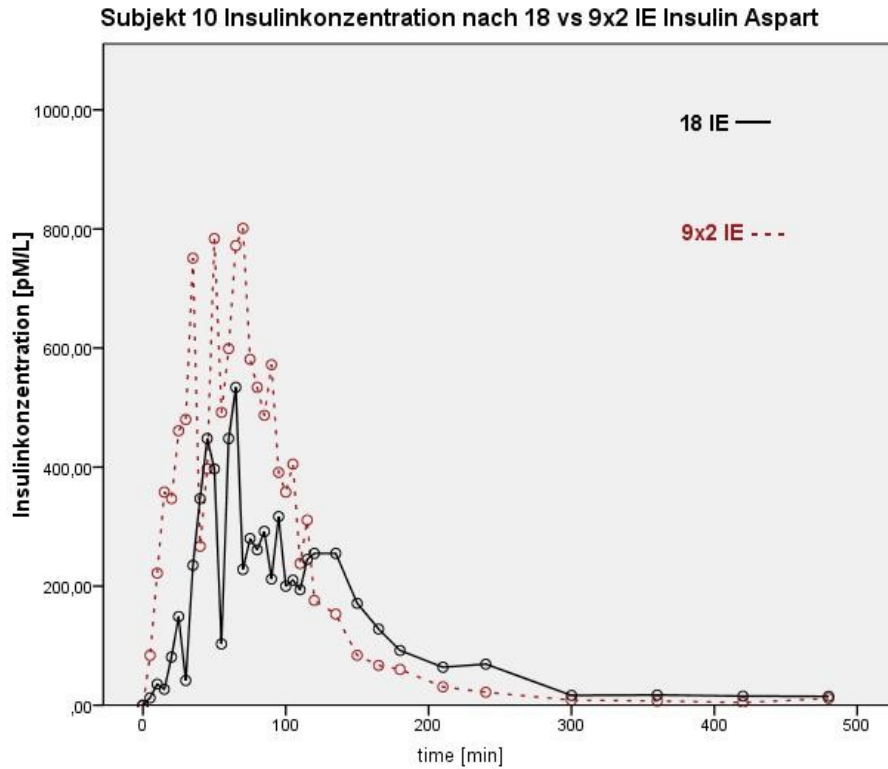


Abbildung 37 Subjekt 10: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 11

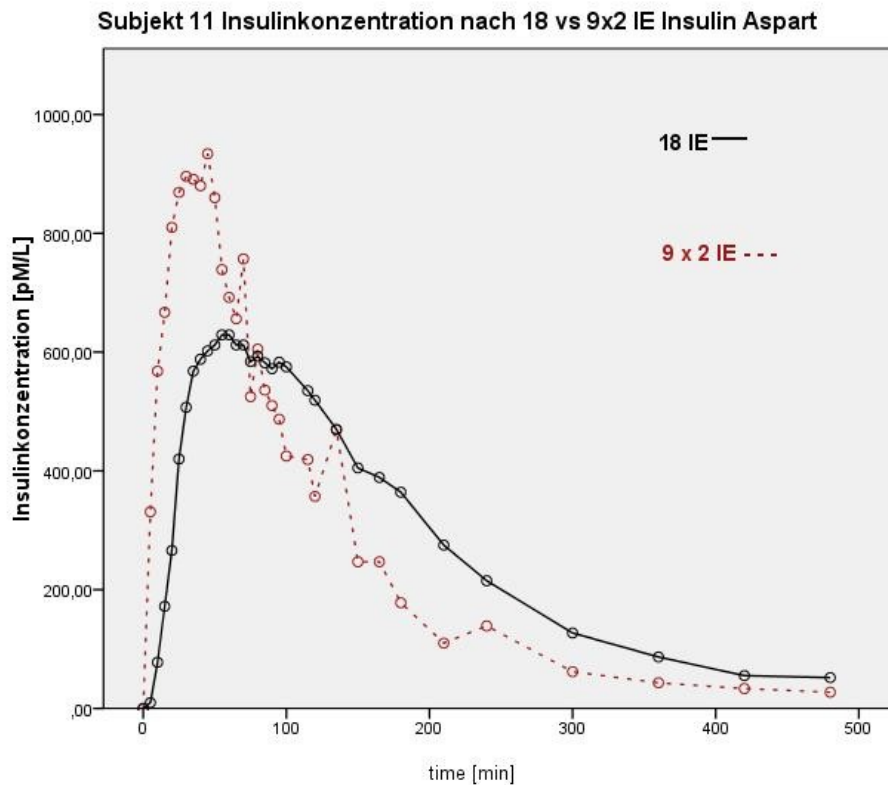


Abbildung 38 Subjekt 11: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 12

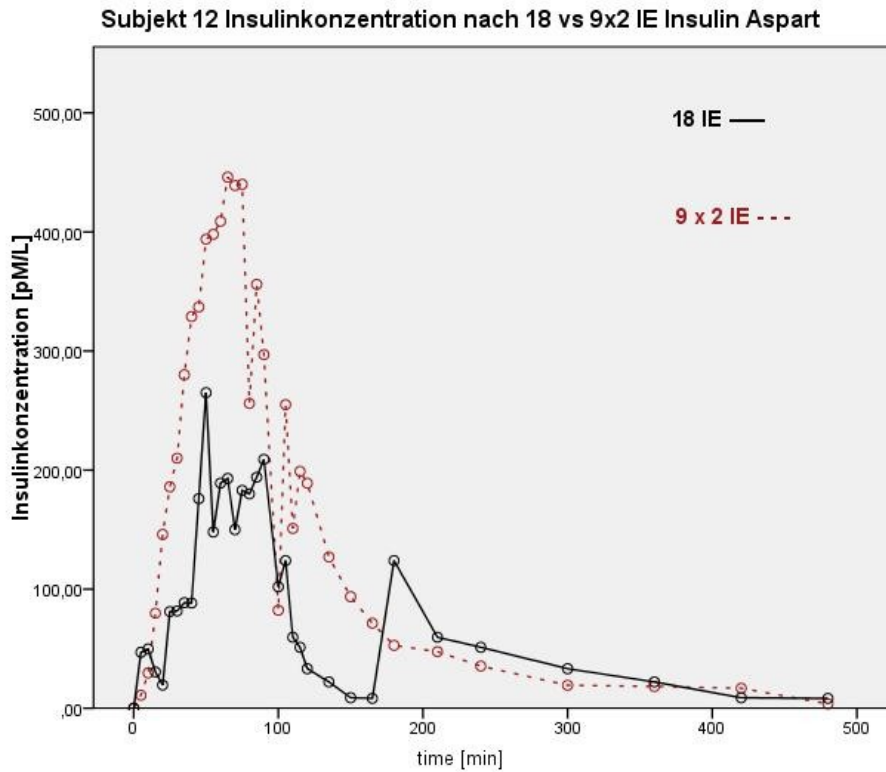


Abbildung 39 Subjekt 12: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

Subjekt 13

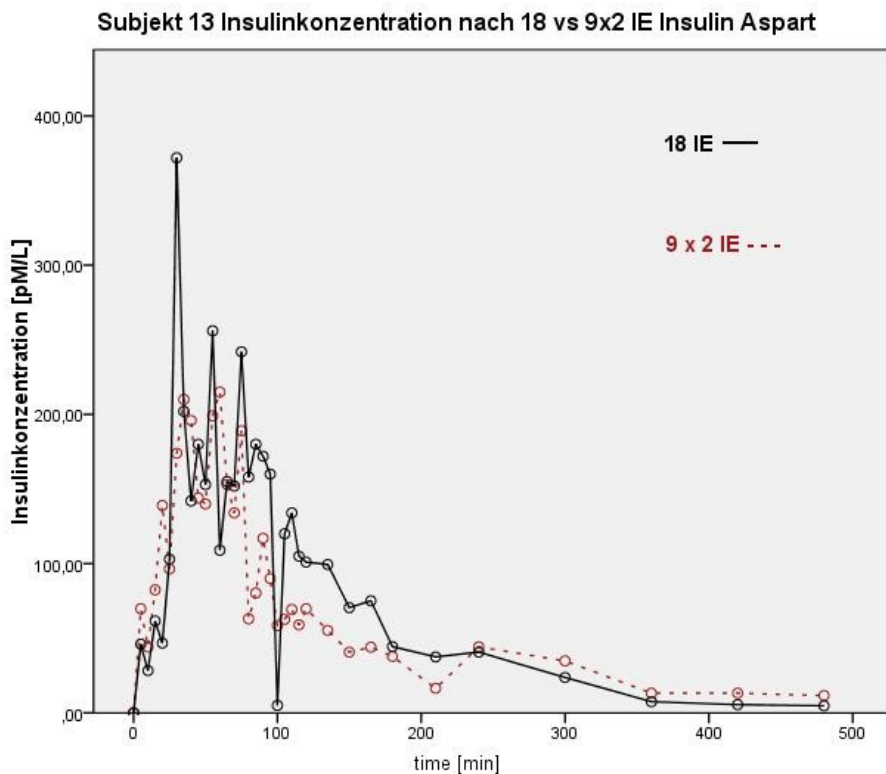


Abbildung 40 Subjekt 13: Darstellung der Insulinkonzentration im Bezug auf die Zeit. Im Vergleich Kurve nach der Injektion von 18 IE bzw. 9x2 IE (Darstellung mittels gestrichelter Linie). x-Achse: Zeit (Minuten), y-Achse: Insulinkonzentration (pM/L).

STATISTIK – AUSGABEN AUS SPSS

ZEIT BIS ZUM ERREICHEN DER GIR_{MAX} , INS_{MAX}

T-Test für gepaarte Stichproben

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Paaren 1 tgirmax18 - tgirmax9x2	58,33333	69,48948	20,05989	14,18182	102,48484	2,908	11	,014

Abbildung 41 t-Test für gepaarte Stichproben 1x18 IE vs. 9x2 IE: Vergleich der Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Paaren 1 tinsmax18 - tinsmax9x2	10,00000	32,47377	9,37437	-10,63285	30,63285	1,067	11	,309

Abbildung 42 t-Test für gepaarte Stichproben 1x18 vs. 9x2 IE: Vergleich der Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration

Wilcoxon-Tests

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen tgirmax18 und tgirmax9x2 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,002	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 43 Wilcoxon Test 1x18 IE vs. 9x2 IE: Vergleich der Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen tinsmax18 und tinsmax9x2 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,386	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 44 Wilcoxon Test 1x18 vs.9x2 IE: Vergleich der Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration

STATISTIK DER VERTIEFTEN ANALYSE – AUSGABEN IN SPSS

AUC_{GIR}

Deskriptive Statistik-Normalverteilung

18 internationale Einheiten

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
auc10_18IE	,496	12	,000	,488	12	,000
auc20_18	,325	12	,001	,674	12	,000
auc30_18	,236	12	,064	,847	12	,033
auc40_18	,165	12	,200 [*]	,938	12	,470
auc50_18	,161	12	,200 [*]	,926	12	,343
auc60_18	,187	12	,200 [*]	,950	12	,643
auc70_18	,125	12	,200 [*]	,972	12	,934
auc80_18	,101	12	,200 [*]	,985	12	,996
auc90_18	,091	12	,200 [*]	,988	12	,999
auc180_18	,148	12	,200 [*]	,980	12	,984
auc300_18	,091	12	,200 [*]	,970	12	,915
auc480_18	,190	12	,200 [*]	,937	12	,461
aucgirmax_18	,226	12	,090	,777	12	,005

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

Abbildung 45 Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test für einzelne AUC-Werte bei 18 internationalen Einheiten

9x2 internationale Einheiten

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
AUC10	,413	12	,000	,501	12	,000
AUC20	,312	12	,002	,586	12	,000
AUC30	,184	12	,200 [*]	,870	12	,066
AUC40	,179	12	,200 [*]	,944	12	,551
AUC50	,129	12	,200 [*]	,980	12	,984
AUC60	,136	12	,200 [*]	,979	12	,981
AUC70	,140	12	,200 [*]	,978	12	,973
AUC80	,158	12	,200 [*]	,953	12	,688
AUC90	,183	12	,200 [*]	,934	12	,420
AUC180	,166	12	,200 [*]	,943	12	,540
AUC300	,191	12	,200 [*]	,931	12	,391
AUC480	,217	12	,125	,893	12	,127
AUCtmax	,132	12	,200 [*]	,923	12	,313

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

Abbildung 46 Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test für einzelne AUC-Werte bei 9x2 internationalen Einheiten

Histogramme AUC_{GIR}

1x18 internationale Einheiten

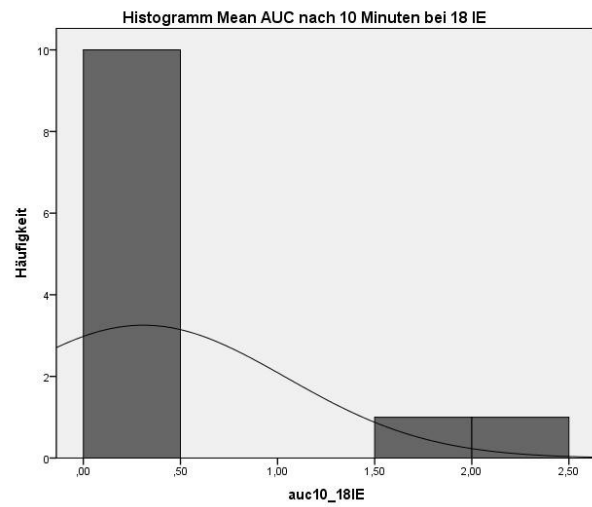


Abbildung 47 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 10 Minuten bei 1x18 IE

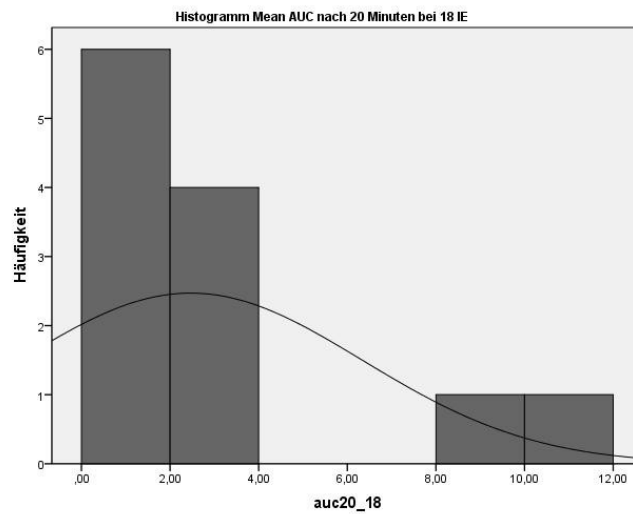


Abbildung 48 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 20 Minuten bei 1x18 IE

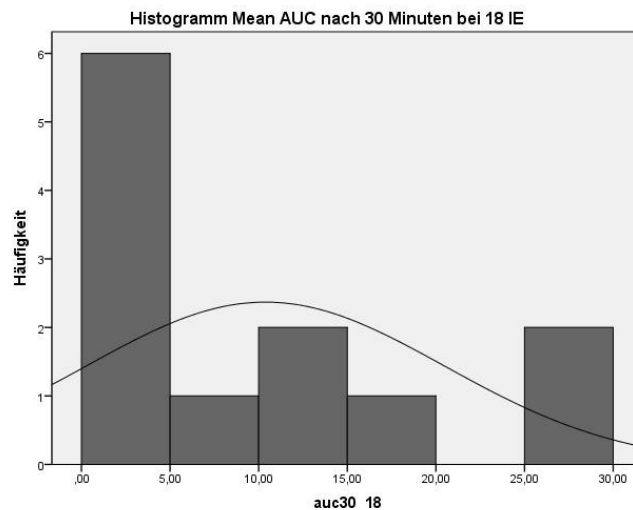


Abbildung 49 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 30 Minuten bei 1x18 IE

