

Diplomarbeit

**Vergleich des Einflusses zweier steirischer Apfelsorten
(Streuobst) unter der Verwendung von Insuman rapid[®]
(Normalinsulin) auf die postprandiale Hyperglykämie
bei Patienten mit Typ I Diabetes mellitus**

eingereicht von

Veronika Seidl

Mat.Nr.: 0211913

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Diabetes- und Stoffwechselambulanz

unter der Anleitung von

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Hermann Toplak

Graz, im Juni 2008

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich 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.

Ort, Datum

Unterschrift

Hinweis:

Um die Lesbarkeit des Textes zu vereinfachen, wird im Folgenden nur das generische Maskulinum verwendet, das jedoch gleichermaßen männliche und weibliche Personen mit einbezieht. Die Entscheidung für diese Schreibweise beruht allein auf praktischen und nicht auf inhaltsbezogenen Erwägungen.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Ao. Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak für seine Unterstützung bedanken.

Weiters bedanke ich mich bei allen Personen, die mich unterstützt haben, die klinische Prüfung durchzuführen. Ein ganz besonderer Dank geht dabei an alle Teilnehmer, die sich die Zeit genommen haben, bei der klinischen Prüfung mitzumachen. Ohne sie konnte die Studie erst gar nicht stattfinden. Auch meiner Kollegin Frau Lydia Stadlober, mit der ich die klinische Prüfung gemeinsam durchgeführt habe, ein Dankeschön.

Allen jenen, die mir in der Diabetesambulanz mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind, sei herzlich gedankt, allen voran Frau Dr. Evelyn Fließner-Görzer und Frau DGKS Waltraud Haas.

Zuletzt möchte ich aber wohl den wichtigsten Menschen in meinem Leben danken.

Meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich in allen Höhen und Tiefen unterstützen, gilt mein größter Dank.

Auch meinen Geschwistern Domenika und Johannes und meinen Freunden, allen voran Gregor Weiß und Daniela Wiesinger verdanke ich sehr viel. Sie haben mich immer wieder motiviert und über so manche Durststrecken während meines Studiums gebracht! Danke!

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Diabetes mellitus Typ I handelt es sich um eine zum Teil erbliche, chronische Stoffwechselerkrankung. Die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ I in der Gesamtbevölkerung liegt bei 5-10 %. Die für den Typ I-Diabetes ursächliche Stoffwechselfunktionsstörung hat ihre Ursache in einem absoluten Insulinmangel. Die Therapie bei Diabetes mellitus Typ I erfolgt durch die lebenslange Substitution von Insulin.

Ziel: Zahlreiche Diättempfehlungen raten als Zwischenmahlzeit zum Genuss eines Apfels und nehmen dafür ca. 1 Broteinheit (= 12 g Kohlenhydrate) an. Unterschiedliche Apfelsorten weisen jedoch Unterschiede in ihrem Glucosegehalt auf.

In der folgenden Studie wurde der Einfluss von zwei steirischen Apfelsorten (Kronprinz Rudolf und Elstar) auf die postprandiale Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ I-Patienten hinsichtlich der postprandialen 2 h-Werte, der maximalen Glucosewerte und der AUC (area under the curve) verglichen.

Material und Methoden: In die klinische Prüfung wurden 6 Patienten (3 Frauen, 3 Männer) mit Diabetes mellitus Typ 1 im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen. An zwei Testtagen wurde jeweils im Anschluss an den Verzehr von 2 Äpfeln der jeweiligen Testsorte zu den Zeitpunkten 30 min, 60 min, 120 min, 180 min und 240 min eine Blutabnahme durchgeführt, um den Blutzuckerverlauf zu ermitteln.

Ergebnisse: Bei einem Vergleich der jeweils gemessenen postprandialen 2 h-Werte lässt sich erkennen, dass die Apfelsorte Kronprinz Rudolf (Mittelwert: 172 ± 58 mg/dl) zu höheren Glucosewerten führt als die Sorte Elstar (Mittelwert: 128 ± 64 mg/dl). Der Vergleich der maximalen Glucosewerte zeigt ebenso Unterschiede in ihren Mittelwerten (Kronprinz Rudolf – Mittelwert: 209 ± 43 mg/dl; Elstar – Mittelwert: 144 ± 57 mg/dl). Der Vergleich der AUC ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$). Ein nahezu signifikantes Ergebnis ($p < 0,07$) brachte der Vergleich der AUC_0 .

Schlussfolgerung: Die Verwendung zweier verschiedener Apfelsorten zeigte trotz vergleichbarem Kohlenhydrat-Gehalt von ca. 1 BE/100g interessante Unterschiede. Obwohl die Fallzahl gering ist, zeigt Kronprinz Rudolf deutlich höhere BZ-Anstiege als die Vergleichs-Apfelsorte Elstar.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, postprandiale Hyperglykämie, Kronprinz Rudolf, Elstar.

Abstract

Background: Diabetes mellitus type I is a hereditary chronic metabolic disease. The prevalence of diabetes mellitus type I among the total population is between 5 and 10 %. The cause for diabetes mellitus type I is an absolute lack of insulin. The therapy for diabetes mellitus type I is a lifelong substitution of insulin.

Aim: Many diets recommend an apple as a snack and give the equivalent of 1 bread exchange (1 BE = 12 g carbohydrates) for it. Different apple cultivars contain different amounts of carbohydrates.

In the following study two Styrian apple cultivars (Kronprinz Rudolf and Elstar) were compared to each other regarding the impact on the postprandial hyperglycemia. This was achieved by comparing the postprandial blood glucose concentration after 2 hours, the maximal blood glucose concentration and the AUC (area under the curve).

Subjects and methods: In the clinical trial 6 patients (3 women, 3 men) with diabetes mellitus type I between the age of 18 and 70 were examined. On two test days the blood glucose concentration was controlled after the intake of two apples of the tested cultivar at the times of 30 min, 60 min, 120 min, 180 min and 240 min.

Results: The comparison of the values of the blood glucose concentration after 2 hours showed that the cultivar Kronprinz Rudolf (mean: 172 ± 58 mg/dl) led to higher blood glucose concentrations than the cultivar Elstar (mean: 128 ± 64 mg/dl). Comparing the maximal values of blood glucose concentration there are also differences in the mean values (Kronprinz Rudolf mean: 209 ± 43 mg/dl and Elstar mean: 144 ± 57 mg/dl).

The comparison of the AUC-values led to statistically significant results ($p < 0,05$). Comparing the AUC₀-values the result is nearly significant ($p < 0,07$).

Conclusion: The use of two different apple cultivars showed interesting differences despite a comparable carbohydrate content of 1 BE/100 g in both cultivars. Although the number of examined participants was very small, the cultivar Kronprinz Rudolf showed a clearly recognizable higher rise of blood glucose concentration in the examined patients than the cultivar Elstar.

Keywords: diabetes mellitus, postprandial hyperglycemia, Kronprinz Rudolf, Elstar.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Formelverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Diabetes mellitus Typ I	1
1.2 Ursachen	3
1.3 Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ I	5
1.3.1 <i>Insulingewinnung und -herstellung</i>	6
1.3.2 <i>Insulinarten, Wirkungsunterschiede</i>	7
1.3.3 <i>Anwendung der Insulintherapie</i>	10
1.3.3.1 <i>Insulinspritze</i>	10
1.3.3.2 <i>Insulinpen</i>	11
1.3.3.3 <i>Insulinpumpe</i>	11
1.3.3.4 <i>Insulinapplikation: Lokalisation und Technik</i>	12
1.3.4 <i>Insulintherapie-Schemata</i>	13
1.3.4.1 <i>Konventionelle Insulintherapie</i>	13
1.3.4.2 <i>Intensivierte konventionelle Insulintherapie</i>	14
1.3.4.3 <i>Insulinpumpentherapie</i>	15
1.3.5 <i>Alternative Therapieversuche bei Diabetes mellitus Typ I</i>	16
1.3.5.1 <i>Pankreas-Inselzell-Transplantation</i>	16
1.3.5.2 <i>Insulin-Genherapie</i>	17
1.3.5.3 <i>β-Zell-Regeneration</i>	17
1.4 Diätetik bei Diabetes mellitus I	18
1.5 Der glykämische Index (glycemic index, GI)	20
1.6 Die glykämische Last (glycemic load, GL)	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Studienziel	25
2.2 Studienaufbau	25
2.3 StudienteilnehmerInnen, Kriterien	26
2.4 Studienablauf	27

2.5	Verwendete Apfelsorten.....	28
2.5.1	<i>Kronprinz Rudolf</i>	29
2.5.2	<i>Elstar</i>	29
2.5.3	<i>Analyse der verwendeten Äpfel</i>	30
2.6	Verwendetes Insulin: Insuman rapid®	30
2.7	Auswertung.....	31
3	Ergebnisse – Resultate.....	32
3.1	Patientenauswahl	32
3.2	Ergebnisse der Kombination Kronprinz Rudolf – Insuman rapid®	32
3.2.1	<i>Patient G.S.</i>	33
3.2.2	<i>Patient H.G.</i>	33
3.2.3	<i>Patient J.R.</i>	34
3.2.4	<i>Patient F.O.</i>	35
3.2.5	<i>Patient P.I.-ST.</i>	35
3.2.6	<i>Patient L.P.</i>	36
3.3	Ergebnisse der Kombination Elstar – Insuman rapid®	37
3.3.1	<i>Patient G.S.</i>	37
3.3.2	<i>Patient H.G.</i>	38
3.3.3	<i>Patient J.R.</i>	38
3.3.4	<i>Patient F.O.</i>	39
3.3.5	<i>Patient P.I.-St.</i>	40
3.3.6	<i>Patient L.P.</i>	40
3.4	Zusammenfassende Ergebnisse.....	41
3.4.1	<i>Vergleich der postprandialen 2h-Werte (Glu 2h) und der maximal erreichten Glucosewerte (Glu max)</i>	41
3.4.2	<i>Vergleich der area under the curve (AUC)und der area under the curve₀ (AUC₀)</i>	42
4	Diskussion	44
4.1	Studienergebnisse	44
4.2	Schlussfolgerungen.....	46
5	Literaturverzeichnis.....	47
	Anhang	56
	Lebenslauf	62

Glossar und Abkürzungen

a = Jahr

ADP = Adenosindiphosphat

ATP = Adenosintriphosphat

AUC = area under the curve

BE = Broteinheit, bread exchange

BMI = Body mass index

BZ = Blutzucker

bzw. = beziehungsweise

cm = Zentimeter

C-Peptid = connecting peptide

CRP = C-reaktives Protein

CSII = continuous subcutaneous insulin infusion

DM = Diabetes mellitus

g/kg = Gramm pro Kilogramm

g = Gramm

GADA = Glutamat-Decarboxylase

GI = Glykämischer Index

GIP = gastrisches inhibitorisches Peptid

GL = Glykämische Last

H⁺ = Hydrogenium-Ion

h = Stunde

HbA1c = Hämoglobin A1c

HLA = human leukocyte antigen

i.v. = intravenös

IA-2A = Tyrosinphosphatase IA 2

IAA = insulin autoantibody

ICA = islet cell antibody

ICT = intensive conventionell therapy

IE/ml = internationale Einheit pro Milliliter

IE = internationale Einheit

IU, U = international unit, unit

kcal = Kilokalorie

KE = Kohlenhydrateinheit

kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter

KH = Kohlenhydrat

LADA = latent autoimmune diabetes in adults

mg/dl x h = Milligramm pro Deziliter mal Stunde

mg/dl = Milligramm pro Deziliter

MHC = major histocompatibility complex

min = Minute

NADP⁺, NADPH= Nicotinamid-Adenin-Di-Nukleotidphosphat

NPH = Neutrales Protamin Hagedorn

PDX-1 = Pancreatic and duodenal homeobox 1

z.B. = zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schema einer Insulinpumpe	12
Abbildung 2	Richtige Faltenbildung vor der Insulinapplikation.....	13
Abbildung 3	Hohe und niedrige GI in der Blutzucker-Verlaufskurve.....	21
Abbildung 4	Patient G.S. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	33
Abbildung 5	Patient H.G. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	33
Abbildung 6	Patient J.R. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	34
Abbildung 7	Patient F.O. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	35
Abbildung 8	Patient P.I.-St. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	35
Abbildung 9	Patient L.P. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 1.....	36
Abbildung 10	Patient G.S. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	37
Abbildung 11	Patient H.G. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	38
Abbildung 12	Patient J.R. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	38
Abbildung 13	Patient F.O. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	39
Abbildung 14	Patient P.I.-St. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	40
Abbildung 15	Patient L.P. - Blutzuckerlaufskurve Testtag 2.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Blutzuckernormwerte bei Diabetes mellitus Typ 1	6
Tabelle 2	Kurzzusammenfassung der verwendeten Insulin- und Insulinanalog- Präparate	9
Tabelle 3	Relativverteilung der Nährsubstrate pro Tag	19
Tabelle 4	Einteilung der GI-Werte	21
Tabelle 5	Einteilung der GL-Werte	24
Tabelle 6	Datenübersicht der teilnehmenden Studienpatienten	32
Tabelle 7	Ergebnisse der Kombination Kronprinz Rudolf – Insuman rapid®	32
Tabelle 8	Patient G.S. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	33
Tabelle 9	Patient H.G. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	33
Tabelle 10	Patient J.R. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	34
Tabelle 11	Patient F.O. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	35
Tabelle 12	Patient P.I.-St. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	35
Tabelle 13	Patient L.P. – gemessene Glucosewerte Testtag 1	36
Tabelle 14	Ergebnisse der Kombination Elstar – Insuman rapid®	37
Tabelle 15	Patient G.S. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	37
Tabelle 16	Patient H.G. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	38
Tabelle 17	Patient J.R. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	38
Tabelle 18	Patient F.O. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	39
Tabelle 19	Patient P.I.-St. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	40
Tabelle 20	Patient L.P. – gemessene Glucosewerte Testtag 2	40
Tabelle 21	Statistische Auswertung: Vergleich von Glu 2h und Glu max beider Apfelsorten	41
Tabelle 22	Statistische Auswertung: Vergleich von AUC und AUC ₀ beider Apfelsorten	42

Formelverzeichnis

Formel 1	Berechnung des glykämischen Index (GI).....	22
Formel 2	Berechnung der glykämischen Last (GL)	23
Formel 3	Reaktionsgleichung der enzymatischen Glucosebestimmung	28

1 Einleitung

Im Folgenden werden die Grundlagen des Diabetes mellitus Typ I und seine unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten erläutert.