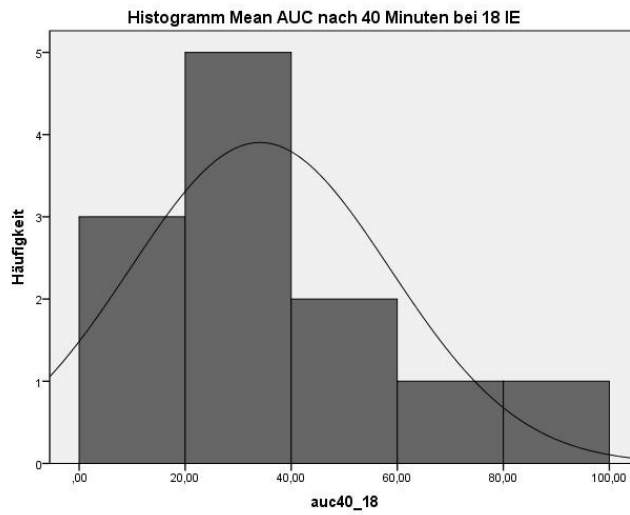


Abbildung 50 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 40 Minuten bei 1x18 IE

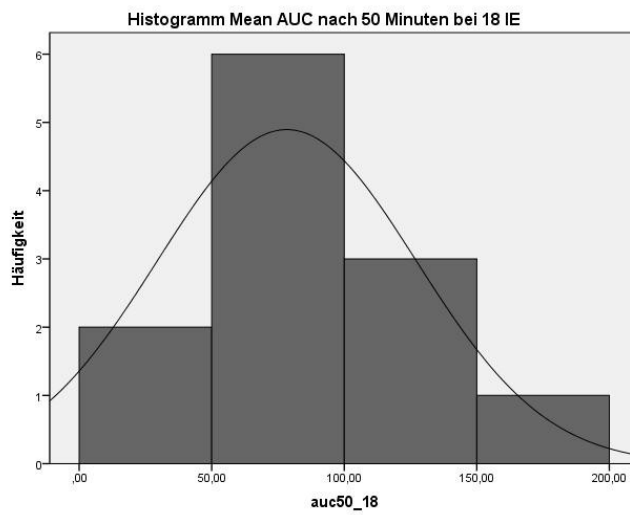


Abbildung 51 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 50 Minuten bei 1x18 IE

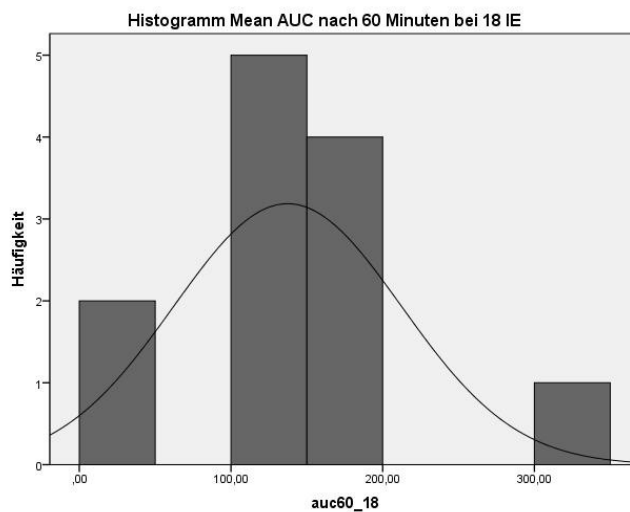


Abbildung 52 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 60 Minuten bei 1x18 IE

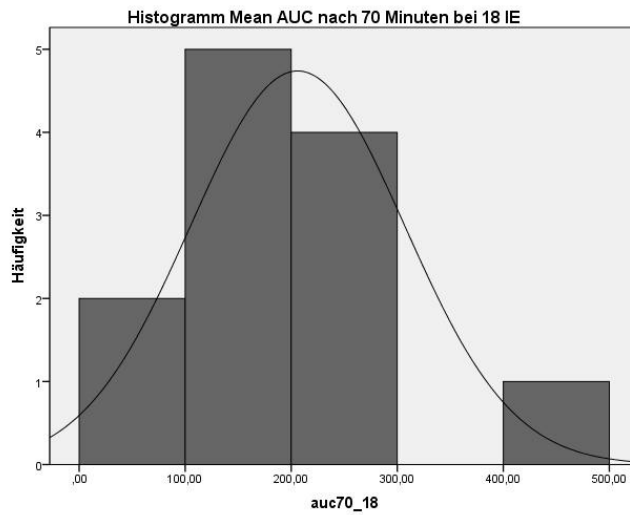


Abbildung 53 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 70 Minuten bei 1x18 IE

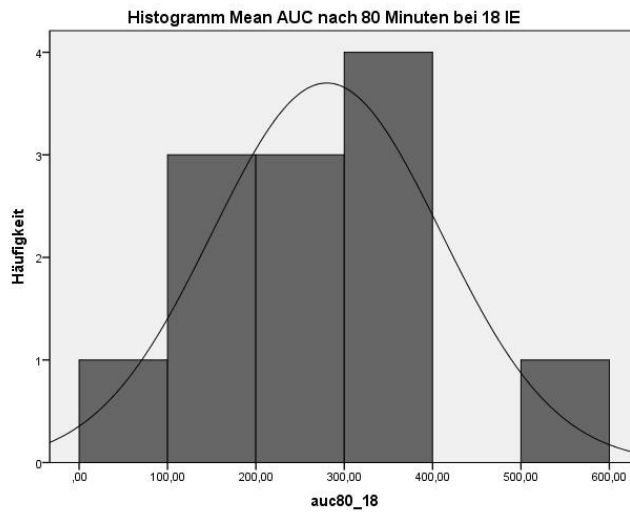


Abbildung 54 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 80 Minuten bei 1x18 IE

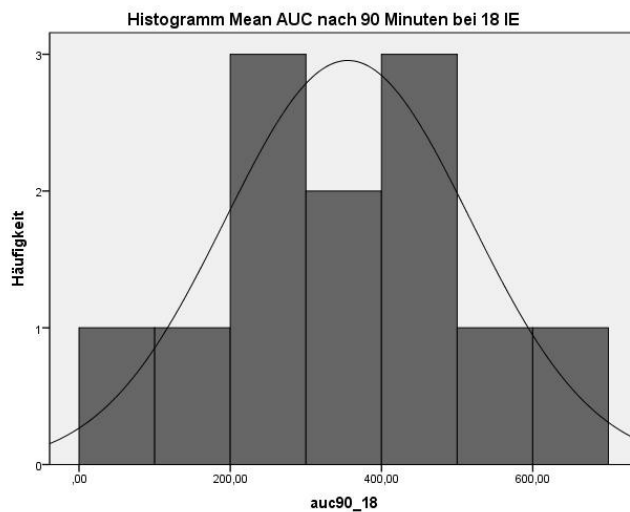


Abbildung 55 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 90 Minuten bei 1x18 IE

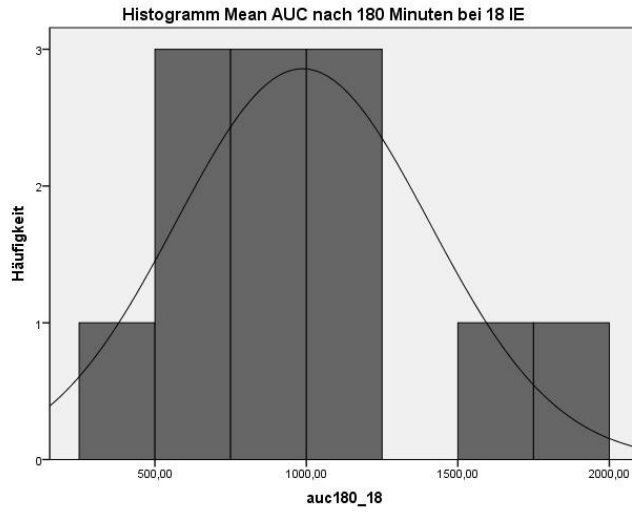


Abbildung 56 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 180 Minuten bei 1x18 IE

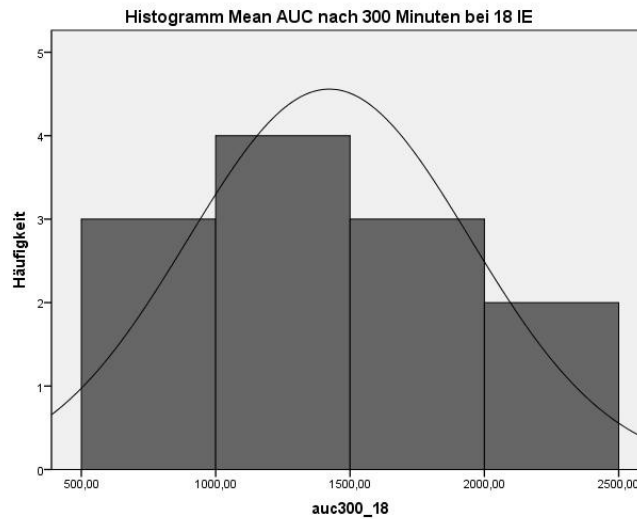


Abbildung 57 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 300 Minuten bei 1x18 IE

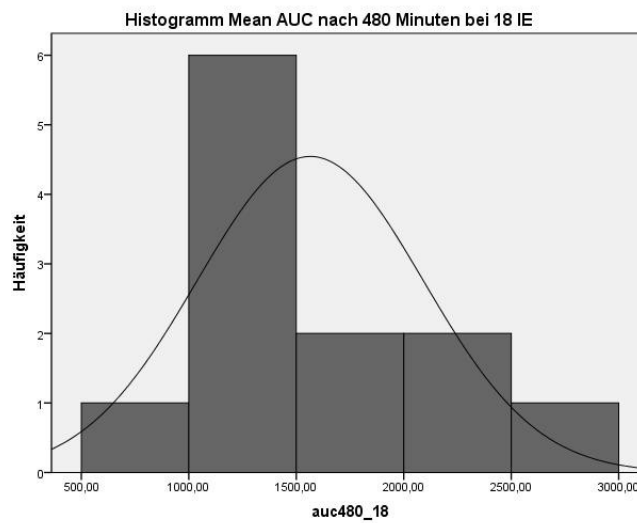


Abbildung 58 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 480 Minuten bei 1x18 IE

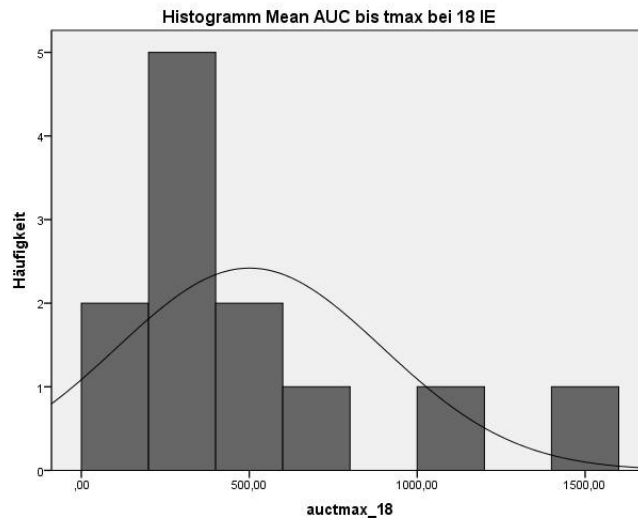


Abbildung 59 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion bei 1x18 IE

9x2 internationale Einheiten

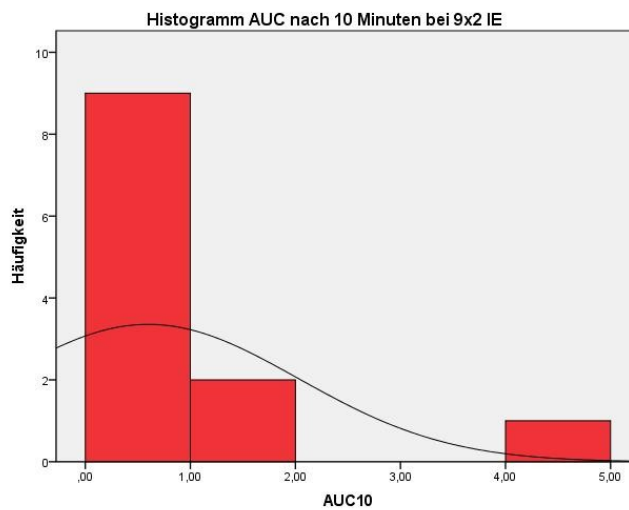


Abbildung 60 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 10 Minuten bei 9x2 IE

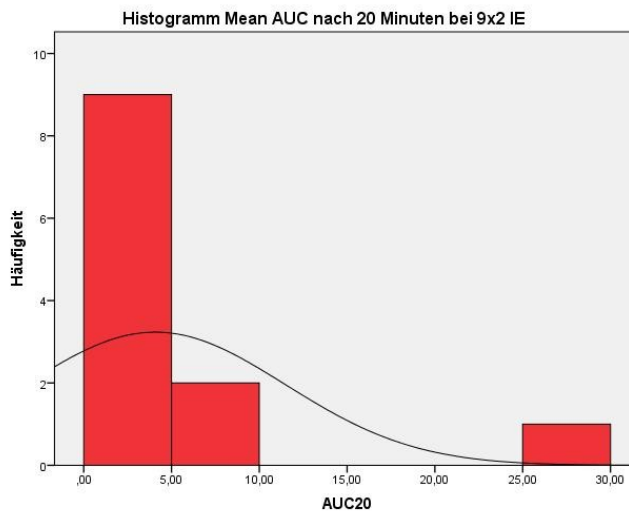


Abbildung 61 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 20 Minuten bei 9x2 IE

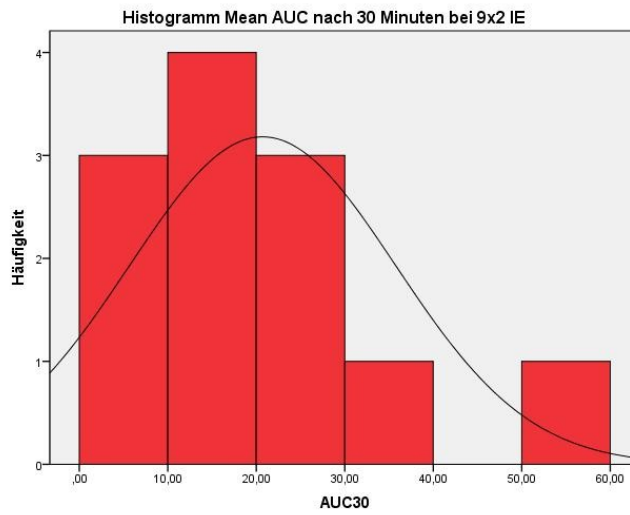


Abbildung 62 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 30 Minuten bei 9x2 IE

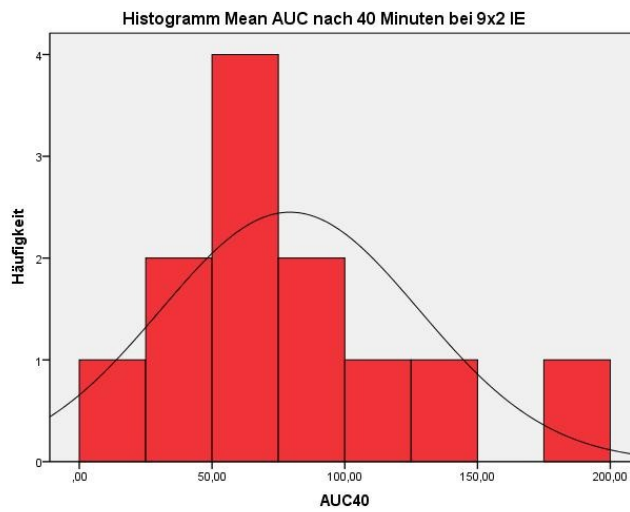


Abbildung 63 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 40 Minuten bei 9x2 IE

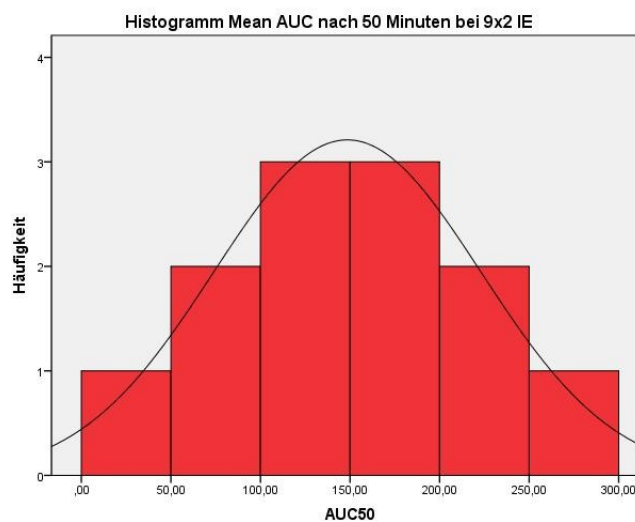


Abbildung 64 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 50 Minuten bei 9x2 IE

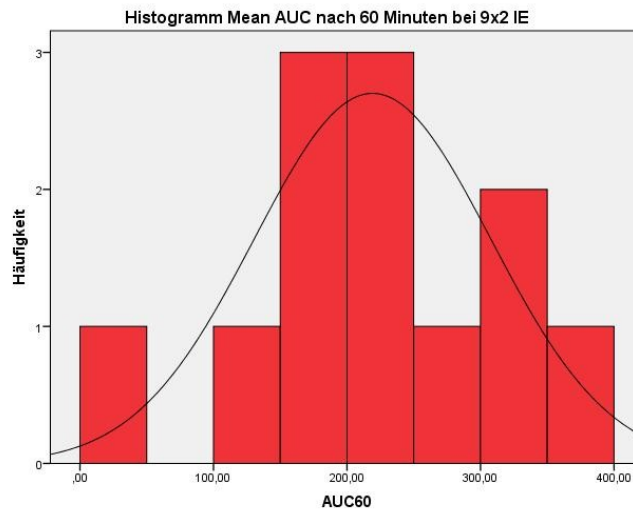


Abbildung 65 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 60 Minuten bei 9x2 IE

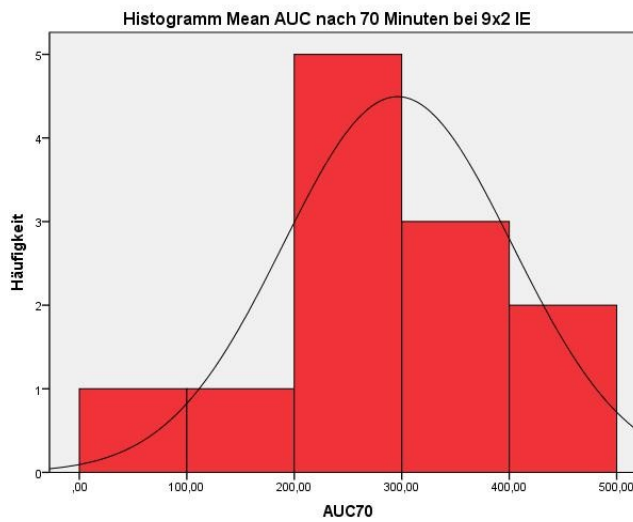


Abbildung 66 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 70 Minuten bei 9x2 IE

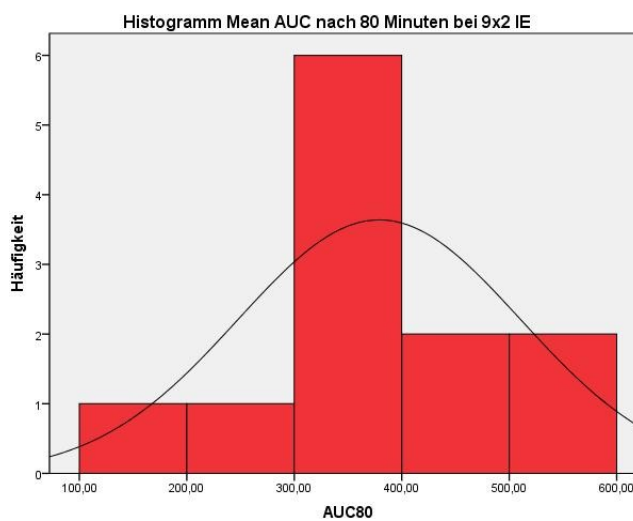


Abbildung 67 Histogramm der mittlere AUC_{GIR} Werte nach 80 Minuten bei 9x2 IE

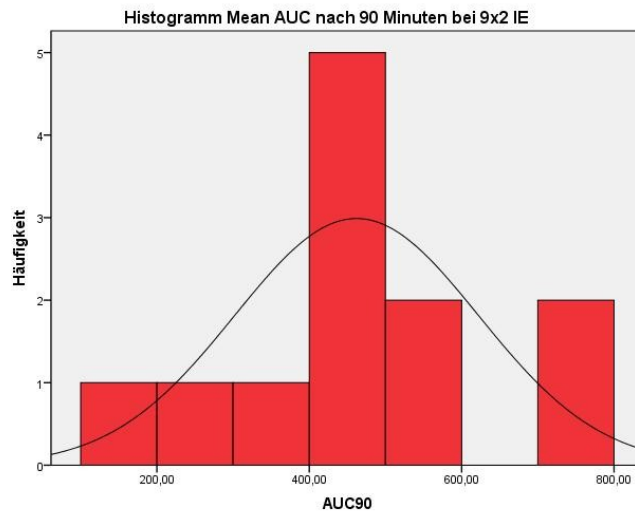


Abbildung 68 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 90 Minuten bei 9x2 IE

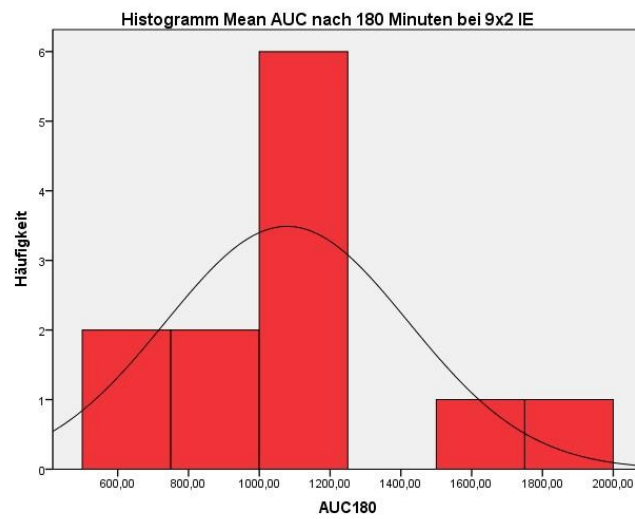


Abbildung 69 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 180 Minuten bei 9x2 IE

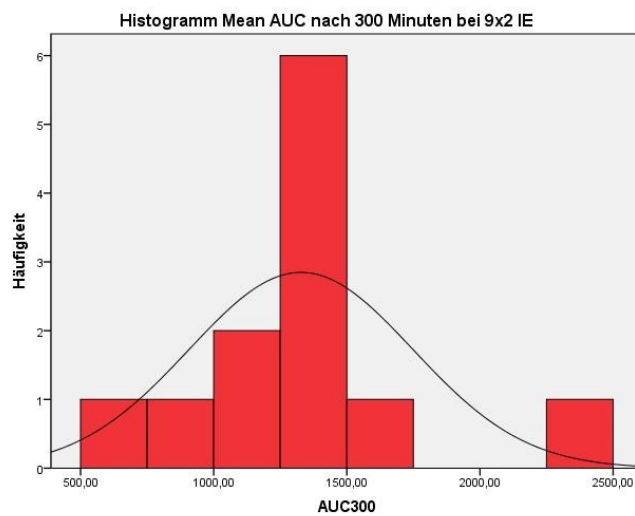


Abbildung 70 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 300 Minuten bei 9x2 IE

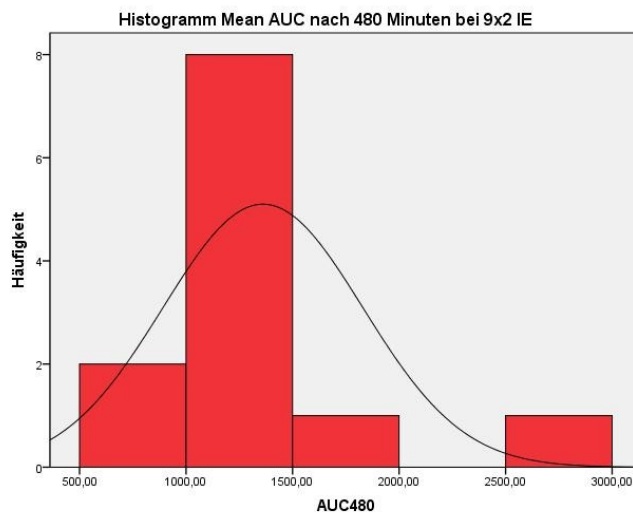


Abbildung 71 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 480 Minuten bei 9x2 IE

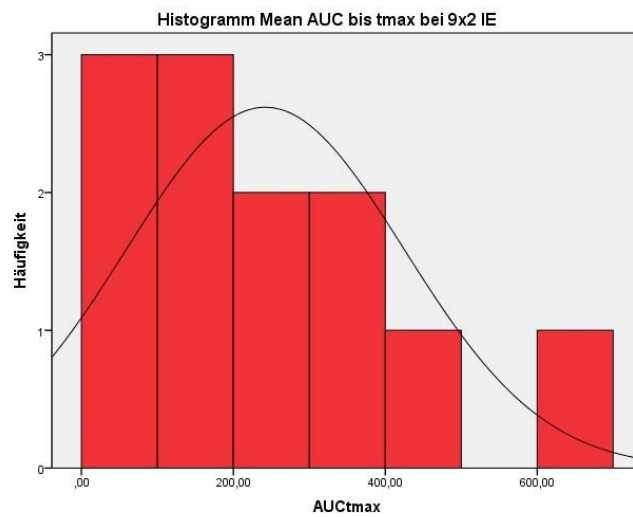


Abbildung 72 Histogramm der mittleren AUC_{GIR} Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion bei 9x2 IE

Boxplots AUC_{GIR}

1x18 internationale Einheiten

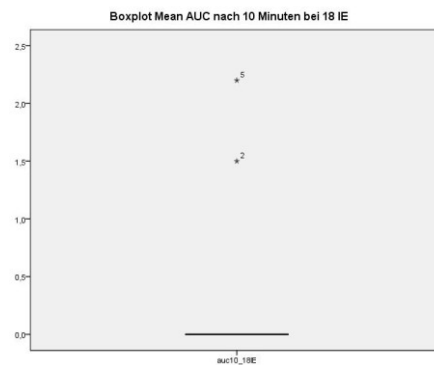


Abbildung 73 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 10 Minuten bei 1x18 IE

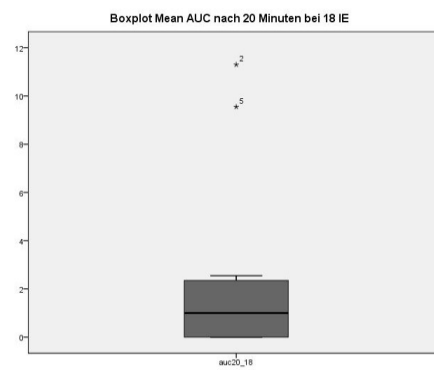


Abbildung 74 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 20 Minuten bei 1x18 IE

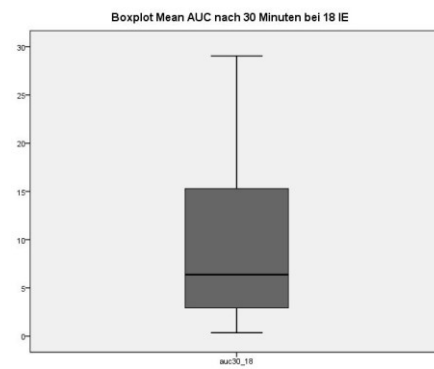


Abbildung 75 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 30 Minuten bei 1x18 IE

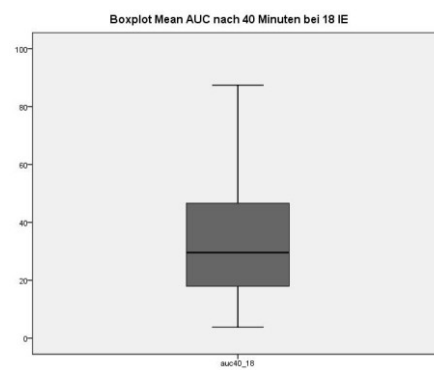


Abbildung 76 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 40 Minuten bei 1x18 IE

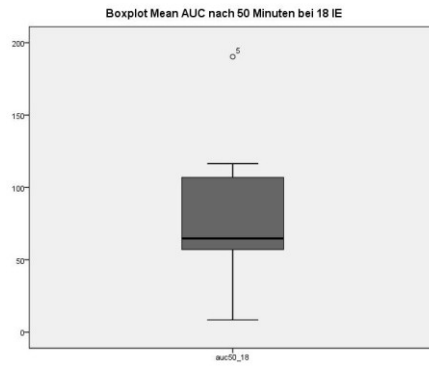


Abbildung 77 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 50 Minuten bei 1x18 IE

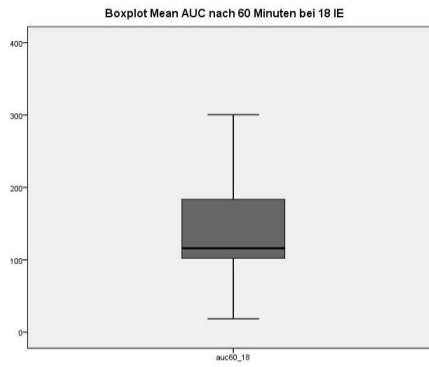


Abbildung 78 Boxplot der mittlere AUC_{GIR} Werte nach 60 Minuten bei 1x18 IE

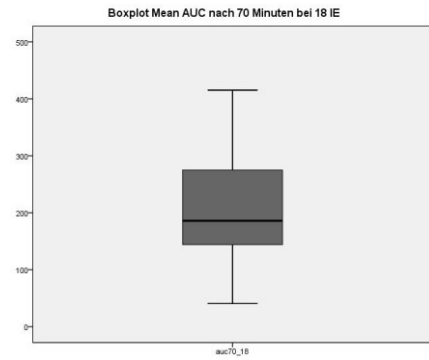


Abbildung 79 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} nach 70 Minuten bei 1x18 IE

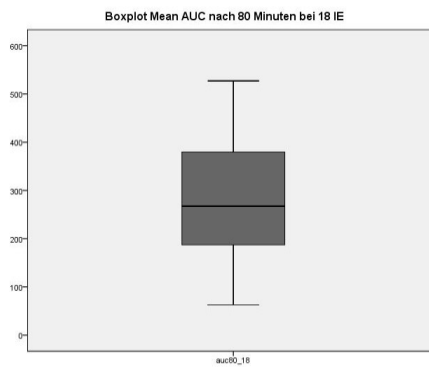


Abbildung 80 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 80 Minuten bei 1x18 IE

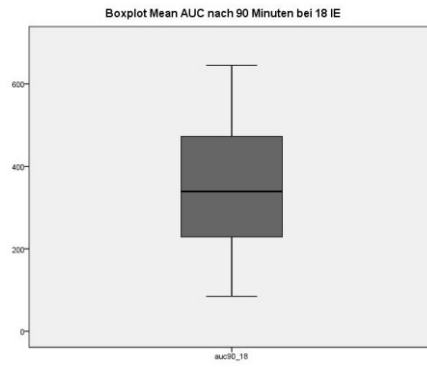


Abbildung 81 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 90 Minuten bei 1x18 IE

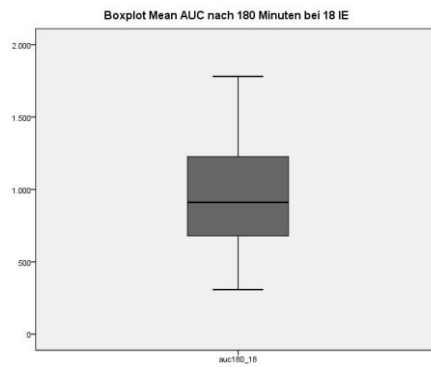


Abbildung 82 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 180 Minuten bei 1x18 IE