1.1 *Diabetes mellitus Typ I*

Diabetes mellitus setzt sich zusammen aus den Wortteilen „diabet-“ = lateinisch von „durchfließen, durchströmen“ und „mellitus“ = griechisch. „honigsüß“. Übersetzt bedeutet Diabetes mellitus „honigsüßer Durchfluss“ und bezieht sich auf das klinische Symptom der Glucosurie. Im Volksmund ist Diabetes mellitus als „Zuckerkrankheit“ bekannt.

Bei Diabetes mellitus Typ I handelt es sich um eine zum Teil erbliche, chronische Stoffwechselerkrankung. Es sind vor allem Menschen im jüngeren Lebensalter davon betroffen, deshalb wurde der Diabetes mellitus Typ I früher auch als „juvener Diabetes“ bezeichnet. Eine Manifestation von Diabetes mellitus Typ I findet meist vor Erreichen des 35. Lebensjahres statt. Der Häufigkeitsgipfel der Krankheitsmanifestation liegt zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr.

Eine spätere Manifestation ist jedoch auch möglich. Dabei spricht man vom so genannten LADA-Diabetes (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Fälschlicherweise werden solche Typ I-Diabetiker lange als „schlanke“ Typ II-Diabetes-Patienten fehldiagnostiziert und behandelt [1].

Diabetes mellitus Typ I kommt seltener vor als der Diabetes mellitus Typ II, der mit einer Insulinresistenz einhergeht. Die Inzidenz sowohl von Typ I als auch von Typ II Diabetes mellitus ist jedoch zunehmend.

In Österreich sind zirka fünf bis zehn Prozent aller Diabetes-Patienten, das sind ungefähr 50 000 Menschen, von Typ I-Diabetes betroffen [2].

Die für den Typ I-Diabetes ursächliche Stoffwechselfunktionsstörung, die mit einem absoluten Insulinmangel einhergeht, hat große Auswirkungen auf den gesamten Organismus.

Insulin, ein Peptidhormon bestehend aus 51 Aminosäuren, wird in den β -Zellen der Langerhansschen Inseln im Pankreas synthetisiert und gespeichert.

Die Bildung von Insulin erfolgt über die Vorstufen Präproinsulin und Proinsulin. Durch die Abspaltung des C-Peptids (connecting peptide) von Proinsulin wird Insulin biologisch wirksam [3, 4, 5].

Das aktive Insulin wird in den β -Granula gespeichert. Bei Insulinbedarf aufgrund einer erhöhten Glucosekonzentration, einer erhöhten Konzentration von verzweigtkettigen Aminosäuren, einer erhöhten Ausschüttung von gastrointestinalen Hormonen wie z.B. GIP (gastrisches inhibitorisches Peptid) oder unter dem Einfluss von bestimmten Medikamenten (z.B. Sulfonylharnstoffe) erfolgt eine Insulinsekretion über Exozytose [3].

Insulin nimmt im menschlichen Organismus den Stellenwert des wichtigsten anabolen Hormons ein.

Durch die Ausschüttung von Insulin kommt es zu einem gesteigerten Glucosetransport in die Skelettmuskelzellen und Adipozyten. Dadurch wird im Skelettmuskel, aber auch in der Leber die Synthese von Glykogen, einer wichtigen Energiereserve, aktiviert. Im Fettgewebe kommt es zur Aktivierung der Triglyceridsynthese.

Zusätzlich zum erhöhten Glucosetransport kommt es im Muskelgewebe auch zu einer Steigerung des Aminosäuretransportes in die Zellen und folglich zu einer Aktivierung der Proteinbiosynthese.

Der wichtigste Gegenspieler des Insulins ist das Hormon Glucagon, das in den α -Zellen des Pankreas gebildet wird. Glucagon sowie Adrenalin, Glucocorticoide und Somatotropin, um nur die wichtigsten zu nennen, besitzen eine katabole Stoffwechselwirkung und wirken allen Insulin-induzierten Effekten entgegen [3, 4, 5].

Beim Typ I-Diabetes kommt es zu einer irreversiblen Störung der Insulinproduktion. Durch eine Zerstörung der Insulin-produzierenden β -Zellen fällt die Insulinproduktion aus. Dadurch werden der Glucosetransport in die Skelettmuskelzellen und Adipozyten, sowie die Glucose-Verwertung (Glykogenbiosynthese) gehemmt. Die anfallende Glucose bleibt im Blut, was zu einer *Hyperglykämie* führt.

Den Körperzellen fehlt die Glucose, die ein wichtiger „Treibstoff“ für die Zellen ist. In der Leber wird daher eine Gluconeogenese aus Aminosäuren bewerkstelligt. Dieser Prozess verstärkt einerseits die Hyperglykämie, führt andererseits jedoch auch zur Bildung von *erhöhten Harnstoff-Konzentrationen*, welche für die Zellen toxisch sind.

Durch die fehlende Aufnahme von Glucose ins Fettgewebe bleibt eine Fettsäure- und Triglyceridsynthese aus. Eine Aufrechterhaltung der Adipozyten geschieht durch eine

gesteigerte Lipolyse mit gesteigerter Ketonkörperproduktion. Klinisch lässt sich dies durch eine *Ketonämie* und *Ketonurie* diagnostizieren.

Ein Fehlen von Insulin hat auch Auswirkungen auf die Proteinbiosynthese. Durch eine Hemmung der Proteinsynthese kommt es verstärkt zur Proteolyse, woraus sich eine *Aminoacidämie* entwickelt [3, 5].

Besteht eine Hyperglykämie, die bei Diabetes mellitus am häufigsten auftretende Störung, über einen langen Zeitraum, kommt es zu einer progredienten Schädigung von Gefäßen, peripheren Nerven und Organen, wobei hier vorrangig die Nieren (diabetische Nephropathie) und die Augen (diabetische Retinopathie) betroffen sind.

Um einer fortschreitenden Destruktion von essentiellen Körper- und Organfunktionen, sowie von wichtigen Regulationsmechanismen vorzubeugen, ist es von höchster Bedeutung, die gestörte Glucosestoffwechselregulation in der Balance zu halten und den Blutzucker gut einzustellen, um eine Normoglykämie zu erreichen. Bei Typ I-Diabetikern wird dies durch die Substitution von Insulin und eine Einhaltung von bestimmten Diätbestimmungen versucht.

1.2 Ursachen

Die Hauptursache des Diabetes mellitus Typ I, die Destruktion der Insulin-produzierenden β -Zellen, kann immunologisch oder idiopathisch bedingt sein. Eine eher seltener vorkommende Ursache für Diabetes mellitus Typ I ist eine Pankreatektomie.

Eine so genannte Autoimmuninsulinitis in den Langerhansschen Inseln im Pankreas wird möglicherweise durch Virusinfektionen ausgelöst. Durch einen solchen Infekt kann danach eine Autoimmunreaktion ausgelöst werden, die zu einer Zerstörung der β -Zellen führt [6].

Zu einer Ausprägung von klinischen Symptomen kommt es erst, wenn mehr als 80-95% der Insulin-produzierenden β -Zellen zerstört sind. In klinischen Studien wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Grad des β -Zellverlustes und dem Patientenalter bei der Manifestation des Diabetes festgestellt. Bei jüngeren Diabetes-Patienten besteht bei der Erstmanifestation von Diabetes mellitus meist ein höherer β -Zellverlust als bei älteren Diabetikern [7]. Dies lässt sich sicherlich darauf zurückführen, dass die einzelnen β -Zellen physiologisch nie ihre maximale Fähigkeit zur Insulinproduktion ausnützen. Bei einem stetigen Zelluntergang, ermöglicht diese Eigenschaft, dass die Kapazität der verbleibenden

Insulin-produzierenden Zellen gesteigert werden kann, um die Produktion der benötigten Insulinmenge aufrecht zu erhalten. Aus diesem Grund besteht für lange Zeit eine Kompensation der bereits bestehenden Schwierigkeiten bei β -Zelldestruktion. Erst wenn alle noch intakten β -Zellen in voller Auslastung Insulin produzieren, jedoch die produzierten Insulinmengen für eine adäquate Blutzuckerregulation nicht mehr ausreichend sind, treten erste Diabetes-Symptome in Form von Hyperglykämien auf. Durch diese Kompensation lässt sich leider nicht genau vorhersagen, wann es zu einer Manifestation eines Diabetes mellitus kommt [7].

Bei neu manifestierten Typ I-Diabetes-Patienten können zusätzlich zu klinischen Symptomen, wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Polyurie, Durst, Polydipsie und Gewichtsverlust noch weitere Befunde erhoben werden.

Typischerweise findet man bei einer Biopsie des Pankreas eine Infiltration von autoreaktiven T-Lymphozyten in den Langerhansschen Inseln.

Sehr häufig werden auch Inselzell-Autoantikörper (ICA = islet cell autoantibodies) im Serum der Patienten nachgewiesen. Diese Antikörper differenzieren sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Ziel-Antigene in drei Subgruppen, die Insulinautoantikörper (IAA), Antikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase der B-Zellen (GADA) und Antikörper gegen die Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-2A) [8].

Eine gewisse genetische Prädisposition spielt bei der Entstehung von Diabetes mellitus auch eine entscheidende Rolle, da bei ca. 20 % aller Typ I-Diabetes-Patienten eine positive Familienanamnese für Diabetes Typ I besteht [9].

Bei Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades von Typ I-Diabetes-Patienten konnte in einer Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ I, aber auch für Typ II nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis spricht für eine Assoziation von Typ I- und Typ II-Diabetes mellitus. Diese verstärkte Familiarität von Diabetes mellitus erklärt man sich einerseits durch genetische Komponenten, die innerhalb Familien vorliegen können, andererseits durch bestimmte umweltbedingte Einflüsse, die bei allen Mitgliedern einer Familie gleich oder ähnlich sind. Weiters wurde in der Studie herausgefunden, dass das relative Risiko für Typ I-Diabetes bei Nachkommen von an Typ I-Diabetes erkrankten Vätern höher ist als bei Nachkommen von Typ I-Diabetes erkrankten Müttern [10].

Bei Diabetes mellitus Typ I-Patienten konnten auch in über 90 % die HLA-Merkmale DR 3 und/oder DR 4 nachgewiesen werden [9].

Eine Insulinresistenz als Risikofaktor für die Entstehung von Typ I-Diabetes wurde von Fourlanos S et al. [11] entdeckt. Bei Verwandten von Typ I-Diabetes-Patienten, die

positive Insel-Antikörper aufwiesen und relativ rasch einen Typ I-Diabetes entwickelten, konnte nachgewiesen werden, dass sie Jahre vor ihrer Manifestation des Diabetes eine Glucosetoleranzstörung durch Insulinresistenz entwickelten. Durch Maßnahmen, diese Insulinresistenz zu behandeln, kann die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ I hinausgezögert werden [11].

Eine Entstehung des Diabetes mellitus Typ I aufgrund einer idiopathischen Ursache ist in Europa relativ selten [9].