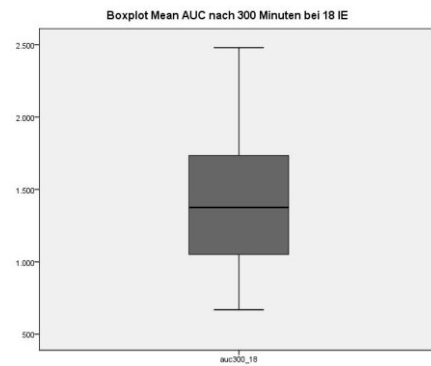


Abbildung 83 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 300 Minuten bei 1x18 IE

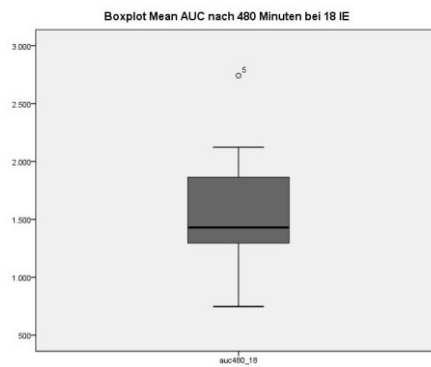


Abbildung 84 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 480 Minuten bei 1x18 IE

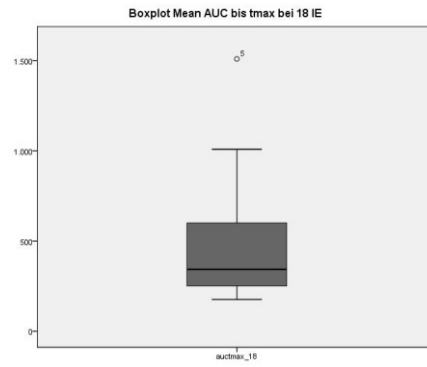


Abbildung 85 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion bei 1x18 IE

9x2 internationale Einheiten

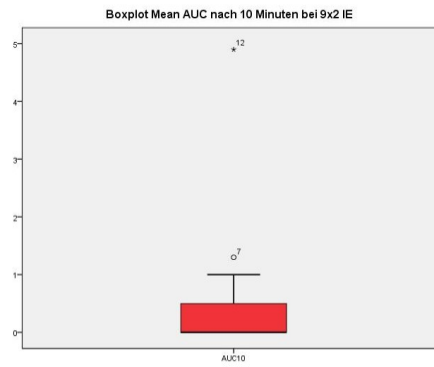


Abbildung 86 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 10 Minuten bei 9x2 IE

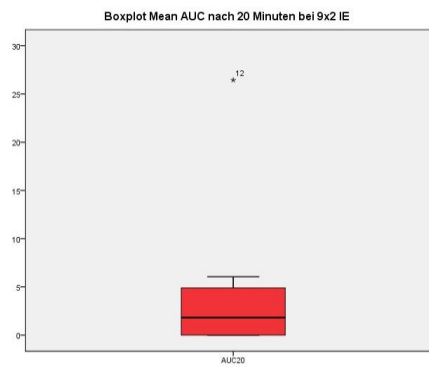


Abbildung 87 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 20 Minuten bei 9x2 IE

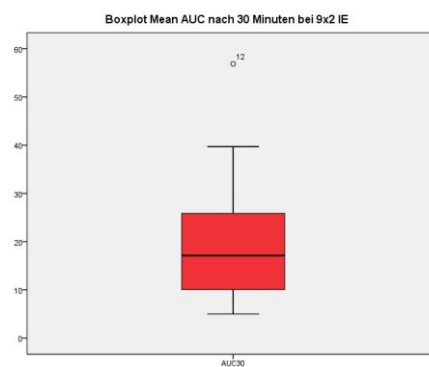


Abbildung 88 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 30 Minuten bei 9x2 IE

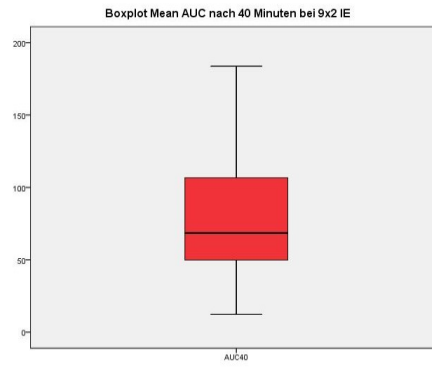


Abbildung 89 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 40 Minuten bei 9x2 IE

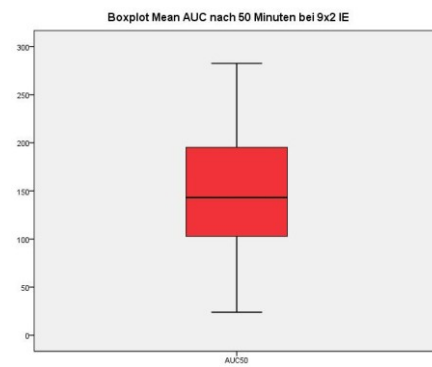


Abbildung 90 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 50 Minuten bei 9x2 IE

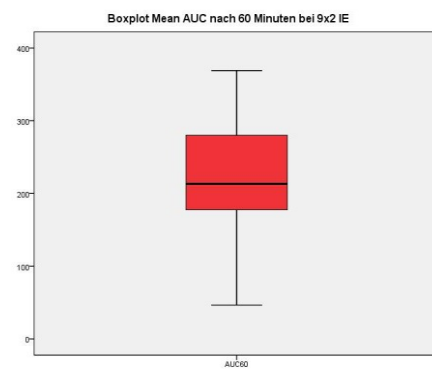


Abbildung 91 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 60 Minuten bei 9x2 IE

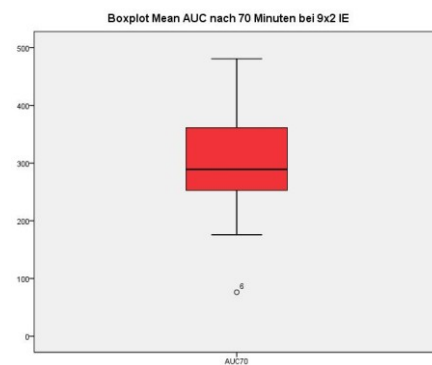


Abbildung 92 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 70 Minuten bei 9x2 IE

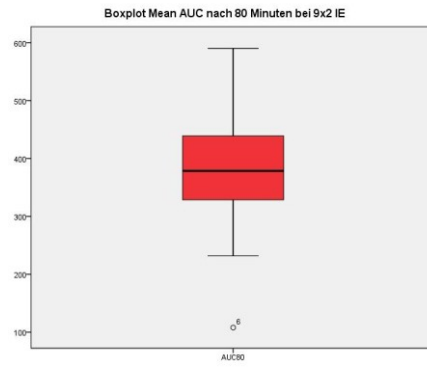


Abbildung 93 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 80 Minuten bei 9x2 IE

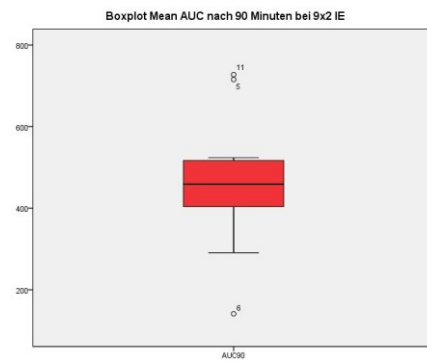


Abbildung 94 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 90 Minuten bei 9x2 IE

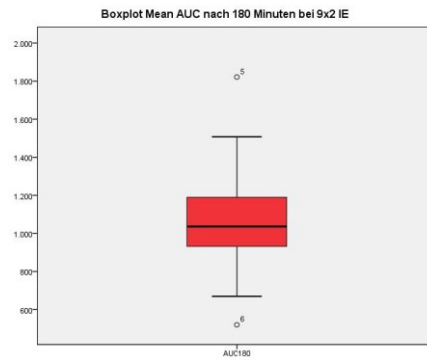


Abbildung 95 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Daten nach 180 Minuten bei 9x2 IE

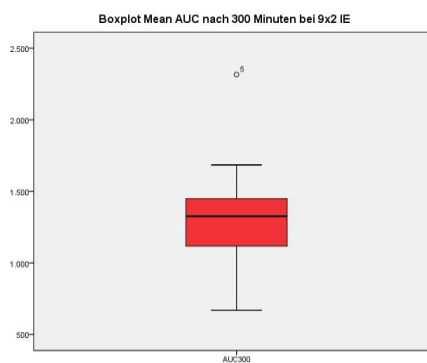


Abbildung 96 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 300 Minuten bei 9x2 IE

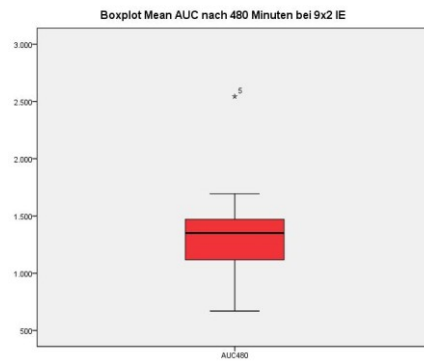


Abbildung 97 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte nach 480 Minuten bei 9x2 IE

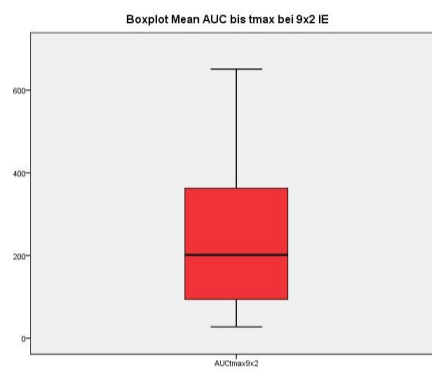


Abbildung 98 Boxplot der mittleren AUC_{GIR} Werte bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusion bei 9x2 IE

T-Test für gepaarte Stichproben: AUC_{GIR}

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	AUC10 - auc10_18IE	,29167	1,72598	,49825	-,80497	1,38830	,585	11	,570
Paaren 2	AUC20 - auc20_18	1,61250	8,79941	2,54017	-3,97838	7,20338	,635	11	,539
Paaren 3	AUC30 - auc30_18	10,33750	17,62488	5,08786	-,86081	21,53581	2,032	11	,067
Paaren 4	AUC40 - auc40_18	45,20833	43,81887	12,64942	17,36715	73,04952	3,574	11	,004
Paaren 5	AUC50 - auc50_18	70,16250	60,34451	17,41996	31,82143	108,50357	4,028	11	,002
Paaren 6	AUC60 - auc60_18	81,80000	64,12444	18,51113	41,05727	122,54273	4,419	11	,001
Paaren 7	AUC70 - auc70_18	90,11667	85,95396	24,81277	35,50412	144,72921	3,632	11	,004
Paaren 8	AUC80 - auc80_18	98,95833	125,02354	36,09119	19,52217	178,39450	2,742	11	,019
Paaren 9	AUC90 - auc90_18	106,57917	166,27274	47,99880	,93451	212,22382	2,220	11	,048
Paaren 10	AUC180 - auc180_18	90,65417	334,79787	96,64782	-122,06625	303,37459	,938	11	,368
Paaren 11	AUC300 - auc300_18	-94,66250	379,43159	109,53247	-335,74183	146,41683	-,864	11	,406
Paaren 12	AUC480 - auc480_18	-204,11250	365,67066	105,56003	-436,44855	28,22355	-1,934	11	,079
Paaren 13	AUCtmax - auctmax_18	-258,94583	269,14737	77,69615	-429,95391	-87,93775	-3,333	11	,007

Tabelle 21 t-Test für gepaarte Stichproben zum Vergleich der AUC_{GIR} nach 10-90, 180, 300, 480 Minuten und bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusionsrate. Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz.

Nicht-parametrische Tests – Wilcoxon AUC_{GIR}

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc10_9x2 und auc10_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,893	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 99 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 10 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc20_9x2 und auc20_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,799	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 100 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 20 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc30_9x2 und auc30_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,034	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 101 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 30 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc40_9x2 und auc40_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,007	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 102 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 40 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc50_9x2 und auc50_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,005	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 103 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 50 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc60_9x2 und auc60_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,004	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 104 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 60 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc70_9x2 und auc70_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,012	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 105 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 70 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc80_9x2 und auc80_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,015	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 106 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 80 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc90_9x2 und auc90_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,050	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 107 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 90 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc180_9x2 und auc180_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,388	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 108 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 180 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc300_9x2 und auc300_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,272	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 109 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 300 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen auc480_9x2 und auc480_18 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,050	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 110 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} nach 480 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucgimax_9x2 und aucgimax_19 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,006	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 111 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{GIR} bis zum Erreichen der maximalen Glukoseinfusionsrate, nach Injektion von 1x18 bzw. 9x2 internationalen Einheiten Insulin Aspart

AUC_{INS}

Deskriptive Statistik-Normalverteilung

1x18 internationale Einheiten und 9x2 internationale Einheiten

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
aucins_10	,190	12	,200 [*]	,930	12	,383
aucins_20	,281	12	,009	,858	12	,046
aucins_30	,231	12	,077	,857	12	,045
aucins_40	,280	12	,010	,881	12	,090
aucins_50	,264	12	,020	,907	12	,196
aucins_60	,199	12	,200 [*]	,907	12	,196
aucins_70	,254	12	,032	,906	12	,190
aucins_80	,231	12	,077	,899	12	,153
aucins_90	,230	12	,081	,894	12	,131
aucins_180	,244	12	,048	,854	12	,041
aucins_300	,323	12	,001	,798	12	,009
aucins_480	,276	12	,012	,803	12	,010
aucins_tinsmax	,180	12	,200 [*]	,913	12	,235
aucins9x2_10	,281	12	,010	,642	12	,000
aucins9x2_20	,345	12	,000	,651	12	,000
aucins9x2_30	,292	12	,006	,684	12	,001
aucins9x2_40	,243	12	,050	,791	12	,008
aucins9x2_50	,230	12	,081	,793	12	,008
aucins9x2_60	,243	12	,049	,800	12	,009
aucins9x2_70	,247	12	,041	,824	12	,018
aucins9x2_80	,221	12	,109	,845	12	,032
aucins9x2_90	,210	12	,149	,861	12	,051
aucins9x2_180	,169	12	,200 [*]	,929	12	,373
aucins9x2_300	,176	12	,200 [*]	,925	12	,333
aucins9x2_480	,192	12	,200 [*]	,917	12	,261
aucins9x2_tinsmax	,170	12	,200 [*]	,885	12	,102

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

Abbildung 112 Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test für die mittleren AUC_{INS}-Werte. In der Abbildung sind sowohl AUC-Werte für 1x18 als auch für 9x2 internationalen Einheiten dargestellt.