1.3 Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ I

Eine Therapie bei Diabetes mellitus Typ I ist bis zum heutigen Tag nur symptomatisch, durch die lebenslange Substitution des fehlenden Insulins, möglich.

Die wichtigsten Therapieziele der Diabetes mellitus Typ I-Therapie sind einerseits akute metabolische Entgleisungen (Hypo- oder Hyperglykämien) zu verhindern und andererseits eine dauerhafte und wenn möglich lebensbegleitende Normoglykämie zu erreichen, um diabetische Folgeschäden so gering wie möglich zu halten. Zusätzlich ist auch die Schaffung einer guten Lebensqualität, durch Erhaltung der Leistungsfähigkeit und des Wohlbefindens der Patienten, ein sehr wichtiges Therapieziel im Bereich der Diabetes mellitus Typ I-Therapie, da die betroffenen Patienten ja meist noch relativ jung sind.

Zur Erreichung der Therapieziele in der Diabetes mellitus Typ I-Therapie muss eine kontinuierliche Kontrolle des Blutzuckers durchgeführt werden (Blutzuckertagesprofile). Als Langzeitkontroll-Parameter der Stoffwechsellage wird das HbA1c verwendet. Es sollte in regelmäßigen Abständen, ungefähr alle drei Monate, kontrolliert werden [1].

Von im Normbereich liegenden Blutzuckerwerten, wie in **Tabelle 1** angeführt, spricht man bei Werten zwischen 80 und 110 mg/dl im Nüchternzustand bzw. präprandial. Vor dem Schlafengehen sollten die Blutzucker-Werte zwischen 110 und 130 mg/dl liegen, um nächtliche Hypoglykämien zu verhindern. Postprandiale Glucosewerte, die 2 Stunden nach Einnahme einer Mahlzeit bestimmt werden, sollten unter 140 mg/dl liegen. Dieser Wert wird jedoch einerseits von Zusammensetzung und Umfang der eingenommenen Mahlzeit bestimmt und andererseits von der Einhaltung des Spritz-Ess-Abstandes und von der Resorptionsgeschwindigkeit des verabreichten Insulins beeinflusst. Das Therapieziel muss entsprechend Alter, Komplikationsstatus und Lebenssituation der Patienten individuell

angepasst werden. Dadurch ergeben sich im klinischen Alltag oftmals höhere festgelegte Ziel-Glucosewerte (< 180 mg/dl postprandial).

Bei der Bestimmung von HbA1c sollten die Werte unter 6,5 % liegen. Bei Kindern wird ein HbA1c von zumindest unter 7,6 % angestrebt, wobei dies in bestimmten Lebensphasen (Kleinkindesalter und Pubertät) nur schwer erreicht werden kann [12].

BZ-Messung	Normwerte
nüchtern, präprandial	80 – 110 mg/dl
vor dem Schlafengehen	110 – 130 mg/dl
postprandial (2 h-Wert)	< 140 mg/dl

Tabelle 1 Blutzuckernormwerte bei Diabetes mellitus Typ 1 [12]

In der Therapie von Diabetes mellitus Typ I sind neben der Insulintherapie auch die Einhaltung von Ernährungsregeln und die sportliche Aktivität wichtige Größen, um die Therapieziele erfolgreich erreichen zu können.

1.3.1 Insulingewinnung und -herstellung

Seit Beginn des letzten Jahrhunderts arbeitete man daran, eine adäquate Therapie für Diabetes mellitus Typ I zu finden. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose Diabetes mellitus Typ I ein Todesurteil, denn alle Patienten verstarben damals im Hyperglykämischen Koma (= Coma diabeticum).

Im Jahre 1921 gelang es dem kanadischen Orthopäden Frederick Grant Banting und seinem Mitarbeiter Charles Herbert Best, erstmals Insulin aus der Bauchspeicheldrüse zu isolieren und damit Diabetes mellitus-Patienten zu behandeln. Für diese heute noch für Millionen von Diabetes mellitus-Patienten weltweit lebenswichtige, medizinische Errungenschaft bekam Banting 1923 den Nobelpreis.

Bereits 30 Jahre zuvor stellten die deutschen Internisten Joseph von Merin und Oskar Minkowski Untersuchungen an, eine Diabetes-Therapie zu finden. Ihre Bemühungen führten jedoch zu keinen befriedigenden Ergebnissen [13].

Bis Mitte der 1980er Jahre wurde Insulin zur Therapie bei Typ I-Diabetes aus den Bauchspeicheldrüsen von Rindern und Schweinen gewonnen. Die Säugetier-Insuline zeigten in ihrer Wirkung keinen Unterschied zum Humaninsulin. Aus diesem Grund kam es nur in den seltensten Fällen zu immunologischen Abstoßungsreaktionen gegen das verwendete Säugetier-Insulin, das nur in hoch gereinigter Form angewendet wurde. Unterschiede zwischen Insulinen von Rindern und Schweinen und dem humanen Insulin bestehen lediglich in der Aminosäuresequenz.

In der heutigen Zeit wird großteils nur mehr Humaninsulin zur Diabetestherapie verwendet.

Fortschritte in der Gentechnik machten es möglich, aus Schweine-Insulin, das sich nur in einer Aminosäure vom menschlichen Insulin unterscheidet, humanes Insulin herzustellen.

Eine weitere Möglichkeit, Insulin herzustellen, ergibt sich durch die Verwendung von *Escherichia coli*. Diese Bakterien werden durch eine gentechnische Veränderung befähigt, die spezifischen Aminosäuresequenzen herzustellen, die jener des humanen Insulin-Aufbaus entsprechen. Damit kann eine große Menge von Insulin produziert werden.

Die gentechnische Insulinherstellung brachte einen gewaltigen Vorteil. Dadurch ist es nämlich möglich geworden, den großen Bedarf an Insulin weltweit zu decken. Bei einer weiterhin durchgeführten Insulingewinnung aus Schweinen und Rindern könnte dem notwendigen Bedarf nicht mehr nachgekommen werden [14-16].

1.3.2 Insulinarten, Wirkungsunterschiede

Die Gentechnik wird im Bereich des Insulins nicht nur zu dessen Herstellung eingesetzt, sondern gibt auch die Möglichkeit, die pharmakologischen Eigenschaften von Insulin zu verändern.

Ein primäres Ziel einer gentechnischen Modifizierung von Insulinen ist es, die Pharmakokinetik zu verändern.

Nach einer subkutanen Injektion von Insulin kommt es zu einer Resorption aus dem Fettgewebe und somit zum Eintritt in den Körperstoffwechsel.

Die Zeitspanne von der Resorption zur Wirkung kann durch die Modifizierung von Insulinen gesteuert werden. Eine Modifizierung von Insulinen findet einerseits durch Modifikation der Darreichungsform von Insulin statt, kann andererseits jedoch auch durch Veränderungen der Aminosäuresequenz möglich gemacht werden [14, 15]:

a) Modifikation der Darreichungsform von Insulin:

- Normalinsulin wird schnell aus dem Depot resorbiert. Bei einem maximalen Plasmaspiegel nach 100 min hat es eine Wirkdauer von ungefähr 5 Stunden. (=Kurz wirksames Insulin)

- Durch Eiweiß (Protamin, Globin) – oder Zinkzusätze, sowie durch eine Zubereitung grob-kristalliner Suspensionen kann die Resorption von Insulin aus dem Depot verzögert werden. Die dadurch erzeugten Insuline besitzen eine Wirkdauer von 12 bis länger als 24 Stunden. (=Intermediär und lang wirksame Insuline)

Am häufigsten wird Protamin, ein Fischeiweiß, als Zusatz verwendet, sodass man bei dieser Insulinart auch vom so genannten *NPH-Insulin* (Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin) spricht.

- Insulinkombinationen werden aus Normalinsulin und aus den lang wirksamen Insulinen gemischt. (=Kombinationsinsuline)

Je nach Normalinsulin-Anteil wird die Wirkdauer bestimmt.

- Als nicht-invasive Form der Insulintherapie kann Insulin auch inhalativ verabreicht werden. (=inhalatives Insulin)

Diese Anwendung kommt bei Patienten vor, die aufgrund von Komorbiditäten Probleme bei der subkutanen Insulinapplikation haben [12]. Die Wirkungsdauer des pulverisierten Insulins ist mit der des Normalinsulins gleichzusetzen.

Zu einer inhalativen Insulintherapie liegen noch keine Langzeitergebnisse vor. Die Effektivität dieser Therapieform ist jedoch im Vergleich zu einer subkutanen Insulinverabreichung geringer einzustufen, da eine glykämische Kontrolle schlechter möglich ist [17].

b) Veränderungen der Aminosäuresequenz (Insulinanaloga):

- Durch den Austausch von Aminosäuren wird es möglich, gentechnologisch Insuline herzustellen, die rasch aus dem Depot freigesetzt werden. Der maximale Plasmaspiegel wird nach ungefähr 40 Minuten erreicht und die Wirkdauer beträgt 3 Stunden. (= (ultra)-kurz wirksame Insulinanaloga: *Insulin lispro*, *Insulin aspart*, *Insulin glulisin*)

- Andere Insulinanaloga zeichnen sich durch eine stark verzögerte Resorption aus dem Depot aus. (=lang wirksame Insulinanaloga: *Insulin detemir*, *Insulin glargin*)

In **Tabelle 2** sind alle in der Diabetestherapie gebräuchlichen Insuline und Insulinanaloga nochmals zusammenfasst.

<u>Humaninsulin-Präparate:</u>						
KURZ	Normalinsulin; Spritz-Ess-Abstand von 15-30 Minuten					
INTERMEDIÄR	NPH-Insulin (Insulin-Protamin-Suspension)					
LANG	Insulin-Zink-Suspension					
<u>Insulinanaloga-Präparate:</u>						
KURZ	<table border="0"> <tr> <td>Insulin lispro</td> <td rowspan="3">}</td> <td rowspan="3">kein Spritz-Ess-Abstand nötig!</td> </tr> <tr> <td>Insulin aspart</td> </tr> <tr> <td>Insulin glulisin</td> </tr> </table>	Insulin lispro	}	kein Spritz-Ess-Abstand nötig!	Insulin aspart	Insulin glulisin
Insulin lispro	}	kein Spritz-Ess-Abstand nötig!				
Insulin aspart						
Insulin glulisin						
LANG	<table border="0"> <tr> <td>Insulin detemir</td> </tr> <tr> <td>Insulin glargin</td> </tr> </table>	Insulin detemir	Insulin glargin			
Insulin detemir						
Insulin glargin						

Tabelle 2 Kurzzusammenfassung der verwendeten Insulin- und Insulinanaloga-Präparate

Aus therapeutischen Zwecken wird Insulin in IE (= Internationale Einheiten) oder IU (= international units) bzw. U (= units) angegeben. Diese Einheit wurde nach der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulinpräparaten bei Kaninchen definiert.

Eine IE Insulin entspricht in hochreiner Form 41,67 µg Insulin [18].

Ein Milligramm Insulin enthält 25-30 IE. Die meisten erhältlichen Insulinlösungen und Insulinsuspensionen haben die einheitliche Konzentration von 100 IE/ml. Selten noch findet man die alte Konzentrationsangabe 40 IE/ml.

Die beste Löslichkeit besitzt Insulin bei einem pH-Wert von unter 4 und höher 7 [15].

Die Tagesdosis an Insulin beträgt für einen Menschen mit Normalgewicht ungefähr 40 IE. Dabei entfallen auf die Nahrungsaufnahme 20 IE und auf den basalen Stoffwechsel, bei dem etwa 1 IE/h verbraucht werden, ebenfalls 20 IE.

1 IE Insulin senkt den Blutzucker um 30 – 40 mg/dl [9, 12, 15].

1.3.3 Anwendung der Insulintherapie [1]

Die Insulintherapie bei Diabetikern wird meist von den Betroffenen selbständig durchgeführt. Die Verabreichung von Insulin erfolgt mittels Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen.

1.3.3.1 Insulinspritze

Bei den *Insulinspritzen* wird Insulin aus einer Durchstechflasche oder aus einer Pen-Kartusche aufgezogen. Die Spritzen sind besonders geeicht, um eine möglichst hohe Genauigkeit der Dosierung zu erreichen. An sich sind Insulinspritzen als Einmalartikel zu benützen. Im häuslichen Bereich können diese jedoch zwei- bis dreimal verwendet werden. Der Nachteil der mehrmaligen Anwendung ergibt sich jedoch daraus, dass die Nadeln der Spritzen relativ rasch stumpf werden, was bei der subkutanen Applikation eventuell zu leichten Schmerzen führen kann.