Histogramme AUC_{INS}

1x18 internationale Einheiten

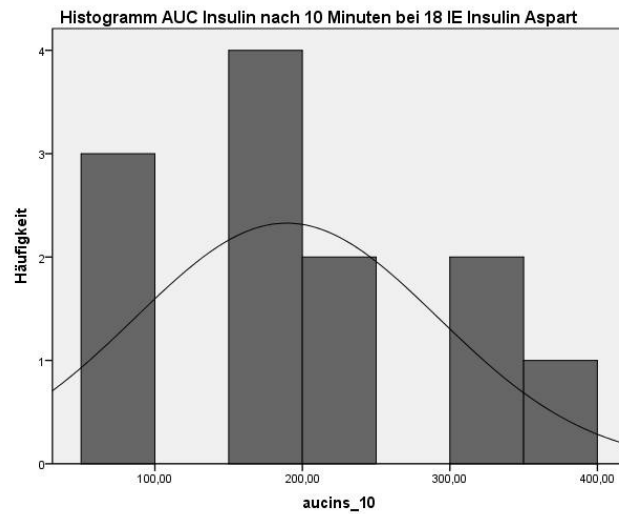


Abbildung 113 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 10 Minuten bei 1x18 IE

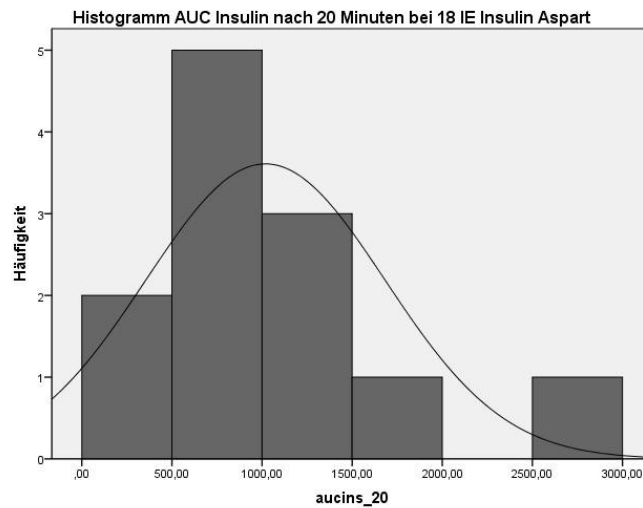


Abbildung 114 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 20 Minuten bei 1x18 IE

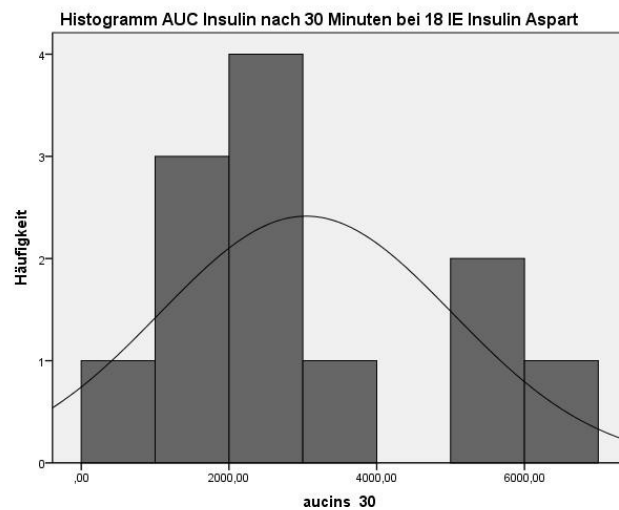


Abbildung 115 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 30 Minuten bei 1x18 IE

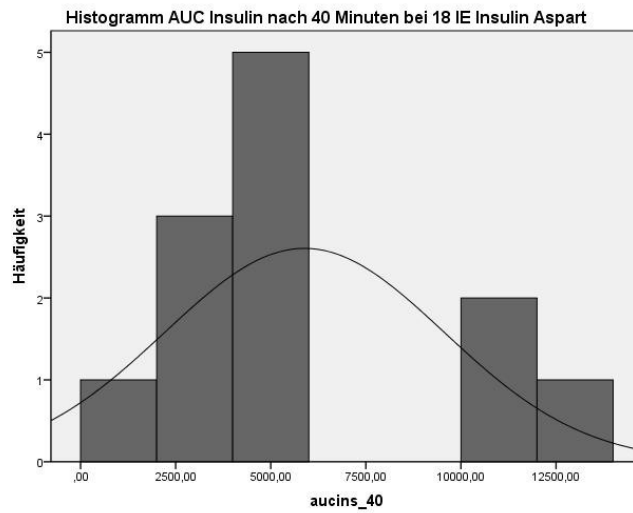


Abbildung 116 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 40 Minuten bei 1x18 IE

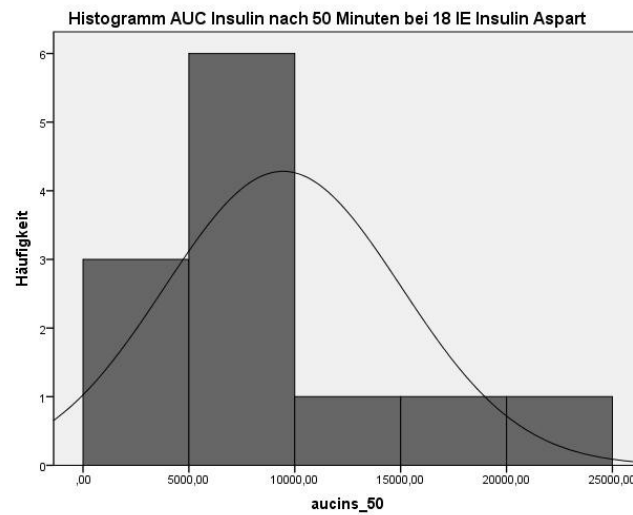


Abbildung 117 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 50 Minuten bei 1x18 IE

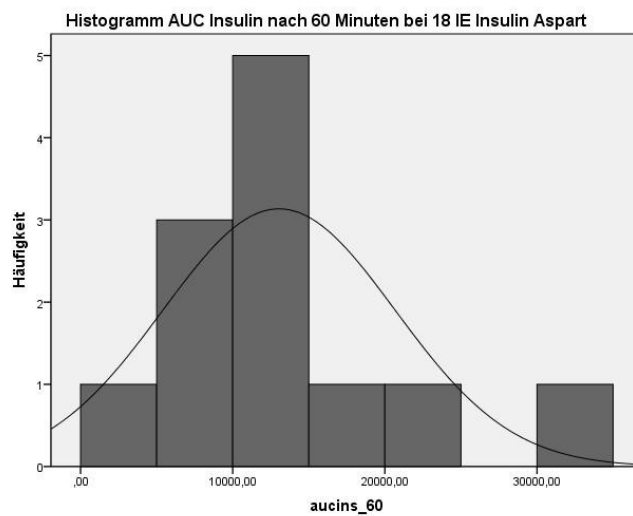


Abbildung 118 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 60 Minuten bei 1x18 IE

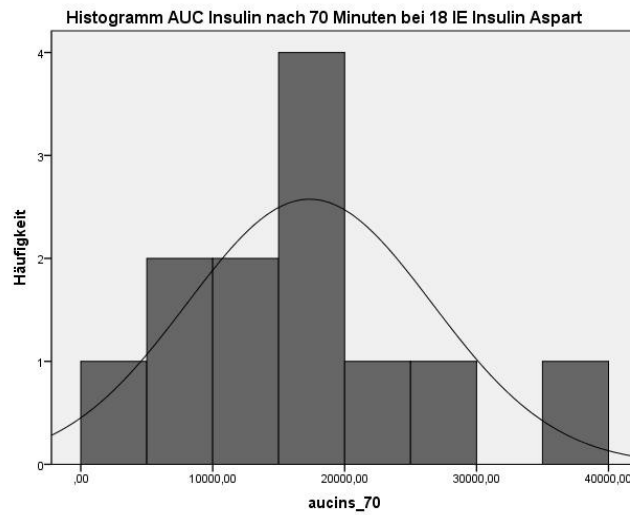


Abbildung 119 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 70 Minuten bei 1x18 IE

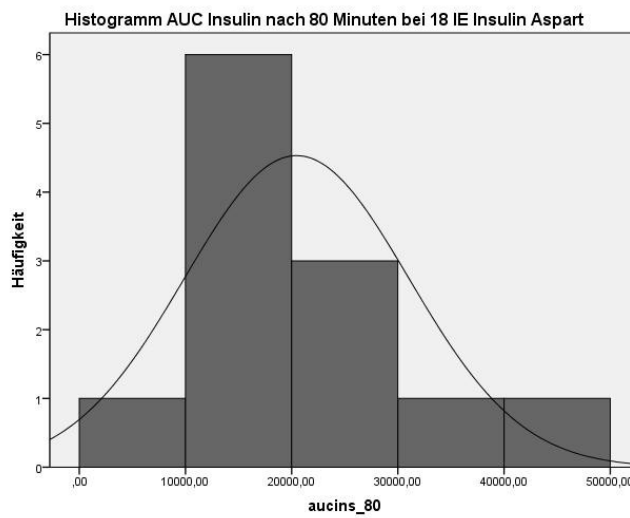


Abbildung 120 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 80 Minuten bei 1x18 IE

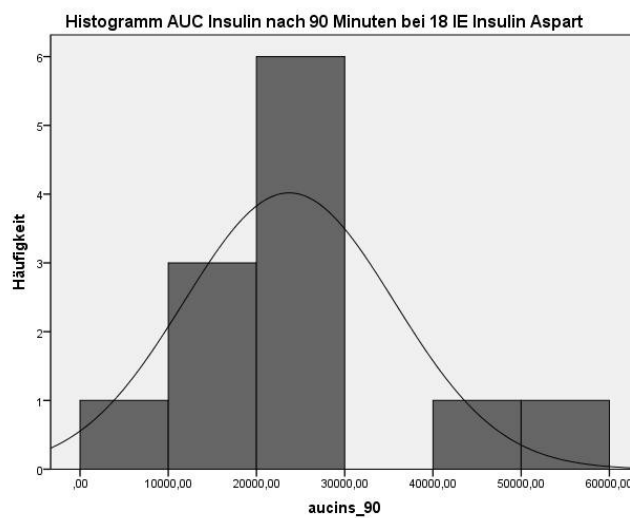


Abbildung 121 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 90 Minuten bei 1x18 IE

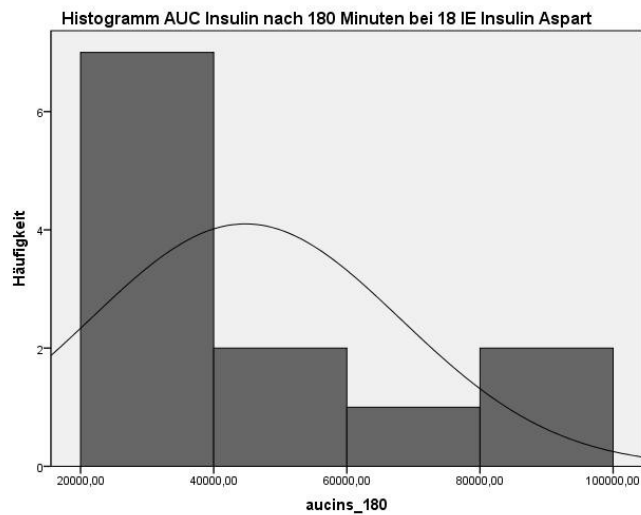


Abbildung 122 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 180 Minuten bei 1x18 IE

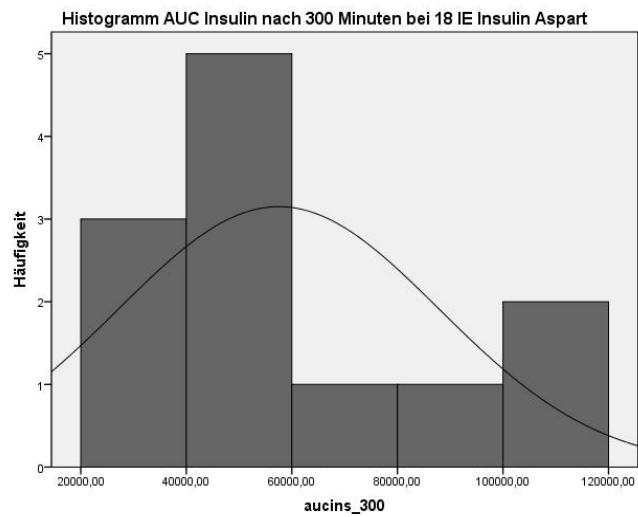


Abbildung 123 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 300 Minuten bei 1x18 IE

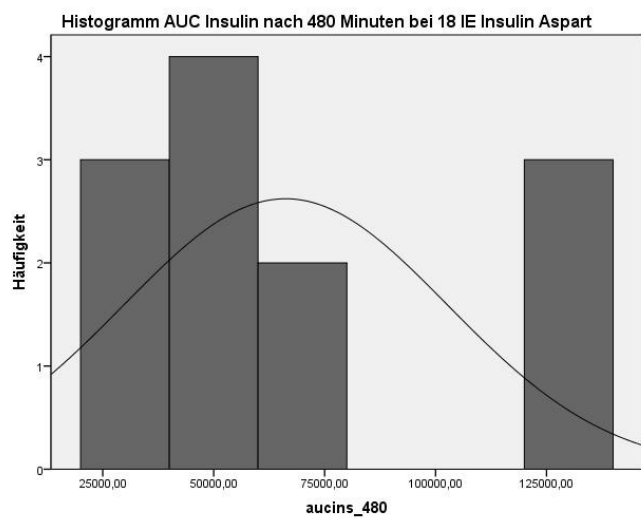


Abbildung 124 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 480 Minuten bei 1x18 IE

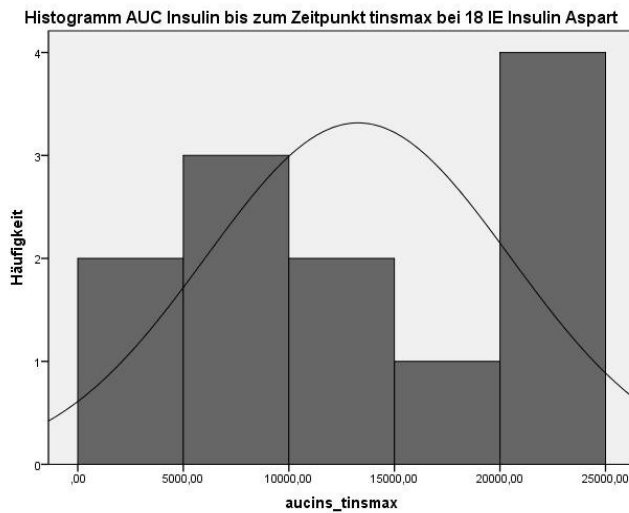


Abbildung 125 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration bei 1x18 IE

9x2 internationale Einheiten

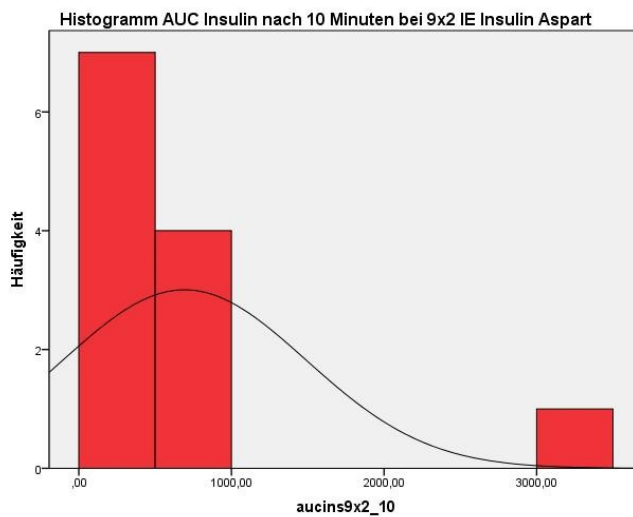


Abbildung 126 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 10 Minuten bei 9x2 IE

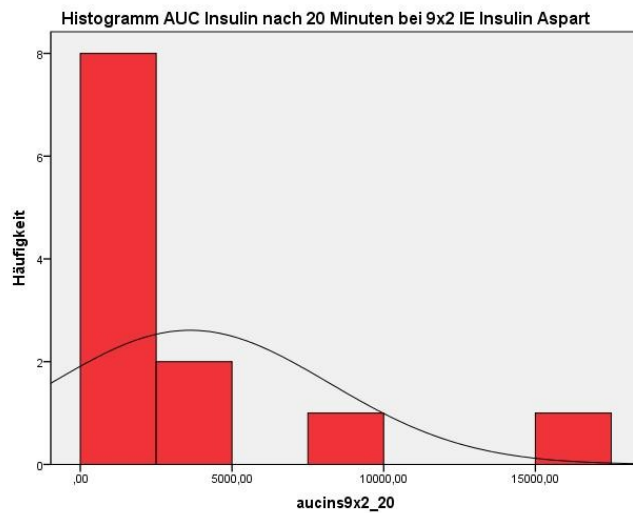


Abbildung 127 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 20 Minuten bei 9x2 IE

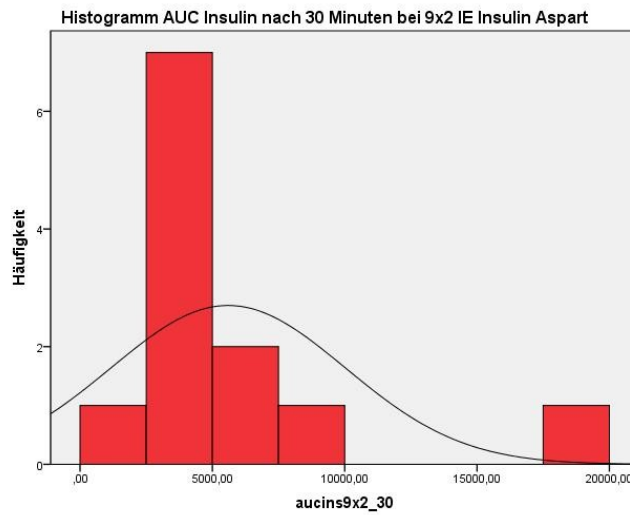


Abbildung 128 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 30 Minuten bei 9x2 IE

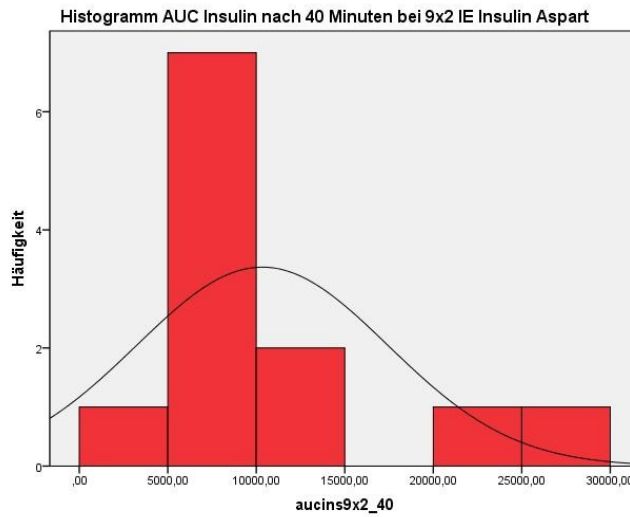


Abbildung 129 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 40 Minuten bei 9x2 IE

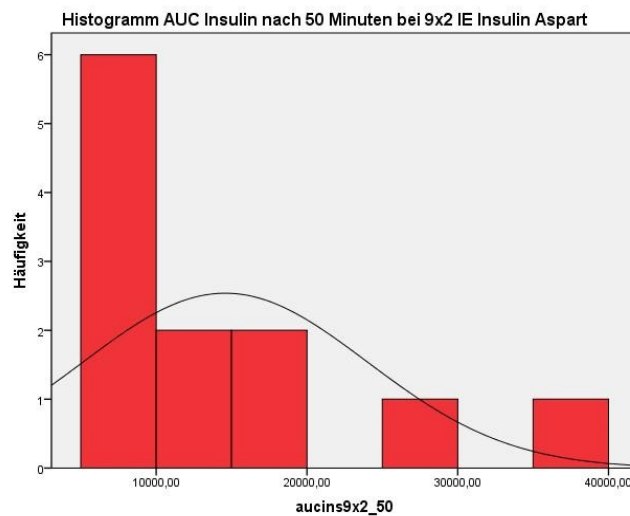


Abbildung 130 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 50 Minuten bei 9x2 IE

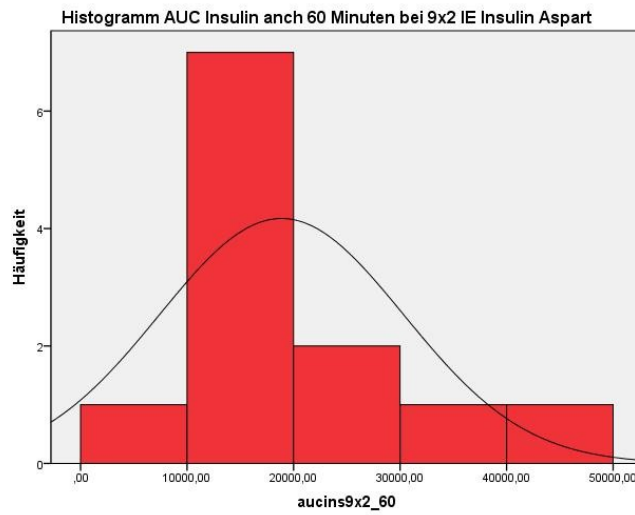


Abbildung 131 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 60 Minuten bei 9x2 IE

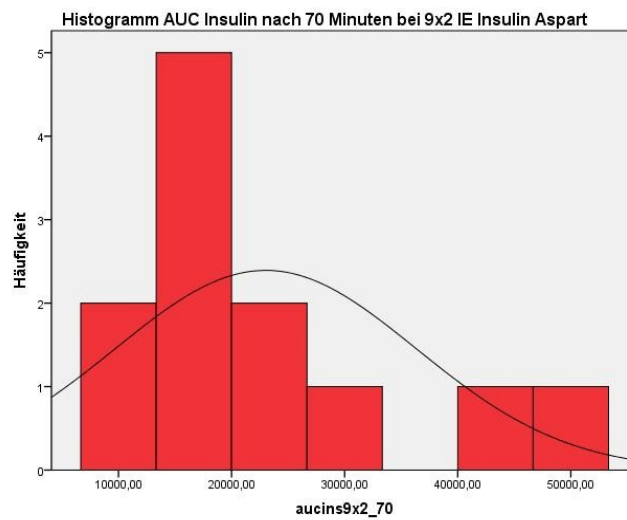


Abbildung 132 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 70 Minuten bei 9x2 IE

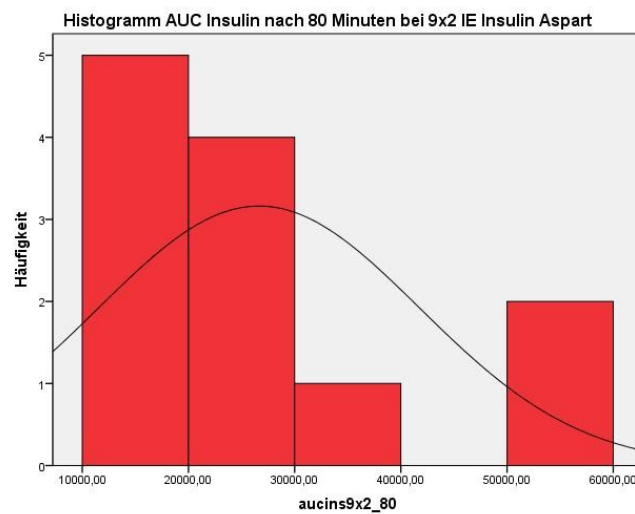


Abbildung 133 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 80 Minuten bei 9x2 IE

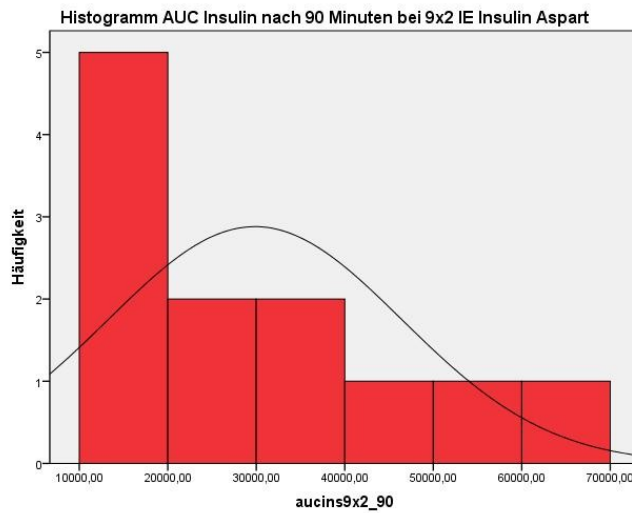


Abbildung 134 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 90 Minuten bei 9x2 IE

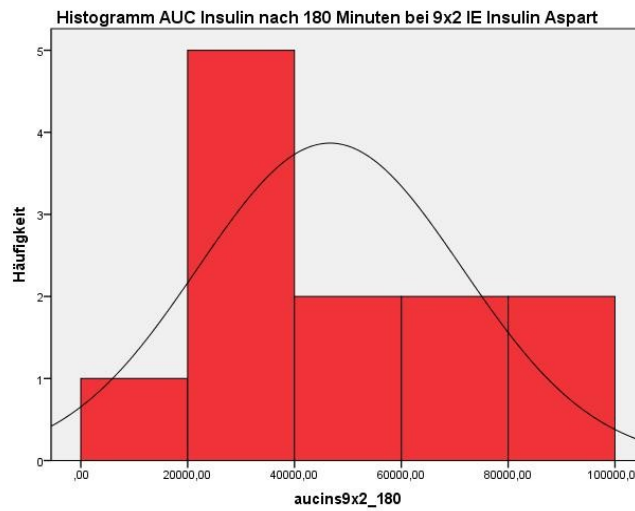


Abbildung 135 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 180 Minuten bei 9x2 IE

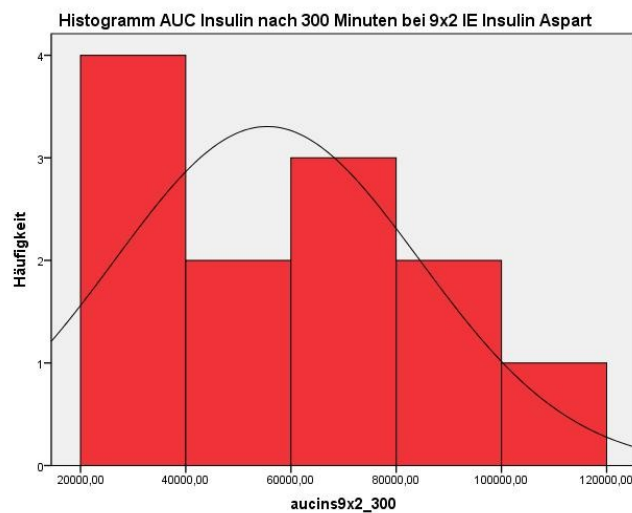


Abbildung 136 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 300 Minuten bei 9x2 IE

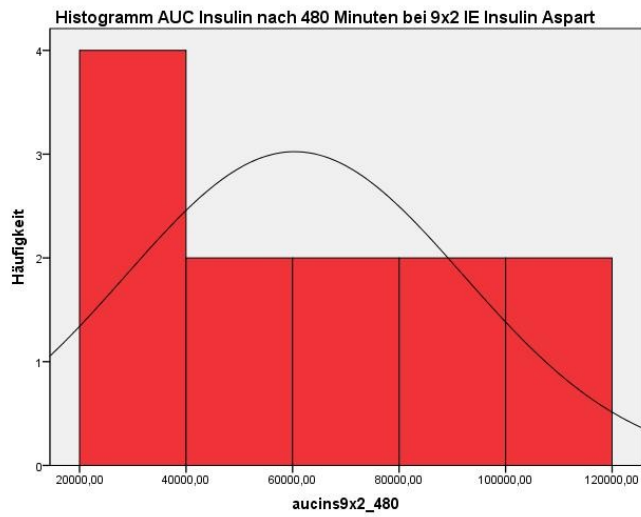


Abbildung 137 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte nach 480 Minuten bei 9x2 IE

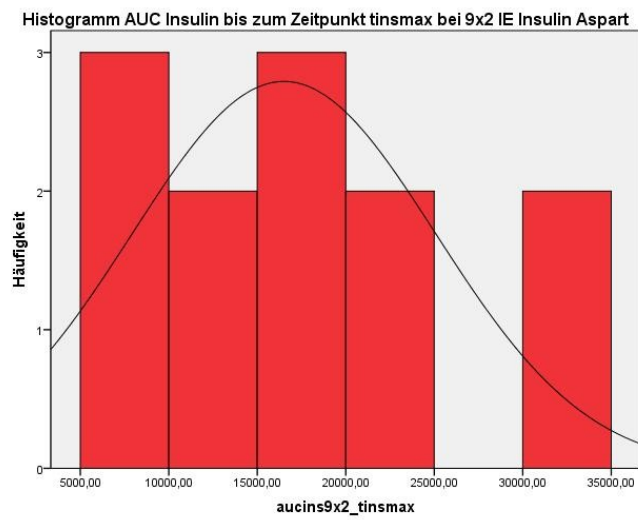


Abbildung 138 Histogramm der mittleren AUC_{INS} Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration bei 9x2 IE

Boxplots AUC_{INS}

1x18 internationale Einheiten

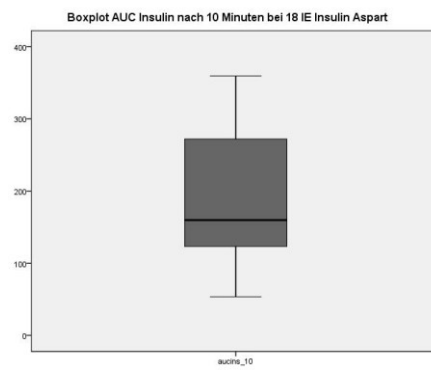


Abbildung 139 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 10 Minuten bei 1x18 IE

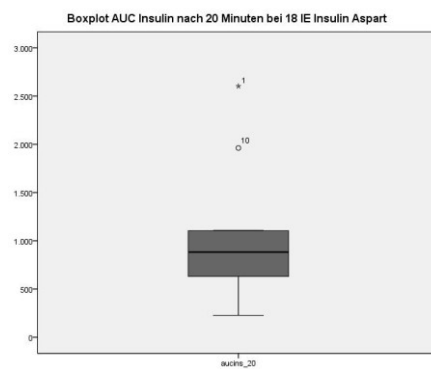


Abbildung 140 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 20 Minuten bei 1x18 IE

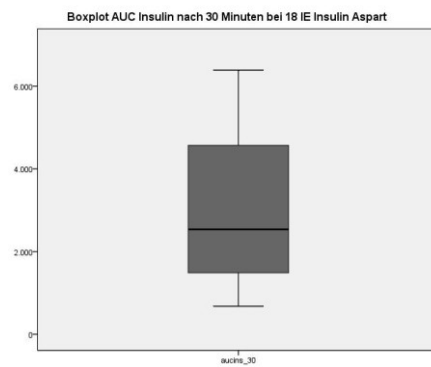


Abbildung 141 Boxplot der mittlere AUC_{INS} Werte nach 30 Minuten bei 1x18 IE

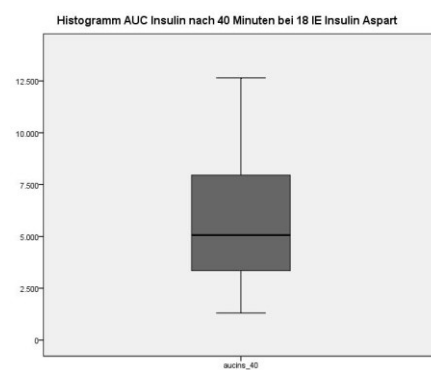


Abbildung 142 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 40 Minuten bei 1x18 IE

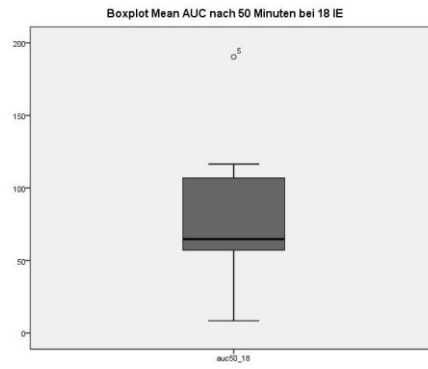


Abbildung 143 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 50 Minuten bei 1x18 IE

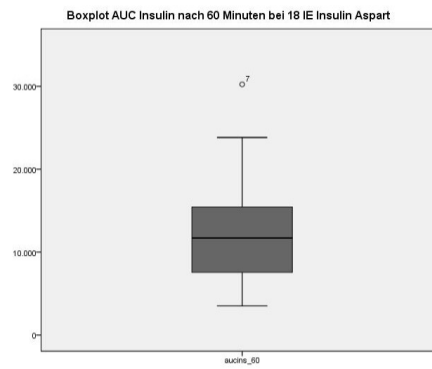


Abbildung 144 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 60 Minuten bei 1x18 IE