Ein Mischen von Insulinen ist nur mit Insulinspritzen möglich. Dabei muss jedoch darauf Acht gegeben werden, dass zum Beispiel bei Mischungen von Normalinsulin und NPH-Insulin immer zuerst das Normalinsulin in die Spritze aufgezogen wird, bevor man das NPH-Insulin dazumischt. Grund dafür ist, dass es über die Kanüle zu einem eventuellen Kontakt von dem bereits in der Spritze aufgezogenen Insulin mit jenem zweiten in der Durchstechflasche kommt. Somit würde eine Beimischung von NPH-Insulin in ein Normalinsulin-Fläschchen dessen Wirkdauer verzögern und somit für eine weitere Verwendung unbrauchbar machen. Eine kleine Menge von Normalinsulin in einer NPH-Insulin-Suspension macht jedoch durch seine kürzere Wirkdauer keine Wirkdauer-Änderungen des NPH-Insulins.

Da die Insulin-Anwendung mittels Insulinspritzen relativ aufwendig und unhandlich ist, wenden sie nur mehr wenige Patienten im Alltag an.

1.3.3.2 Insulinpen

Als am meisten verwendete Insulin-Injektionshilfe haben sich *Insulin-Pens* etabliert. Bei den Insulin-Pens, bei denen es sich um ein stiftähnliches mechanisches Gerät mit einer integrierten Insulinpatrone handelt, gibt es zahlreiche Modelle unterschiedlicher Handlichkeit. Man unterscheidet Fertig-Pens, die nach dem Aufbrauchen der Patrone entsorgt werden und wieder verwendbare Pens, bei denen Insulin-Patronen gewechselt werden können. In einem Insulin-Pen ist immer nur eine Art von Insulin enthalten (keine Kombination von Insulinen möglich!). Alle in Österreich verwendbaren Insulinarten sind in Insulin-Patronen erhältlich.

Durch genaues Einstellen der benötigten Insulin-Einheiten an einer Wählscheibe kann bei den Insulin-Pens eine genaue Insulin-Dosierung vorgenommen werden. Die Genauigkeit und Zuverlässigkeit von Insulin-Pens ist bei allen im Handel erhältlichen Modellen gegeben.

Insulin-Pens sind in der heutigen Zeit am häufigsten im Gebrauch und sehr beliebt bei Diabetes-Patienten, da die Handhabung unkompliziert und relativ unauffällig ist.

1.3.3.3 Insulinpumpe

Als neueste Therapieanwendung kommen *Insulinpumpen* zum Einsatz. Die ungefähr 100 g schweren Insulindosiergeräte werden extern meist am Gürtel mitgetragen. Eine Insulinpumpe besteht aus einem nachfüllbaren Insulinreservoir, einer elektrischen Pumpe, die durch eine Batterie betrieben wird, einer Elektronik, einer Tastatur, worüber die Dosierung erfolgt und einem Katheter, der subkutan implantiert wird (siehe **Abbildung 1**). Bei Insulinpumpen kommen speziell stabilisierte Normalinsuline zur Anwendung. Näheres siehe Kapitel 1.3.4.3.

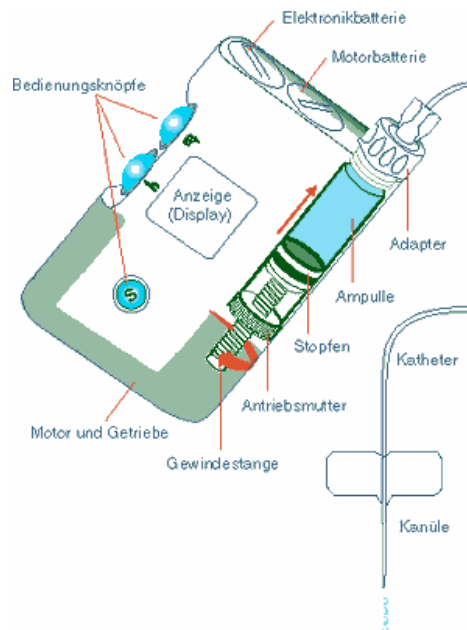


Abbildung 1 Schema einer Insulinpumpe [19]

1.3.3.4 Insulinapplikation: Lokalisation und Technik

Obwohl Insulin auch intramuskulär und eventuell intravenös (vor allem im Notfall!) verabreicht werden kann, hat sich eine subkutane Applikation als Standardmethode durchgesetzt. Als subkutane Applikationsorte kommen Abdominal-, Hüft-, Oberschenkel- und die Oberarmregion in Frage. Am besten bewährt hat sich jedoch die Insulinapplikation in der Abdominalregion. Dort wird Insulin am gleichmäßigsten und am schnellsten resorbiert. An den anderen Körperstellen kann eine körperliche Bewegung nach der Insulingabe die Insulinresorption verändern.

Um Hautirritationen durch die subkutane Insulingabe zu vermeiden, sollten Patienten einen so genannten Spritzenkalender führen. Dabei sollten die Applikationslokalisationen abgewechselt werden, sodass dieselbe Lokalisation nur einmal pro Woche verwendet wird. Beim Spritzen wird Haut zwischen zwei Finger genommen und ein wenig angehoben. In diese gebildete Hautfalte injiziert man dann das Insulin. Bei der Hautfalten-Bildung sollte darauf Acht gegeben werden, dass nur die obersten Hautanteile angehoben werden, um zu verhindern, dass man in die eventuell mit angehobener Muskulatur injiziert.

In einem Winkel von 45-90° wird dann eingestochen und das Insulin appliziert. Die Hautfalte sollte während des Spritzens weiter angehoben bleiben und erst bei Entfernung der Nadel losgelassen werden (siehe **Abbildung 2**).

Um völlig sicher zu gehen, dass das gesamte Insulin im Unterhautgewebe bleibt, sollte die Nadel ca. 10 Sekunden nach vollständiger Abgabe des Insulins noch in der Haut verweilen. Eine Hautdesinfektion vor Insulinapplikation ist nicht notwendig [1, 18].

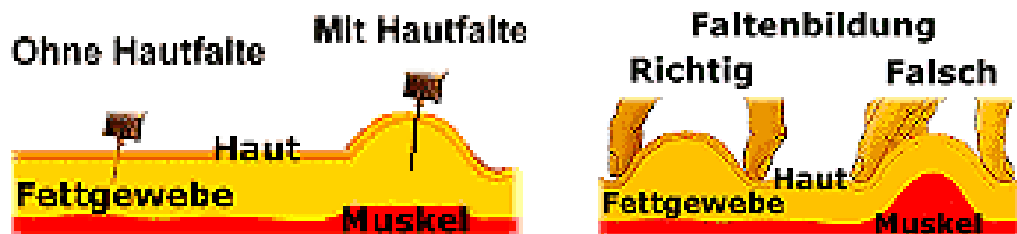


Abbildung 2 Richtige Faltenbildung vor der Insulinapplikation [19]

1.3.4 Insulintherapie-Schemata [1, 9, 12, 15]

Grundsätzlich werden die *konventionelle Insulintherapie* und die *intensivierte konventionelle Insulintherapie* unterschieden. Als neuestes Therapieschema kommt die *Insulinpumpentherapie*, mit der eine kontinuierliche Insulintherapie erfolgt, zum Einsatz. „Konventionell“ definiert die Insulinzufuhr durch subkutane Applikation.

1.3.4.1 Konventionelle Insulintherapie

Die konventionelle Insulintherapie wird heute in der Behandlung von Typ I-Diabetes-Patienten nur mehr in Ausnahmefällen angewendet. Ausnahmen bilden dabei Kleinkinder mit Diabetes und Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung.

Vor allem bei der Behandlung von Diabetes mellitus Typ II kommt die konventionelle Insulintherapie hauptsächlich zum Einsatz.

Bei der konventionellen Insulintherapie werden in der Regel Intermediärinsuline und/oder Kombinationsinsuline aus Normalinsulin und NPH-Insulinen verwendet.

Die benötigte Insulintagesdosis wird auf zwei Injektionszeiten aufgeteilt, wobei $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der Tagesdosis vor dem Frühstück und der Rest der Insulintagesdosis vor dem Abendessen verabreicht werden. Ein Spritz-Ess-Abstand von ungefähr 30 Minuten sollte dabei eingehalten werden.

Da die Insulindosen fix vorgegeben sind, müssen die Mahlzeiten der Patienten genauestens darauf abgestimmt werden. Dadurch ist die Einhaltung einer strengen Diät erforderlich. Es muss auch mit einberechnet werden, dass zwischen den Mahlzeiten der Insulinspiegel unphysiologisch hoch ansteigen kann oder durch körperliche Anstrengung der Insulinbedarf reduziert wird. In diesen Fällen sind manchmal Zwischenmahlzeiten notwendig.

Die konventionelle Insulintherapie ist ein relativ starres Therapiesystem, das einige Nachteile mit sich bringt. Einerseits leidet die Lebensqualität der Patienten maßgeblich darunter, andererseits gelingt die Stoffwechseleinstellung im Vergleich zur intensivierten konventionellen Insulintherapie um einiges schlechter, was häufiger zu Folgeschäden durch Diabetes mellitus führt.

1.3.4.2 Intensivierte konventionelle Insulintherapie

Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität bringt die intensivierte konventionelle Insulintherapie. Dadurch stellt diese in der heutigen Zeit die Standardtherapie bei Typ I-Diabetes mellitus und auch bei Schwangerschaftsdiabetes dar.

Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie, kurz ICT, kommt es zur Anwendung des so genannten Basis-Bolus-Schemas.

Dabei kommt es zu einer Nachahmung der physiologischen Aufgliederung des Insulinspiegels beim Gesunden in eine Basalrate und zusätzliche prandiale Insulinspitzen.

Der basale Insulinbedarf, der zwischen 40-50 % der Insulintagesdosis ausmacht, wird bei der ICT entweder durch die zwei- bis dreimalige subkutane Applikation von Intermediärinsulinen oder durch eine ein- bis zweimalige Gabe von Langzeit-Insulinen gedeckt.

Die Injektionszeit des Basalinsulins wird an den Tagesablauf des Patienten angepasst, erfolgt aber meistens abends in der Zeit zwischen 22 und 23 Uhr.

Zusätzlich zu den Mahlzeiten werden kurzwirksame Insulinarten, wie Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloga gespritzt, die 50-60 % der Tagesdosis ausmachen. Die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes ist dabei nicht zwingend notwendig, aber angeraten, da dadurch die Insulinwirkung optimiert wird.

Voraussetzung für die Durchführung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie ist die kontinuierliche Blutzuckerkontrolle durch selbständig durchgeführte Messungen.

Nur dadurch ist es möglich, die Insulindosen der zusätzlichen Bolusgaben genauestens an die Mahlzeiten und die geplante körperliche Aktivität anzupassen.

Für eine optimale Durchführung einer ICT müssen die Patienten kooperativ und dazu fähig sein, therapeutisch zu entscheiden. Dazu bedarf es einer intensiven Schulung und Betreuung der Patienten durch diabeteserfahrene Ärzte.

Eine ICT hat große Vorteile für die Patienten, da diese individuell ihren Tagesablauf und die zeitliche Gestaltung der Nahrungsaufnahme bestimmen können. Dies erhält den Patienten eine wertvolle Lebensqualität. Durch die ICT gelingt meist eine optimale Stoffwechselführung, die auf lange Sicht das Auftreten von diabetischen Spätfolgen beträchtlich vermindert [20-27].

Ein Nachteil der ICT ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu anderen Therapieschemata.

1.3.4.3 Insulinpumpentherapie

Als Weiterentwicklung der intensivierten konventionellen Insulintherapie wurde die Insulinpumpentherapie eingeführt.

Dabei kommt es mittels einer tragbaren externen Insulinpumpe zu einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion) über einen Katheter. Somit ist es möglich, den basalen Insulinbedarf gleichmäßig zu decken.

Zu den Mahlzeiten kann der Patient die benötigten Insulineinheiten, die sich je nach gemessenem Blutzuckerspiegel und Art der Mahlzeit errechnen, mittels Knopfdruck als Bolus über die Insulinpumpe zuführen. Sowohl Basal- als auch Bolusrate sind bei Insulinpumpen programmierbar. Bei modernen Geräten kann die Basalinsulinabgabe für jede Stunde getrennt programmiert werden.

Dies ermöglicht eine flexible individuelle Insulinabstimmung für jeden einzelnen Patienten.

Durch die Insulinpumpentherapie kommt es in Bezug auf die Insulin-Regulation zu einer großen Annäherung an die physiologischen Verhältnisse bei Nicht-Diabetikern. Diese Tatsache führt dazu, dass die Stoffwechsellage noch etwas besser eingestellt ist als bei der Anwendung einer intensivierten konventionellen Therapie. Somit ist auch das Risiko für diabetische Spätfolgen noch weiter reduziert. Außerdem ist der Insulinbedarf unter einer Insulinpumpentherapie meist niedriger als bei anderen Insulintherapie-Schemata [9, 15].