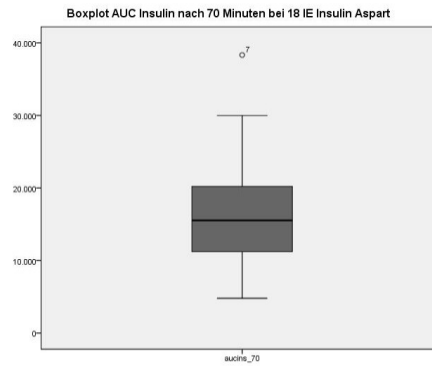


Abbildung 145 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 70 Minuten bei 1x18 IE

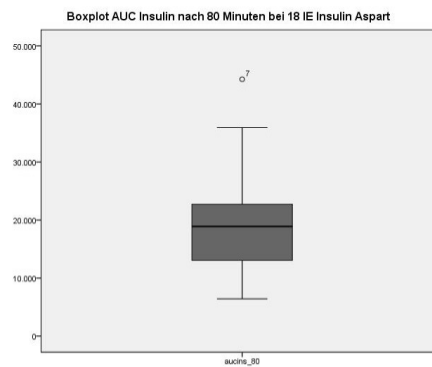


Abbildung 146 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 80 Minuten bei 1x18 IE

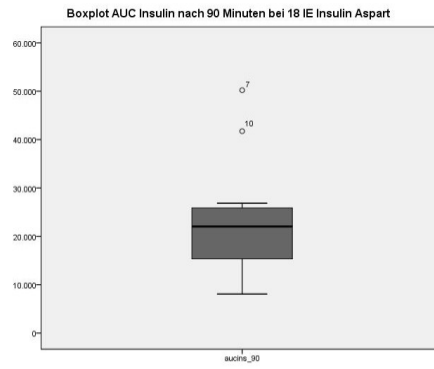


Abbildung 147 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 90 Minuten bei 1x18 IE

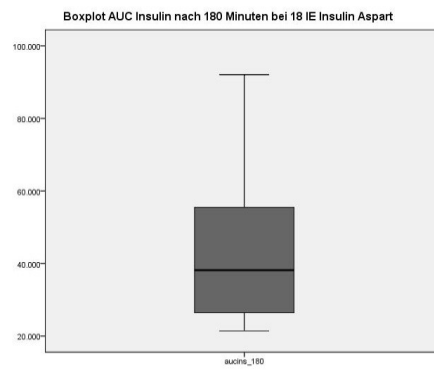


Abbildung 148 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 180 Minuten bei 1x18 IE

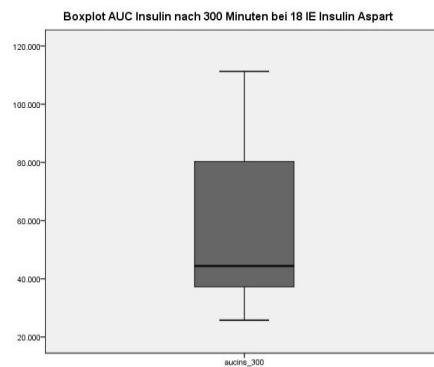


Abbildung 149 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 300 Minuten bei 1x18 IE

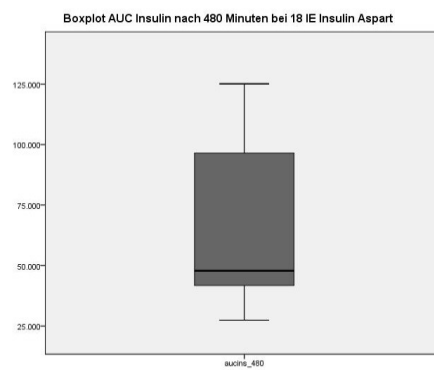


Abbildung 150 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 480 Minuten bei 1x18 IE

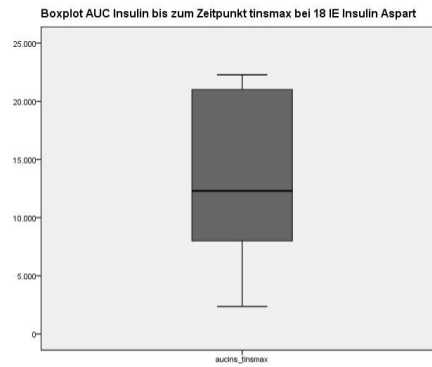


Abbildung 151 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration bei 1x18 IE

9x2 internationale Einheiten

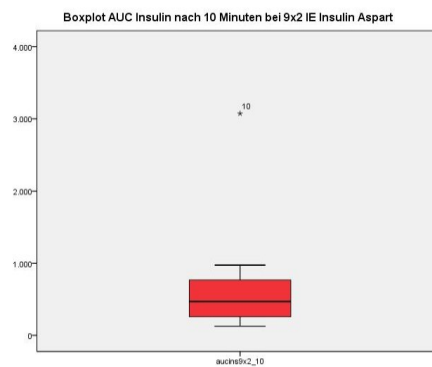


Abbildung 152 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 10 Minuten bei 9x2 IE

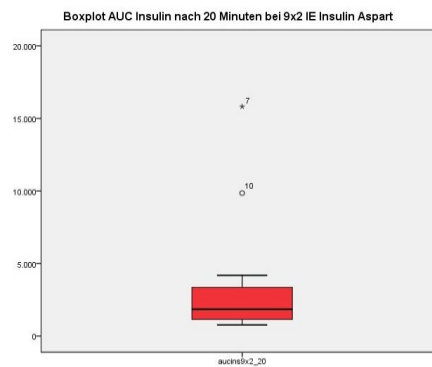


Abbildung 153 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 20 Minuten bei 9x2 IE

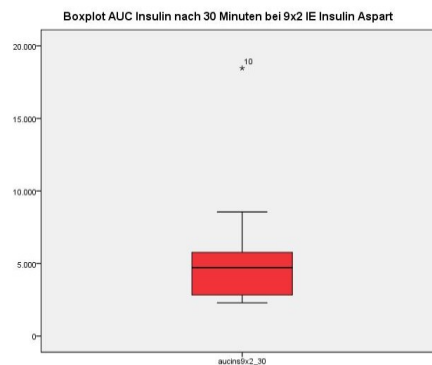


Abbildung 154 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 30 Minuten bei 9x2 IE

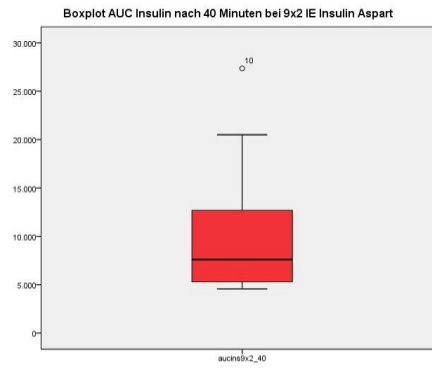


Abbildung 155 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 40 Minuten bei 9x2 IE

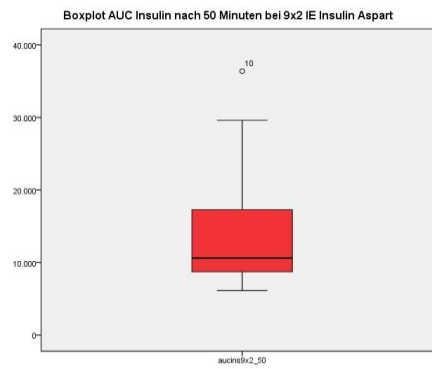


Abbildung 156 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 50 Minuten bei 9x2 IE

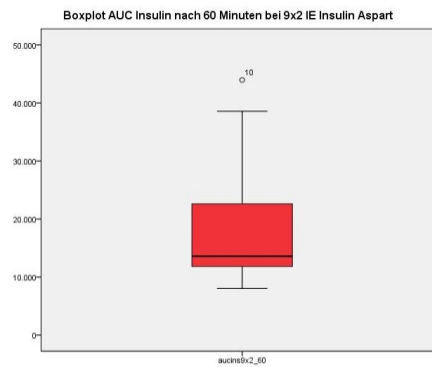


Abbildung 157 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 60 Minuten bei 9x2 IE

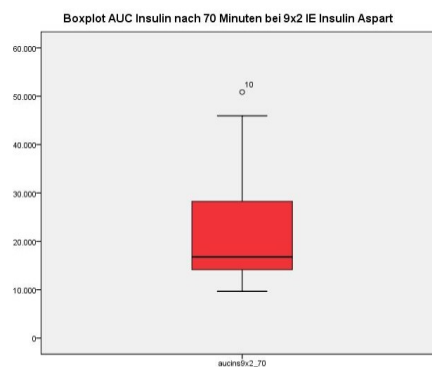


Abbildung 158 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 70 Minuten bei 9x2 IE

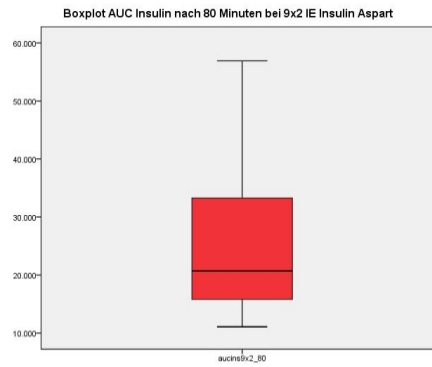


Abbildung 159 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 80 Minuten bei 9x2 IE

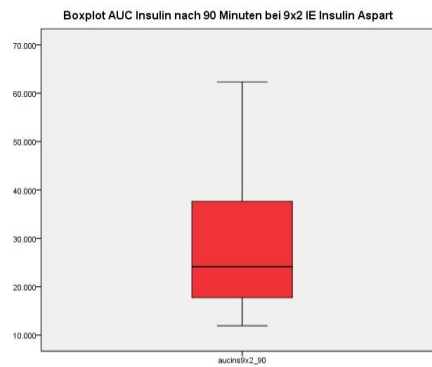


Abbildung 160 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 90 Minuten bei 9x2 IE

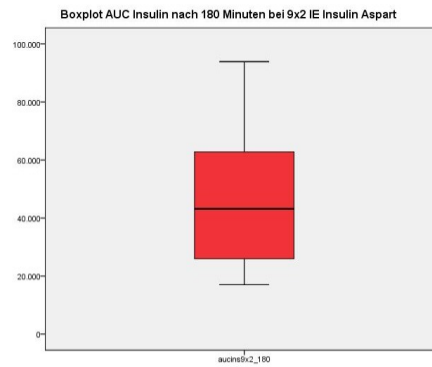


Abbildung 161 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 180 Minuten bei 9x2 IE

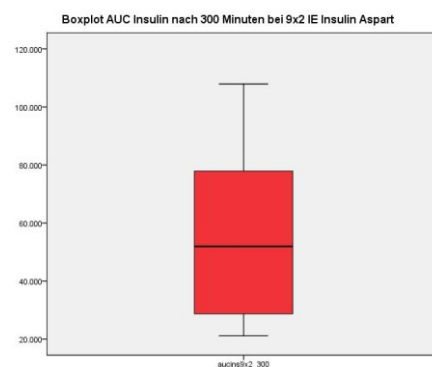


Abbildung 162 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 300 Minuten bei 9x2 IE

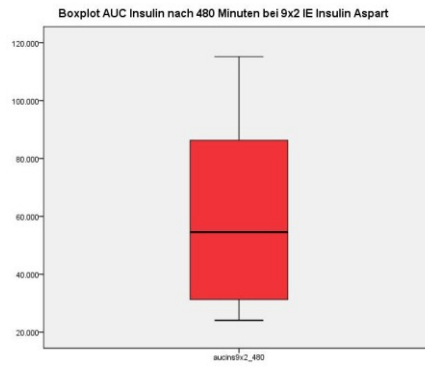


Abbildung 163 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte nach 480 Minuten bei 9x2 IE

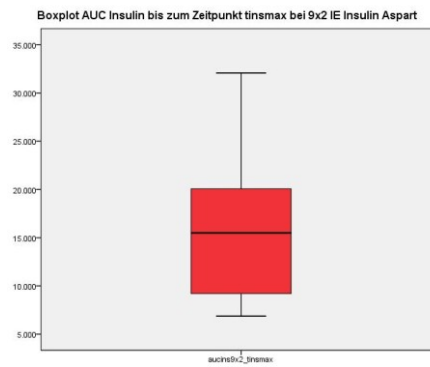


Abbildung 164 Boxplot der mittleren AUC_{INS} Werte bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration bei 9x2 IE

T-Test für gepaarte Stichproben: AUC_{INS}

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	aucins_10 - aucins9x2_10	-503,27083	794,61063	229,38433	-1008,14234	1,60067	-2,194	11	,051
Paaren 2	aucins_20 - aucins9x2_20	-2604,12500	4441,57163	1282,17129	-5426,16498	217,91498	-2,031	11	,067
Paaren 3	aucins_30 - aucins9x2_30	-2551,39583	3870,22582	1117,23796	-5010,42000	-92,37167	-2,284	11	,043
Paaren 4	aucins_40 - aucins9x2_40	-4449,77083	4969,76938	1434,64884	-7607,41165	-1292,13002	-3,102	11	,010
Paaren 5	aucins_50 - aucins9x2_50	-5137,45833	5873,17990	1695,44100	-8869,09881	-1405,81786	-3,030	11	,011
Paaren 6	aucins_60 - aucins9x2_60	-5824,31250	6864,92527	1981,73323	-10186,07792	-1462,54708	-2,939	11	,013
Paaren 7	aucins_70 - aucins9x2_70	-5680,39583	8165,56683	2357,19610	-10868,54948	-492,24219	-2,410	11	,035
Paaren 8	aucins_80 - aucins9x2_80	-6175,53783	9139,97561	2638,48369	-11982,80128	-368,27439	-2,341	11	,039
Paaren 9	aucins_90 - aucins9x2_90	-6154,27667	9952,60035	2873,06824	-12477,85724	169,30390	-2,142	11	,055
Paaren 10	aucins_180 - aucins9x2_180	-1874,72083	13752,56502	3970,02356	-10612,68377	6863,24210	-,472	11	,646
Paaren 11	aucins_300 - aucins9x2_300	2028,26250	13188,05172	3807,06260	-6351,02580	10407,55080	,533	11	,605
Paaren 12	aucins_480 - aucins9x2_480	5821,63333	13831,45710	3992,79774	-2966,45524	14609,72191	1,458	11	,173
Paaren 13	aucins_tinsmax - aucins9x2_tinsmax	-3230,22917	8243,61097	2379,72551	-8467,96969	2007,51136	-1,357	11	,202

Abbildung 165 t-Test für gepaarte Stichproben zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 10-90, 180, 300, 480 Minuten und bis zum Erreichen der maximalen Insulinkonzentration

Nicht parametrische Tests – Wilcoxon AUC_{INS}

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_10 und aucins9x2_10 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,010	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 166 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 10 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_20 und aucins9x2_20 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,008	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 167 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 20 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_30 und aucins9x2_30 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,023	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 168 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 30 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_40 und aucins9x2_40 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,012	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 169 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 40 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_50 und aucins9x2_50 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,023	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 170 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 50 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_60 und aucins9x2_60 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,023	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 171 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 60 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_70 und aucins9x2_70 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,050	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 172 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 70 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_80 und aucins9x2_80 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,041	Nullhypothese ablehnen.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 173 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 80 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_90 und aucins9x2_90 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,084	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 174 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 90 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_180 und aucins9x2_180 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,875	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 175 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 180 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_300 und aucins9x2_300 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,530	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 176 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 300 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_480 und aucins9x2_480 ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,158	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 177 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} nach 480 Minuten, 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen aucins_tinsmax und aucins9x2_tinsmax ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,239	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Abbildung 178 Wilcoxon Test zum Vergleich der mittleren AUC_{INS} bis zum Eintreten der maximalen Insulinkonzentration

ONSET OF ACTION

Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Standardabweichung
00a18IE	12	11,67	6,155
00a9x2IE	12	7,5000	3,98862
Gültige Werte (Listenweise)	12		

Abbildung 179 Deskriptive Statistik des onset of action für 18 bzw 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart. Gezeigt werden Mittelwert und Standardabweichung.

Histogramme

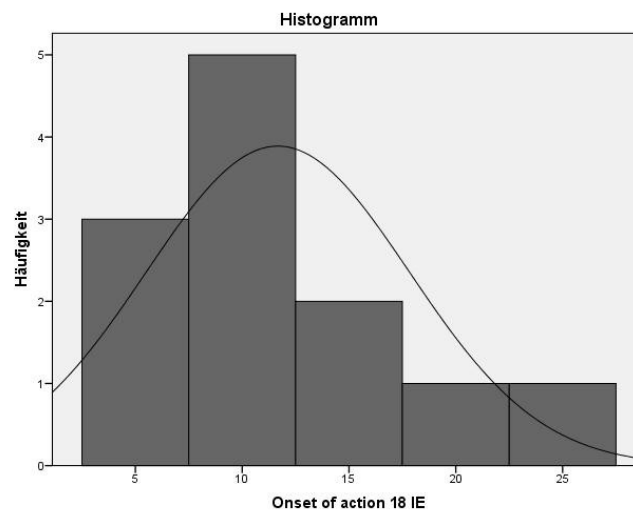


Abbildung 180 Histogramm onset of action bei 18 internationalen Einheiten Insulin Aspart

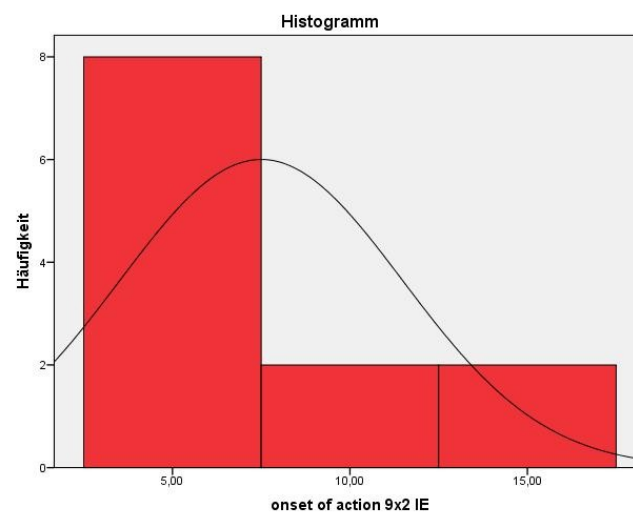


Abbildung 181 Histogramm onset of action bei 9x2 internationalen Einheiten Insulin Aspart

Boxplots

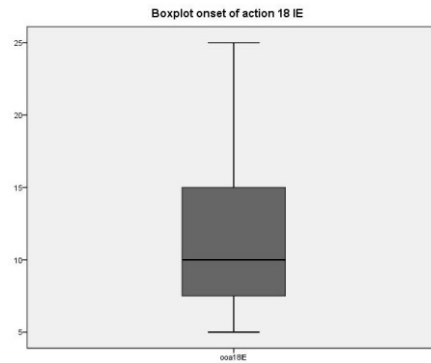


Abbildung 182 Boxplot onset of action bei 18 internationalen Einheiten Insulin Aspart

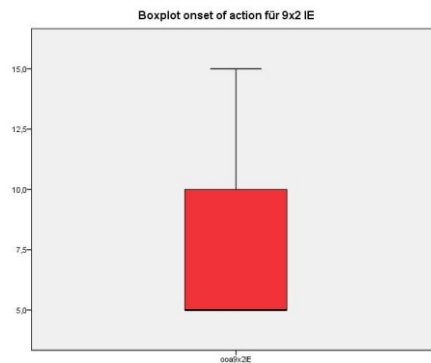


Abbildung 183 Boxplot onset of action bei 9x2 internationalen Einheiten Insulin Aspart

T-Test für gepaarte Stichproben

Test bei gepaarten Stichproben

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
Paaren 1 ooa18IE - ooa9x2IE	4,16667	7,01729	2,02572	-,29191	8,62524	2,057	11	,064

Tabelle 22 t-Test für gepaarte Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte des onset of action nach einmal 18 bzw. 9xw internationalen Einheiten Insulin Aspart.

nicht parametrischer Test - Wilcoxon

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen ooa18IE und ooa9x2IE ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,077	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanz werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist .05.

Abbildung 184 Wilcoxon Test zum Vergleich des mittleren „onset of action“ für einmal 18 vs. 9x2 internationale Einheiten Insulin Aspart.

INSULINRESORPTIONSDARSTELLUNG

Individuelle Resorptionsgrafiken

Subjekt 01

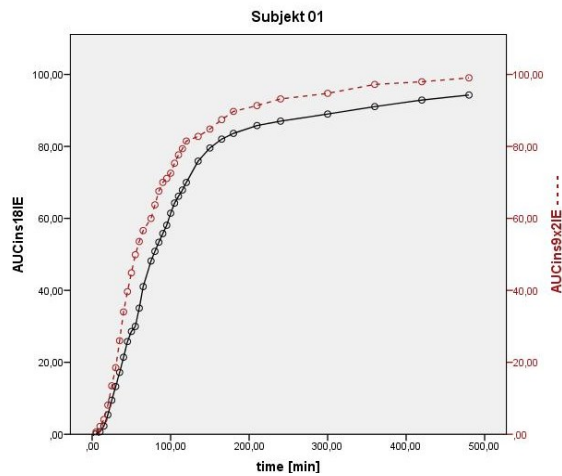


Abbildung 185 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 01. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 02

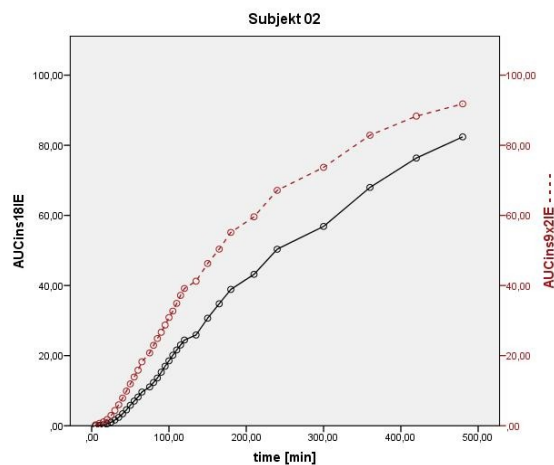


Abbildung 186 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 02. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 03

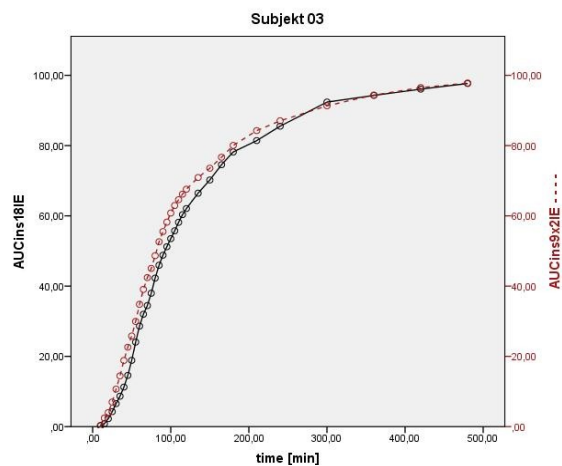


Abbildung 187 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 03. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

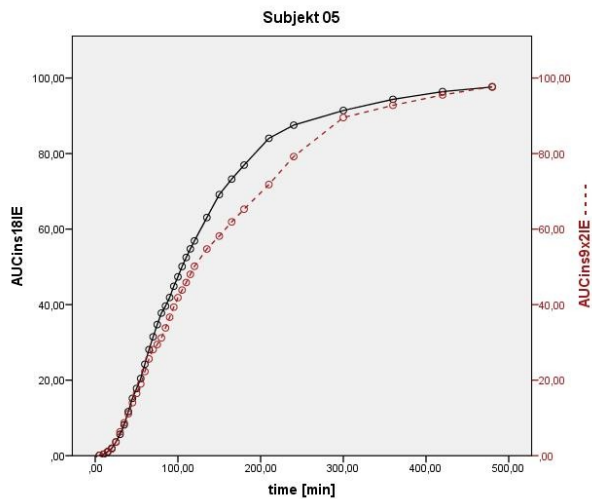


Abbildung 188 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 05. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 06

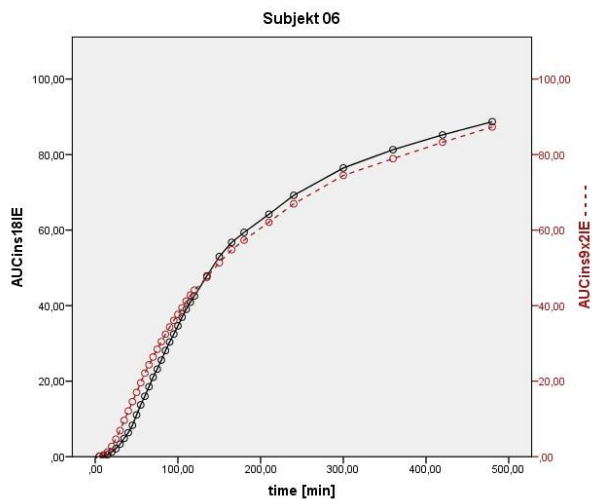


Abbildung 189 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 07. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 07

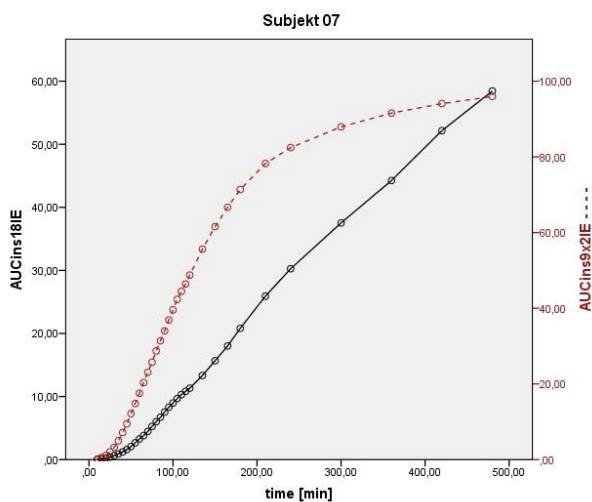


Abbildung 190 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 07. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

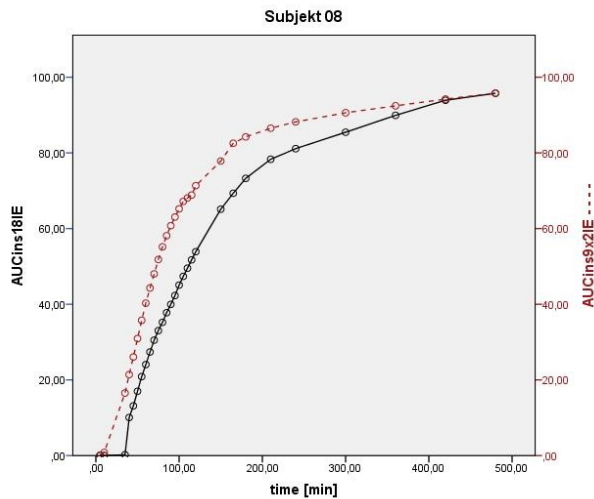


Abbildung 191 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 08. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 09

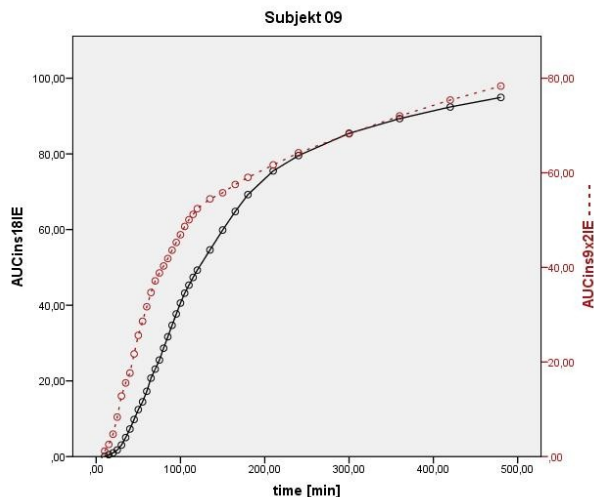


Abbildung 192 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 09. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 10

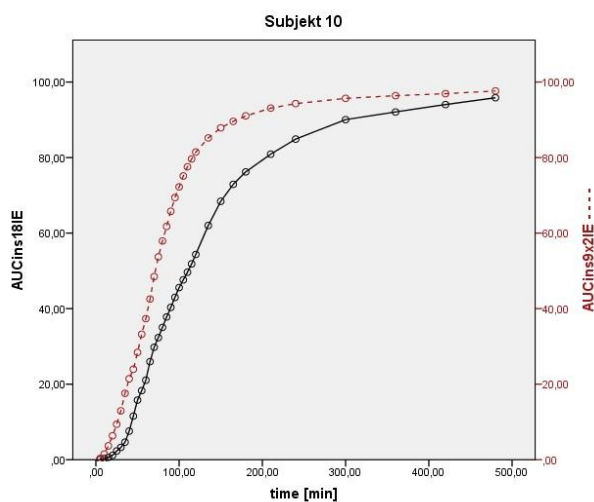


Abbildung 193 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 10. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 11

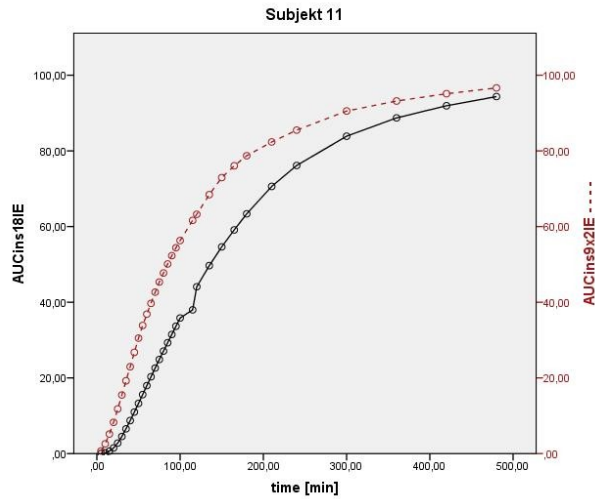


Abbildung 194 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 11. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 12

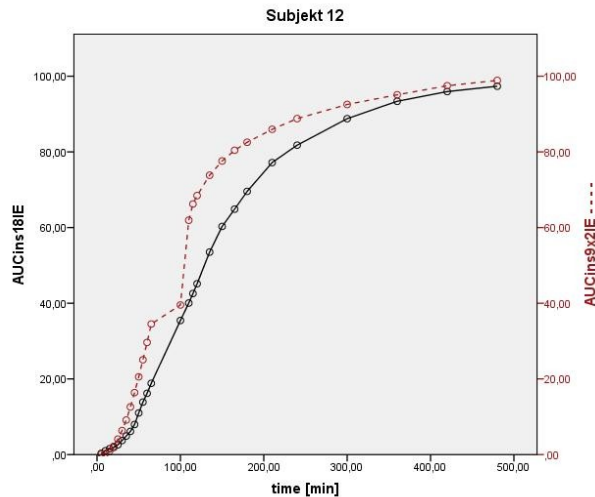


Abbildung 195 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 12. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.

Subjekt 13

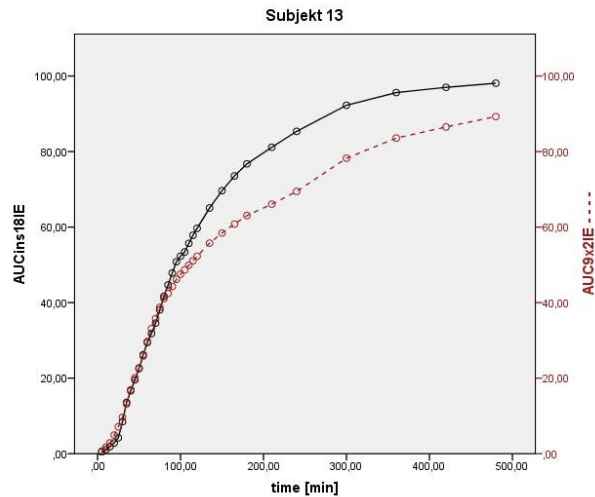


Abbildung 196 Vergleich der Insulinresorption nach 1x18 bzw.9x2 (gestrichelte Linie) internationalen Einheiten Insulin Aspart bei Subjekt 01. X-Achse= Zeit (Minuten), y-Achsen = AUC_{INS} von 18 bzw. 9x2 in %.