Bis jetzt gibt es nur Insulinpumpen ohne automatischen Glucosesensor („open-loop system“). Der Blutzuckerspiegel wird wie bei allen Insulintherapieformen auch vom Patienten manuell mittels eines Blutzuckermessgerätes gemessen. Nachteil dieser punktuellen Messungen, die mehrfach am Tag durchgeführt werden, ist sicher, dass nur geringe Aussagen über den tatsächlichen Glucoseverlauf gemacht werden können. Zusätzlich kommt es bei der derzeitigen Blutzucker-Messmethode zum mehrfach täglichen für manche Patienten belastenden Stechen in die Fingerbeere.

Mit der „Ulmer Zuckeruhr“ [28], einem tragbaren Glucosemesssystem, das von Prof. Ernst Friedrich Pfeiffer an der Universität Ulm, Deutschland, entwickelt wurde, ist es möglich, eine kontinuierliche Blutzuckermessung vornehmen zu können. Dieser Glucosesensor-Prototyp unterliegt jedoch noch vielen Weiterentwicklungen und Verbesserungen, sodass noch keine Systeme dieser Art im Handel vertrieben werden.

Nach dem Vorbild der „Ulmer Zuckeruhr“ gibt es zahlreiche Versuche, Insulinpumpen mit integrierten kontinuierlich arbeitenden Glucosesensoren zu entwickeln, über die die Insulinzufuhr feedback-reguliert werden kann („closed-loop system“) [29-39]. Durch diese medizintechnischen Entwicklungen ist der Grundstein für einen künstlichen endokrinen Pankreas gelegt.

1.3.5 Alternative Therapieversuche bei Diabetes mellitus Typ I

Das Ziel, Diabetes mellitus zu heilen, wird in der Forschung schon lange Zeit verfolgt. Prinzipiell werden 2 Möglichkeiten zur Heilung untersucht:

Einerseits versucht man, den Verlust der β -Zellen durch Inseltransplantationen oder gentechnisch hergestellte Insulin-produzierende Zellen zu ersetzen, andererseits werden Möglichkeiten erforscht, die fortschreitende β -Zelldestruktion zu stoppen, um so einem totalen β -Zellverlust vorzubeugen [40].

1.3.5.1 Pankreas-Inselzell-Transplantation

Gute Fortschritte konnten bereits im Bereich der Inselzell-Isolations-Technologie erzielt werden.

Bis jetzt wird bei Diabetikern, die unter einer chronischen Niereninsuffizienz leiden und einer Nierentransplantation zugeführt werden, eine kombinierte Nieren-Pankreas-

Transplantation durchgeführt. Dabei wird zusätzlich zu einer Niere der gesamte Pankreas transplantiert. Es ist jedoch leider nicht immer der Fall, dass der Diabetes mellitus nach der Pankreastransplantation geheilt ist, da es oft erneut zu einer gestörten Glucosetoleranz kommt [41].

Bei der Pankreas-Inselzell-Transplantation kommt es zu einer allogenen Transplantation von pankreatischen Inselzellen, das bedeutet, nur von endokrinen Zellen der Bauchspeicheldrüse aus Leichenspendern. Dabei werden β -Zellen aus Leichenspendern isoliert, aufbereitet und in die Portalvene der Diabetes-Patienten injiziert.

Ein großes Problem im Bereich der Inselzell-Isolations-Technologie ist jedoch, genügend Spender zu erhalten, um ausreichend funktionierende β -Zellen gewinnen zu können. Bis jetzt sind bis zu 4 Leichenspender pro durchgeführte allogene Inselzell-Transplantation notwendig [42]. Eine weitere Problematik bei dieser Methode stellt die Abstoßung der transplantierten Zellen, die bei den meisten Patienten spätestens nach fünf Jahren einsetzt, dar. Aus diesem Grund wird daran gearbeitet, die β -Zellen mittels Umkapselung soweit zu stabilisieren, um die vor einem autoimmunologischen Angriff zu schützen [43, 44].

1.3.5.2 Insulin-Gentherapie

In der Forschung im Bereich der Insulin-Gentherapie wird versucht, „Nicht- β -Zellen“, zum Beispiel Hepatozyten, intestinale K-Zellen oder nicht-endodermale Zellen, durch Manipulation der genetischen Grundlagen und spezifische Stimulation durch Wachstumsfaktoren z.B. PDX-1, NeuroD/BETA2 und Neurogenin 3, zu Insulinproduzierenden Zellen zu verändern. Auch aus Stammzellen, die aus dem Knochenmark, aus dem Nabelschnurblut oder dem peripheren Blut gewonnen werden, könnte eine Entwicklung zu β -Zellen möglich werden.

Der große Vorteil von einer Insulin-Gentherapie liegt darin, dass es zu keiner oder nur zu einer geringen Abstoßung durch das Immunsystems kommen würde [40, 45-49].

1.3.5.3 β -Zell-Regeneration

Das größte Problem in der Therapie bei Diabetes mellitus ist die Autoimmunität gegen die β -Zellen. Egal, ob in der Entstehung des Diabetes oder nach einer β -Zell-Transplantation, das Immunsystem richtet sich nach einem gewissen Zeitraum gegen die β -Zellen.

Neuesten Forschungsergebnissen zufolge gibt es Möglichkeiten, die Abstoßungsreaktion in Zukunft zu verhindern.

Durch eine Downregulation des Haupt-Histokompatibilitätskomplex (MHC)-Antigens an der Zelloberfläche der β -Zellen könnte es gelingen, in Zukunft eine Autoimmunreaktion zu verhindern [40].

Diese Methode wäre bei Embryonal-Stammzellen leichter durchzuführen als bei reifen Stammzellen, da bei jenen die Antigen-Expression geringer ist [50, 51].

Neben einer Manipulation von Antigenen wurden bereits Untersuchungen angestellt, Antikörper gegen die reaktiven T-Zellen zu entwickeln. Das Medikament „Thioredoxin-4“, das Anti-CD3-Antikörper enthält, zeigte in ersten Tests wesentliche Erfolge. Die β -Zell-Zerstörung ist vermindert und der Insulinbedarf ist reduziert, sodass die externe Insulin-Zufuhr vermindert ist [52, 53].

Für alle oben genannten alternativen Therapiemöglichkeiten sind noch zahlreiche Untersuchungen anzustellen, um diese jemals in die Routine-Therapie für Diabetes mellitus Typ I aufnehmen zu können.

1.4 Diätetik bei Diabetes mellitus I [1, 9, 54, 55]

Die Ernährung nimmt in der Therapie eines Diabetes mellitus Typ I-Patienten einen sehr hohen Stellenwert ein, da durch sie die Insulintherapie unterstützt und verbessert wird. Umgekehrt macht eine Insulintherapie, vor allem die Anwendung des konventionellen Insulintherapie-Schemas, eine Ernährungstherapie zwingend.

Da Essen eine wichtige soziale Funktion im Leben eines Menschen hat, sollte auch bei Diabetes-Patienten auf diesen bedeutsamen Faktor nicht ganz vergessen werden. Eine Ernährungstherapie beim Diabetiker ist nur sehr selten von Verboten und Einschränkungen vom Konsum bestimmter Lebensmitteln geprägt. Die Hauptaufgabe besteht darin, eine Umverteilung der energiereichen Hauptnahrungsstoffe, wie Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße vorzunehmen. Ein Diabetiker sollte möglichst genau wissen, welche Nahrungsmittel in welcher Menge und Zubereitung er zu sich nehmen darf.

Das Therapieziel einer flexiblen und individuell angepassten Ernährungstherapie bei Diabetikern ist es, möglichst stabile normoglykämische Stoffwechsellagen zu erreichen,

die einerseits eine gute Lebensqualität zulassen, andererseits die diabetischen Folgeschäden reduzieren sollten und damit die Lebenserwartung der Patienten erhöhen.

Weitere Aufgaben, die speziell der Ernährung von Diabetikern zukommen, sind die Sicherstellung einer bedarfsgerechten, qualitativ vollwertigen Nahrung, die Bereitstellung von adäquaten Energiemengen bei Gewichtskonstanz und eventueller Gewichtsreduktion, sowie eine Reduzierung des postprädialen Blutzuckeranstiegs und eine „Glättung“ des Blutzuckerprofils, was besonders durch Ballaststoffe erreicht werden kann.

Die Voraussetzung, durch eine effiziente Ernährungstherapie gute Ergebnisse in der Stoffwechselführung zu erzielen, ist eine konsequente Schulung und Ernährungsberatung von Diabetes-Patienten.

In früheren Diabetes-Diäten legte man immer sehr großen Wert darauf, die Ernährung kohlenhydratarm, jedoch fett- und eiweißreich zu gestalten. Nachdem jedoch die Folgen der Atherosklerose bei bis zu 50 % der Typ I-Diabetiker zum Tod führten, gab es wesentliche Veränderungen in den Ernährungsempfehlungen, um den Gefäßveränderungen vorzubeugen.

Grundsätzlich sollte eine Ernährungstherapie bei Diabetes abwechslungsreich, vollwertig und appetitlich sein. In Bezug auf die Hauptnahrungsstoffe sollte eine Diabetes-Kost viele vor allem glucosefreie Kohlenhydrate, viele Ballaststoffe, wenig Fett und relativ wenig Eiweiß enthalten. Der tägliche Energiebedarf eines Menschen, der in Kilokalorien (kcal) angegeben wird, wird bei leichter körperlicher Arbeit mit dem Normalgewicht mal dem Faktor 32 berechnet. Bei mittelschwerer Arbeit wird das Normalgewicht mit dem Faktor 40 multipliziert, bei schwerer Arbeit mit dem Faktor 48, um zu den Tages-Gesamtkilokalorien zu kommen.

Zur Normalgewichts-Bestimmung wird die Broca-Formel *Körperlänge (in cm) minus 100* (bei Frauen minus 10 %) verwendet. Die tägliche Verteilung der unterschiedlichen Nährstoffe ist in **Tabelle 3** aufgelistet.

Nährstoff	Anteil
Kohlenhydrate	50 kcal%
Fette	25 – 35 kcal%
Eiweiße	12 – 15 kcal%

Tabelle 3 Relativverteilung der Nährsubstrate pro Tag [1]

Diese Empfehlungen für eine ausgewogene Ernährung zeigen keine großen Unterschiede zu den Ratschlägen einer gesunden Ernährung für die Gesamtbevölkerung, da auch hier eine Atherosklerose-Prophylaxe forciert wird.

Um den Anteil der Kohlenhydrate in den Nahrungsmitteln berechnen zu können, wurde die so genannte Broteinheit (BE), manchmal auch als Kohlenhydrateinheit (KE) angegeben, eingeführt. 1 BE entspricht in etwa 12 g Kohlenhydraten. Diese definierte Größe ist gesetzlich in der Diätverordnung verankert.

Mit Hilfe von BE-Austausch-Tabellen sollte es Diabetes-Patienten erleichtert werden, den Kohlenhydratgehalt ihrer Mahlzeiten zu berechnen. Zu Beginn einer diabetischen Ernährungstherapie sollten die einzelnen Nahrungsmittel möglichst genau mittels einer Küchenwaage abgewogen werden. Im Laufe der Zeit entwickeln Diabetes-Patienten ein Gefühl dafür, welche Menge bestimmter Nahrungsmittel ungefähr wie vielen Broteinheiten entspricht, sodass der Kohlenhydratanteil geschätzt werden kann.

Von Zeit zu Zeit sollte man sich jedoch die Mühe machen, die Nahrungsmittel nachzuwiegen, um ein eventuelles „Verschätzen“ zu vermeiden.

Der große Nachteil der BE-Einteilung liegt darin, dass der BE-Gehalt einer Mahlzeit nichts darüber aussagt, welche Auswirkung sie auf den postprandialen Glucosespiegel hat. Das bedeutet, dass die Eignung eines Nahrungsmittels für einen Diabetiker nicht aus der BE ablesbar ist. Als Grundregel lässt sich sagen, dass eine BE den Blutzuckerspiegel um 30 – 40 mg/dl erhöht. Da eine IE Insulin den Glucosespiegel um 30 – 40 mg/dl senkt (siehe oben, Kapitel 1.3.2), lässt sich sagen, dass eine IE Insulin im Durchschnitt eine BE neutralisiert.

1.5 Der glykämische Index (glycemic index, GI) [55-66]

Der glykämische Index, der so genannte GI, ist eine Größe, die die unterschiedlichen Lebensmittel nach ihrem Einfluss auf den postprandialen Blutzuckerspiegel einteilt. Die Reihung der Kohlenhydrate erfolgt in einer Tabelle von 1 bis 100, wobei GI-Werte von 0 bis 55 einen niedrigen, Werte von 56 bis 69 einen mittleren und Werte ab 70 einen hohen glykämischen Index angeben (siehe **Tabelle 4**).

GI-Klassifikation	Werte
Hoher GI	> 70
Mittlerer GI	56-69
Niedriger GI	0-55

Tabelle 4 Einteilung der GI-Werte [56]

Ein hoher GI bedeutet, dass gewisse Kohlenhydrate schnell verdaut und resorbiert werden und zu einem großen Peak in der Blutzucker-Verlaufs-Kurve führen.

Ein niedriger GI spricht für eine langsamere Resorption der verzehrten Kohlenhydrate, die zu einer flacheren Blutzucker-Verlaufs-Kurve führt. Nahrungsmittel mit einem niedrigen GI bringen gesundheitliche Vorteile (siehe **Abbildung 3**).

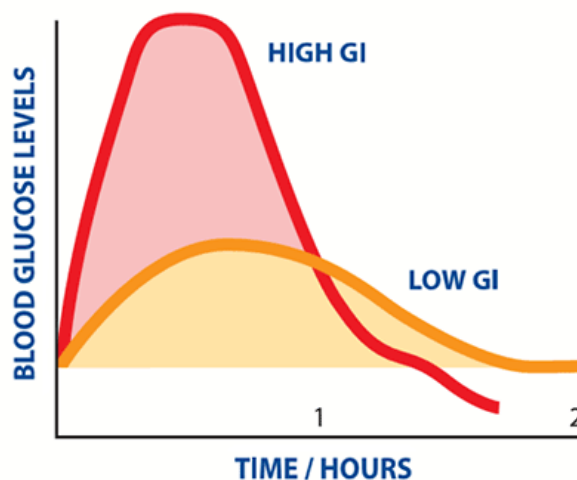


Abbildung 3 Hohe und niedrige GI in der Blutzucker-Verlaufskurve [56]

Zur Bestimmung des glykämischen Index eines Lebensmittels wird einigen Versuchspersonen eine Portion des Test-Lebensmittels zum Verzehr gegeben, die eine definierte Menge (meistens 50 g) an Kohlenhydraten enthält. Nach dem Verzehr wird in regelmäßigen Abständen über 2 Stunden der Blutzuckerspiegel gemessen. Vor dem Verzehr wird ein Blutzucker-Ausgangswert gemacht.

Aus den gemessenen Werten ergibt sich eine Blutzucker-Verlaufskurve, woraus die area under the curve (AUC) berechnet wird. Die AUC gibt den totalen Anstieg des Blutzuckerspiegels nach dem Lebensmittelverzehr an.

Dieselbe Prozedur erfolgt mittels einer Referenz-Mahlzeit, die die gleiche Menge an Kohlenhydraten enthalten muss. Als Referenz-Lebensmittel wird meist Traubenzucker verwendet.

Der GI eines Lebensmittels resultiert aus der Division der AUC_{Test} durch die AUC_{Referenz} multipliziert mit dem Faktor 100 (siehe **Formel 1**). Der glykämische Index ist dimensionslos.

Ein GI von z.B. 40 bedeutet, dass das getestete Lebensmittel den Blutzuckerspiegel im Vergleich zum Referenzwert von Traubenzucker (= 100 %) um 40 % anhebt.

$$\text{GI} = \frac{AUC_{\text{Test}}}{AUC_{\text{Referenz}}} \times 100$$

Formel 1 Berechnung des glykämischen Index (GI) [57]

Lebensmittel mit einem niedrigen glykämischen Index sollten in der täglichen Ernährung bevorzugt werden, da durch sie der Blutzuckerspiegel besser kontrolliert werden kann als bei Nahrungsmittel mit hohem GI. Weiters kann das Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen verringert werden [60-64].

Das Prinzip des glykämischen Index wurde in den 1980er Jahren von Professor Jeannie Brand-Miller und ihrem Team an der Universität Sydney gemeinsam mit den Organisationen *Diabetes Australia* und der *Juvenile Diabetes Research Foundation* entwickelt und eingeführt. An der Universität Sydney wurden große Datenbanken erstellt, die den berechneten glykämischen Index von zahlreichen Lebensmitteln und Mahlzeiten enthalten.

J. Brand-Miller und ihre Mitarbeiter sind die Vorreiter, um die Allgemeinbevölkerung, vorerst vor allem in Australien, auf die Wichtigkeit des Glucosegehalts in Nahrungsmittel aufmerksam zu machen. Ein weiteres verfolgtes Ziel ist es, die Bevölkerung mit der Handhabung des glykämischen Index im alltäglichen Leben vertraut zu machen.

Der GI kann von einigen Faktoren beeinflusst werden. Die Art der Zubereitung von Mahlzeiten, sowie der gleichzeitige Verzehr von mehreren unterschiedlichen Nahrungsmitteln können die berechneten GI-Werte für die einzelnen Lebensmittel verzerren, sodass man sehr leicht den Überblick verlieren kann.

Der Nachteil des GI besteht darin, dass sich die Werte auf eine vorgegebene Menge von Kohlenhydraten und nicht auf die Menge einer Mahlzeit beziehen. Bei einzelnen Lebensmitteln wäre eine große Menge zum Verzehr notwendig, um auf die vorgegebene Menge an Kohlenhydraten zu kommen. Beispielsweise wäre bei einem gleichen glykämischen Index von Karotten und Baguette bei Karotten 700 g notwendig, um auf die 50 g Kohlenhydrate zu kommen. Bei einem Baguette reichen 104 g aus, um 50 g Kohlenhydrate zu sich zu nehmen.

Die praktische Anwendbarkeit des glykämischen Index im Alltag ist nicht sehr befriedigend, da dessen Berechnung relativ umständlich und aufwendig ist.

1.6 Die glykämische Last (glycemic load, GL) [56, 57, 60, 65]

Die „glykämische Last“ wurde aus dem glykämischen Index weiterentwickelt. Der Vorteil der GL liegt darin, dass in der Berechnung die Verzehrgewohnheiten berücksichtigt werden, das bedeutet, dass sich die GL auf die Gesamtmahlzeiten bezieht.

Zur Berechnung der „glykämischen Last“ siehe **Formel 2**.

$$GL = \frac{\text{Kohlenhydrate pro Mahlzeit} \times \text{GI}}{100}$$

Formel 2 Berechnung der glykämischen Last (GL) [57]

Auch die Werte der glykämischen Last werden in drei Klassen, wie in **Tabelle 5** dargestellt, eingeteilt.

GL-Klassifikation	Werte
Hohe GL	> 20
Mittlere GL	11-19
Niedrige GL	0-10

Tabelle 5 Einteilung der GL-Werte [56]

Die glykämische Last ist ein Maß für die so genannte „Glucoseäquivalenz“.

Ein Lebensmittel mit einer GL von z.B. 15 bewirkt den gleichen Anstieg wie 15 g reiner Glucose.

2 Material und Methoden

2.1 Studienziel

Die Gesellschaft entdeckt wieder die Vorzüge einer gesunden und ausgewogenen Ernährung [67]. Es wird mehr Obst und Gemüse konsumiert und zugleich die Sortenvielfalt der Natur wieder entdeckt. Menschen essen gerne Produkte mit viel Geschmack und bevorzugen Obst, das in ihrem Gebiet heimisch ist, gegenüber den industriell erzeugten Sorten im Supermarkt.

In der durchgeführten Studie wurde der Kohlenhydratgehalt von zwei Apfelsorten, einer industriell genutzten Apfelsorte und einer steirischen Streuobstsorte, untersucht. Der Kohlenhydratgehalt von Lebensmitteln muss von Diabetikern abgeschätzt werden können. Insbesondere Typ I Diabetiker bemessen ihren Insulinbedarf an der angenommenen Kohlenhydratmenge einer Mahlzeit. Zahlreiche Diättempfehlungen raten zum Genuss eines „sauren“ Apfels als Zwischenmahlzeit und nehmen für einen mittelgroßen Apfel an, dass er ca. 1 Broteinheit (= 12 g Kohlenhydrate) enthält.

In einer Voruntersuchung [68] wurde festgestellt, dass verschieden süß schmeckende Äpfel (süß, sauer, harmonisch) eine Variabilität im Kohlenhydratgehalt aufweisen und keineswegs immer ca. 1 BE enthalten. Lediglich die „industriellen“ Apfelsorten kommen der Angabe nahe. Streuobstsorten wiesen einen Kohlenhydratgehalt von 0.5 bis ca. 3 BE auf.

In der folgenden Studie wurde die Bedeutung dieser Tatsache hinsichtlich der postprandialen Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ I-Patienten untersucht.

Verglichen wurden dabei der Blutzuckeranstieg nach zwei Stunden (im Vergleich zum Zeitpunkt 0), der maximale Blutzuckerwert sowie die „area under the curve“ (AUC) der gemessenen Blutzuckerwerte.

2.2 Studienaufbau

Die klinische Studie wurde in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz am LKH Univ. Klinikum Graz durchgeführt.

Für die Prüfung waren 12 teilnehmende Probanden vorgesehen. Tatsächlich nahmen aus organisatorischen Gründen jedoch nur 6 Personen an der klinischen Prüfung teil.

Alle Patienten wurden im Voraus mündlich und schriftlich genauestens über den Ablauf der klinischen Studie aufgeklärt und informiert. Vor Beginn der Studie unterzeichneten alle Teilnehmenden eine Einverständniserklärung.

Alle Prüfungsteilnehmer hatten jederzeit das Recht, ihr Einverständnis an der Teilnahme zurück zu ziehen und aus der klinischen Prüfung auszusteigen.

In diesem Forschungsprojekt kam es zur klinischen Prüfung eines bereits registrierten Arzneimittels (Insuman rapid[®]), um im Bereich der Diätetik zu neuen Erkenntnissen zu gelangen. Die klinische Prüfung wurde als offene Studie geführt.

Das Studienprotokoll der klinischen Prüfung wurde zur Prüfung bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingereicht und von dieser mit einem positiven Votum zugelassen.

2.3 StudienteilnehmerInnen, Kriterien

In die klinische Prüfung wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen, die einen diagnostizierten Typ I-Diabetes haben.

Es wurden auch gebärfähige Frauen eingeschlossen, bei denen vor Beginn der klinischen Prüfung ein routinemäßiger Schwangerschaftstest aus einer abgegebenen Harnprobe durchgeführt wurde.

Weitere relevante *Einschlusskriterien* waren eine stabile Blutzuckerstoffwechsellage und eine Euthyreose.

Als *Ausschlusskriterien* wurden eine instabile Blutzuckerstoffwechsellage, Non-Compliance, Gravidität, akute Infektionen, relevante Begleiterkrankungen und die Einnahme von Medikamenten, die den Blutzuckerstoffwechsel beeinflussen, festgelegt.

Die Patienten wurden im Voraus hinsichtlich der einzelnen Kriterien genau befragt.

2.4 Studienablauf

Zur Durchführung der notwendigen Untersuchungen kamen alle Studienteilnehmer nüchtern für die Dauer von 2 Vormittagen in die Diabetes- und Stoffwechselambulanz des LKH Graz.

Am Tag 1 der klinischen Prüfung wurden bei allen Probanden zusätzlich zu den prüfungsrelevanten Untersuchungen eine Standard-Blutabnahme (Kleines Blutbild, Differential-Blutbild, Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte, Herzfermente, Glucose, HbA1c, CRP, Blutfette und Serumproteine) und eine Harnkontrolle (Teststreifen, Sediment, Kreatinin, Albumin) durchgeführt.

Diese dienten den Patienten einerseits zur Kontrolluntersuchung und andererseits der Studie zur Bestimmung von relevanten Parametern (aktueller HbA1c, Blutfette, Nierenwerte).

Die Patienten applizierten sich im Anschluss 2 IE Insuman rapid[®] mittels Insulin-Pen subcutan in die Bauchwand. Nach einem Spritz-Ess-Abstand von 15 Minuten erhielten die Patienten an Tag 1 zwei mittelgroße Äpfel der Sorte „Kronprinz Rudolf“ und an Tag 2 zwei Äpfel der Sorte „Elstar“.

Im Anschluss an den Verzehr wurden in den Zeitabständen 30 min, 60 min, 120 min, 180 min und 240 min jeweils eine Blutabnahme durchgeführt, um den jeweiligen Glucosewert zu bestimmen.

Zur geringeren Belastung der Probanden bekamen alle Studienteilnehmer eine Verweilkanüle, aus der in den jeweiligen Abständen die Blutabnahmen vorgenommen wurden. Nach jeder Blutabnahme wurde die Kanüle mit Kochsalzlösung (Natrium chloratum physiologicum, „Fresenius“-Infusionslösung zur i.v. Anwendung; Fresenius Kabi) gespült.

Vor jeder Blutabnahme wurde etwa ein Milliliter Blut als Vorlauf in eine Spritze genommen, um eine Verdünnung des abgenommenen Blutes, welche zu fehlerhaften Glucosewerten führen würde, zu verhindern.

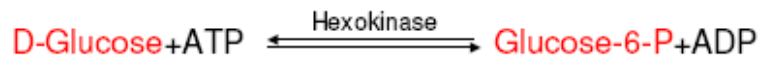
Während der Untersuchungszeit von jeweils ungefähr vier Stunden waren die Patienten angehalten, nichts zu essen und außer Wasser nichts anderes zu trinken. Auch körperliche Bewegung war ihnen in dieser Zeit untersagt.

Die abgenommenen Blutproben wurden im hauseigenen Blocklabor analysiert und ausgewertet.

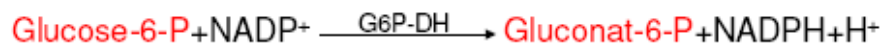
Das Blut für die Glucosewert-Bestimmung wurde in Lithium-Heparin-Bluttröhrchen abgenommen.

Die Glucosebestimmung erfolgte enzymatisch mittels des Hexokinase-Verfahrens (siehe **Formel 3**).

Phosphorylierung:



Oxidation:



Formel 3 Reaktionsgleichung der enzymatischen Glucosebestimmung

Dabei wird im ersten Schritt des Verfahrens (Phosphorylierung) D-Glucose und ATP mittels Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat und ADP umgewandelt. Anschließend erfolgt der zweite Schritt (Oxidation), bei dem durch die Zugabe von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Glucose-6-Phosphat und NADP^+ in Gluconat-6-Phosphat und $\text{NADPH} + \text{H}^+$ umgewandelt werden.

Die Menge des gebildeten NADPH_2 entspricht der Glucose-Konzentration. Sie wird im Anschluss photometrisch bestimmt.

2.5 *Verwendete Apfelsorten*

Die zwei Apfelsorten, die in der klinischen Prüfung verwendet wurden, werden im Anschluss kurz vorgestellt. Die Auswahl der Apfelsorten erfolgte nach den Mess-Ergebnissen des Glucosegehalts in der durchgeführten Vorstudie [68].

Weiters wurde bei der Auswahl der Apfelsorten auch Augenmerk darauf gelegt, dass jene zwei Apfelsorten in der Allgemeinbevölkerung bekannt sind und somit „alltagsnahe“ Verhältnisse geschaffen werden.

2.5.1 Kronprinz Rudolf [69-72]

Der „Kronprinz Rudolf“ oder auch „Kronprinzer“ genannt, ist die älteste echte steirische Kultur-Apfelsorte.

Sie wurde von Johann Klöckner in seinem Obstgarten in Gleisdorf in der Steiermark entdeckt und gezüchtet und im Jahre 1873 bei der Weltausstellung in Wien das erste Mal der Öffentlichkeit präsentiert. Zu Ehren des damaligen österreichischen Thronfolgers Kronprinz Rudolf erhielt die Apfelsorte ihren Namen.

Der Kronprinz Rudolf ist ein Zufallssämling und neben dem Maschanzker und der Steirischen Schafnase die bekannteste österreichische Lokal-Apfelsorte. Er findet vor allem in der Steiermark, in Kärnten und in den östlichen Teilen des Voralpenlandes weite Verbreitung und wird dort hauptsächlich auf Streuobstwiesen gezüchtet. Anbauversuche außerhalb dieser Gebiete schlugen bislang fehl, da höchstwahrscheinlich bestimmte Standortbedingungen für eine erfolgreiche Anpflanzung vorherrschen müssen.

In Österreich ist der Kronprinz Rudolf eine geschätzte Handelssorte, die vor allem als Tafel Frucht den gehobenen Apfelkenner erfreut.

Der Geschmack des Kronprinz Rudolf wird als süß-säuerlich und harmonisch beschrieben.

In der Vorstudie [68] wurde für den Kronprinz Rudolf ein Glucosewert von 216,7 g/kg gemessen. Dies entspricht einer BE/100g Frischgewicht von 1,8.

Der Kronprinz Rudolf wurde für die Studie als Streuobstsorte ausgewählt.

2.5.2 Elstar [71-73]

Der „Elstar“ stammt ursprünglich aus den Niederlanden, wo er 1955 am Institut für gärtnerische Pflanzenzüchtung in Wageningen gezüchtet wurde. Seit 1972 ist diese Apfelsorte im Zuchtbuch eingetragen und wurde seitdem sehr weit in Holland, Belgien, dem Bodenseegebiet und in Südtirol verbreitet.

Der Elstar ist aus einer Kreuzung der Apfelsorten Golden Delicious und Ingrid Marie entstanden. Heutzutage wird der Elstar meist im Intensivanbau angepflanzt und hat eine große wirtschaftliche Bedeutung, da man ihn in beinahe jedem Supermarkt zu kaufen bekommt.

Das besondere an jener Apfelsorte ist, dass sich beim Anschneiden des Apfels die Schnittfläche nicht braun verfärbt. Aus diesem Grund wird der Elstar sehr gerne als

Tafelobst verwendet. Auch zur Weiterverarbeitung zu Apfelsaft oder zur Verwendung in Obstsalaten, Strudel und Kuchen eignet sich der Elstar sehr gut.

Der Elstar zeichnet sich durch einen fruchtigen, fein-säuerlichen Geschmack aus.

Für den Elstar wurden in der Vorstudie [68] Glucosewerte von 116,3 g/kg gemessen.

Daraus ergibt sich eine BE/100 g Frischgewicht von 1,0.

Diese Apfelsorte entspricht durch ihren Zuckerwert genau den Diätvorschriften in den zahlreichen BE-Austauschtabellen.

Der Elstar wurde in der Studie als industriell angebaute Apfelsorte ausgewählt.

2.5.3 Analyse der verwendeten Äpfel

Die Analyse der für die Studie ausgewählten Apfelsorten erfolgte am Institut für Lebensmittelchemie und Lebensmitteltechnologie der TU Graz (Vorstand: Univ. Prof. Dr. Werner Pfannhauser).

Dabei wurden der Glucosegehalt und die sich daraus ergebene Broteinheit (BE) bestimmt.

Für beide der analysierten Apfelsorten ergab sich ein Zuckergehalt von **0,99 BE/100 g** Apfelgewicht.

Diese Werte, vor allem jene des Kronprinz Rudolf, weichen doch erheblich von den Werten der Vorstudie [68] ab.

Daraus lässt sich schließen, dass die Umweltbedingungen, die rund um die Apfelbäume herrschen, einen großen Einfluss auf den Zuckergehalt der Früchte haben.

Da die beiden ausgewählten Apfelsorten wider Erwarten in ihrem Zuckergehalt vergleichbarer waren als angenommen, beschränkt sich das Interesse der klinischen Prüfung darauf, inwiefern es zu Unterschieden im postprandialen Blutzuckerverhalten kommt, wenn Mahlzeiten dieselbe BE enthalten.

2.6 Verwendetes Insulin: Insuman rapid[®]

In der Studie kam das Insulin *Insuman rapid[®]* zur Anwendung.

Dieses Insulin-Präparat ist eine schnell wirksame Insulinlösung, die dem von der Bauchspeicheldrüse produzierten Insulin human identisch ist. Die Herstellung von

Insuman rapid[®] erfolgt mittels der so genannten „rekombinanten Technologie“. Dabei wird gentechnisch mittels K 12-Stämmen vom Bakterium *Escherichia coli* Insulin produziert.

Insuman rapid[®] ist in Durchstechflaschen, Patronen oder Einweg-Fertigpens erhältlich.

Das Insulin wird subcutan in den Oberschenkel oder in die Bauchwand appliziert. Zur optimalen Dosisfindung muss der Blutzucker regelmäßig gemessen werden.

Insuman rapid[®] sollte mit einem Spritz-Ess-Abstand von 15-20 Minuten vor den Mahlzeiten injiziert werden. Die Wirkung von Insuman rapid[®] setzt innerhalb von 30 Minuten ein. Die maximale Wirkung tritt 1 bis 4 Stunden nach der Insulininjektion ein. Insgesamt beträgt die Wirkdauer 7 bis 9 Stunden.

Eine intravenöse Anwendung von Insuman rapid[®] darf nur bei engmaschiger Überwachung der Patienten im Krankenhaus erfolgen.

Insuman rapid[®] wurde in zwei klinischen Studien an 611 Patienten mit Typ I- und Typ II-Diabetes getestet. Dabei wurden Nüchternblutzucker-Konzentration, HbA1c und Hypoglykämien gemessen. In den Studien konnte gezeigt werden, dass Insuman rapid[®] sowohl bei Typ I- als auch bei Typ II-Diabetes mellitus wirksam ist.

Als häufigste Nebenwirkungen können Hypoglykämien auftreten. Diese werden auf eine zu hohe Dosierung zurückgeführt.

Bei Patienten mit möglichen allergischen Reaktionen auf Insulin human sollte Insuman rapid[®] nicht angewendet werden.

Aufgrund des Überwiegens der Vorteile von Insuman rapid[®] bei der Behandlung von Diabetes mellitus gegenüber den Risiken genehmigte der *Ausschuss für Humanmedizinmittel (CHMP)* das Inverkehrbringen des Insulin-Präparates.

Am 21. Februar 1997 wurde das Inverkehrbringen von Insuman rapid[®] in der gesamten Europäischen Union seitens der Europäischen Kommission genehmigt. In Österreich erfolgte eine Zulassung am 11. November 1998. Eine Verlängerung der Zulassung erfolgte am 21. Februar 2002. Zulassungsinhaber ist die Firma „Aventis Pharma Deutschland“, Frankfurt am Main (Deutschland).

Das Arzneimittel ist rezept- und apothekenpflichtig [74, 75].

2.7 Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte auf einem PC mit Windows XP mittels Microsoft Office 2000 – Excel und GraphPad Software Inc. – GraphPad InStat 3.0 Demo Version.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Patientenauswahl

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Daten der sechs teilnehmenden Studienpatienten.

Patient	Geschlecht	Alter [a]	HbA1c [%]	Gewicht [kg]	Körpergröße [cm]	BMI [kg/m ²]
G.S.	w	41	7,6	59	160	23,05
H.G.	m	45	7,6	95	172	32,11
J.R.	m	65	6,7	65	181	19,84
F.O.	m	23	8,5	80	180	24,69
P.I.-St.	w	48	9,6	68	173	22,72
L.P.	w	19	7,6	70	173	23,39

Tabelle 6 Datenübersicht der teilnehmenden Studienpatienten

3.2 Ergebnisse der Kombination Kronprinz Rudolf – Insuman rapid[®]

Im Folgenden werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung der Apfelsorte Kronprinz Rudolf mit Insuman rapid[®] dargestellt.

Patient	Apfelgewicht [g]	KH-Anteil [g]	Glu nach 2 h [mg/dl]	Max. Glu-Wert [mg/dl]	AUC [mg/dl x h]	AUC ₀ [mg/dl x h]
G.S.	250	29,7	250	272	552	908
H.G.	250	29,7	202	206	132	760
J.R.	240	28,51	103	209	155	795
F.O.	250	29,7	104	152	200	440
P.I.-St.	220	26,14	199	241	457	761
L.P.	210	24,95	175	175	36	644

Tabelle 7 Ergebnisse der Kombination Kronprinz Rudolf – Insuman rapid[®]

3.2.1 Patient G.S.

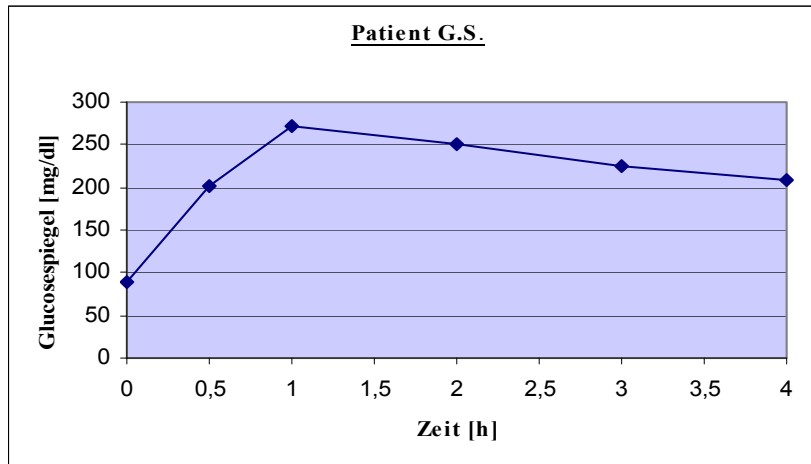


Abbildung 4 Patient G.S. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	89
0,5	202
1	272
2	250
3	226
4	209

Tabelle 8 Patient G.S. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Patient G.S. zeigt einen deutlichen BZ-Anstieg bis zu 1 h (272 mg/dl) und fällt danach langsam bis zu einem 4 h-Wert von 209 mg/dl ab.

Der maximale Glucosewert stellt der 1 h-Wert mit 209 mg/dl dar. Der postprandiale 2 h-Wert beträgt bei Patient G.S. 250 mg/dl.

Die AUC für die BZ-Kurve bei Patient G.S. beträgt 552 mg/dl x h. Für die AUC₀ wurden 908 mg/dl x h berechnet.

3.2.2 Patient H.G.

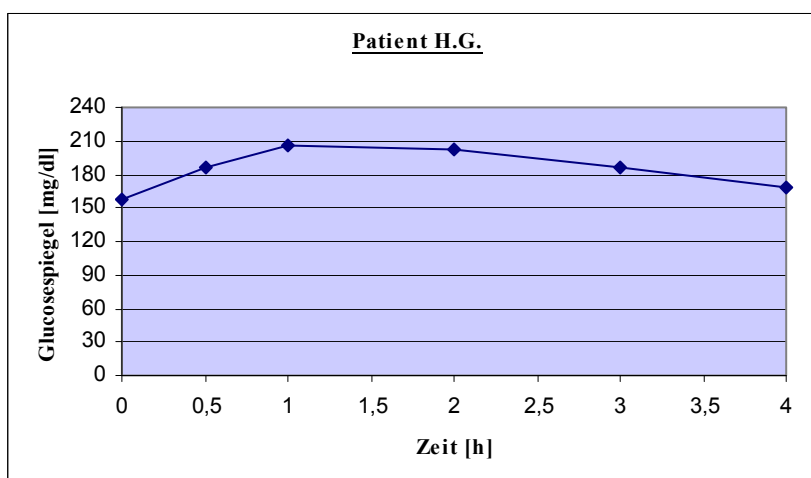


Abbildung 5 Patient H.G. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	157
0,5	187
1	206
2	202
3	187
4	168

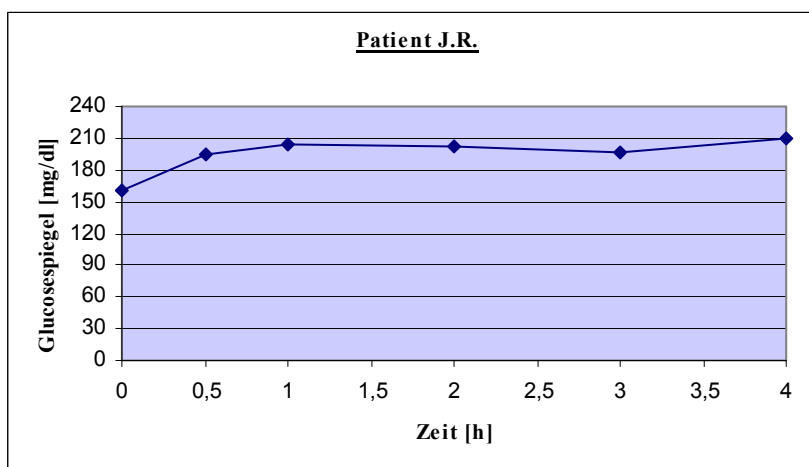
Tabelle 9 Patient H.G. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Die BZ-Kurve von Patient H.G. zeigt einen Anstieg bis zu 1 h (206 mg/dl), wo auch das Maximum erreicht wird. Anschließend fällt die Glucosekonzentration langsam ab und erreicht nach 4 h 168 mg/dl.

Der postprandiale 2 h-Wert liegt bei 202 mg/dl.

Die AUC liegt bei diesem eher flachen BZ-Kurvenverlauf bei 132 mg/dl x h. Die AUC₀ beträgt 760 mg/dl x h.

3.2.3 Patient J.R.



Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	160
0,5	194
1	205
2	203
3	197
4	209

Tabelle 10 Patient J.R. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Abbildung 6 Patient J.R. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Aus den gemessenen Glucosewerten von Patient J.R. resultiert eine relativ flache BZ-Verlaufskurve. Innerhalb der ersten Stunde kommt es zu einem Anstieg der Glucosekonzentration von 160 mg/dl auf 205 mg/dl. Danach lässt sich ein leichter Abfall der Kurve erkennen. Auffällig ist, dass es in der Zeit zwischen 3 und 4 h zu einem erneuten BZ-Anstieg auf 209 mg/dl kommt. Dieser Wert stellt den Maximalwert in dieser BZ-Verlaufsbeobachtung dar.

Der postprandiale 2 h-Wert liegt hier bei 203 mg/dl. Es errechnet sich eine AUC von 155 mg/dl x h. Die AUC₀ beträgt 795 mg/dl x h.

3.2.4 Patient F.O.

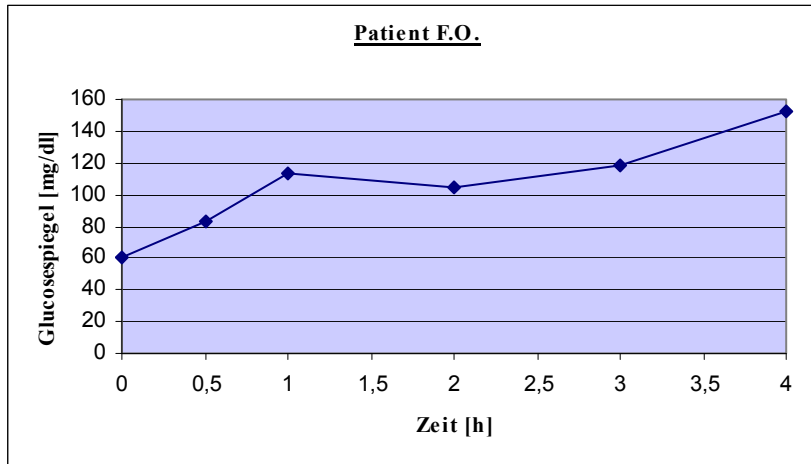


Abbildung 7 Patient F.O. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	60
0,5	83
1	114
2	104
3	118
4	152

Tabelle 11 Patient F.O. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Patient F.O. zeigt einen zweizeitigen BZ-Anstieg. Nach der ersten Stunde kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Glucosekonzentration von 60 mg/dl auf 114 mg/dl. Der postprandiale 2 h-Wert ist danach wieder etwas abgesenkt (104 mg/dl). Danach steigt die BZ-Kurve erneut an, sodass nach 4 h ein BZ von 152 mg/dl erreicht wird. Dieser Wert stellt den Maximalwert im beobachteten Zeitverlauf dar.

Die AUC der BZ-Verlaufskurve beträgt 200 mg/dl x h. Für die AUC₀ wurde 440 mg/dl x h berechnet.

3.2.5 Patient P.I.-St.

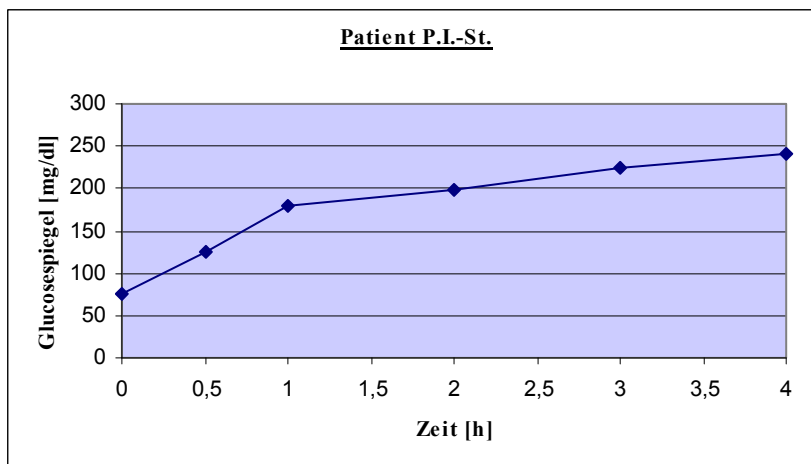


Abbildung 8 Patient P.I.-St. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	76
0,5	125
1	180
2	199
3	225
4	241

Tabelle 12 Patient P.I.-St. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Die BZ-Kurve bei Patient P.I.-St. zeigt einen stetigen Anstieg des Glucosespiegels im gesamten beobachteten Verlauf. Vom initialen Wert von 76 mg/dl wird ein 4 h-Wert von 241 mg/dl erreicht. Der Endwert der Messung stellt in diesem BZ-Verlauf auch den Maximal-Glucosewert dar.

Der 2 h-Wert liegt bei 199 mg/dl.

Die AUC dieser steil ansteigenden Kurve beträgt 457 mg/dl x h. Die AUC₀ liegt bei 761 mg/dl x h.

3.2.6 Patient L.P.

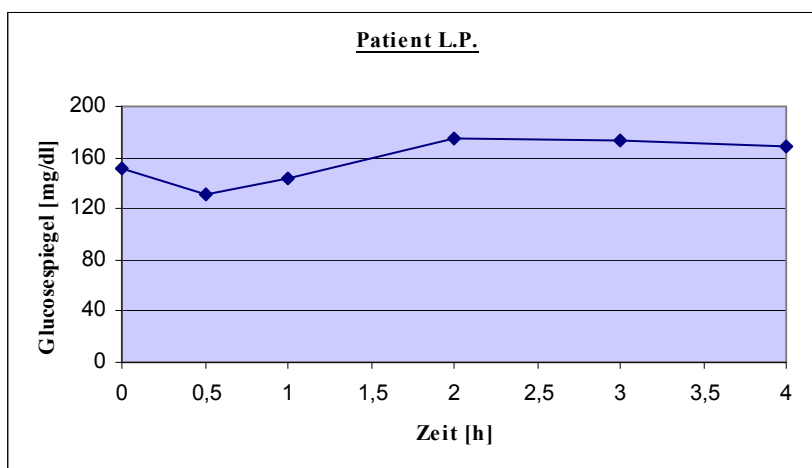


Abbildung 9 Patient L.P. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 1

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	152
0,5	132
1	144
2	175
3	173
4	168

Tabelle 13 Patient L.P. – gemessene Glucosewerte Testtag 1

Bei Patient L.P. zeigt sich nach der ersten halben Stunde eine Blutzucker-Senkung von 152 mg/dl auf 132 mg/dl.

Anschließend beginnt die BZ-Kurve bis zum 2 h-Wert (175 mg/dl) anzusteigen. Nach dem maximal erreichten Wert des BZ-Verlaufs nach 2 h fällt der Glucosespiegel langsam auf 168 mg/dl nach 4 h.

Die AUC beträgt 36 mg/dl x h. Für die AUC₀ wurde 644 mg/dl x h berechnet.

3.3 Ergebnisse der Kombination Elstar – Insuman rapid®

Im nachfolgenden Abschnitt wird die Auswertung der klinischen Prüfung der Apfelsorte Elstar mit Insuman rapid® dargestellt.

Patient	Apfelgewicht [g]	KH-Anteil [g]	Glu nach 2 h [mg/dl]	Max. Glu-Wert [mg/dl]	AUC [mg/dl x h]	AUC ₀ [mg/dl x h]
G.S.	275	32,67	121	121	215	399
H.G.	280	33,26	227	247	61	861
J.R.	300	35,64	39	85	- 97	239
F.O.	280	33,26	89	107	- 25	339
P.I.-St.	275	32,67	123	139	81	477
L.P.	310	36,83	166	166	137	625

Tabelle 14 Ergebnisse der Kombination Elstar – Insuman rapid®

3.3.1 Patient G.S.

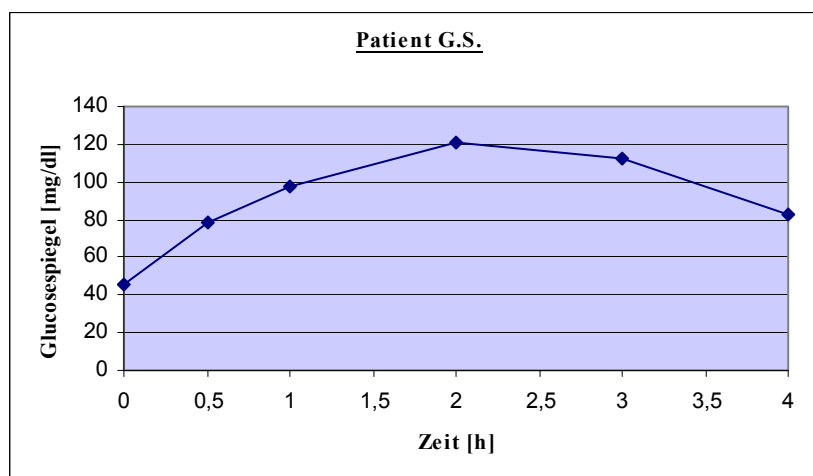


Abbildung 10 Patient G.S. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 2

Patient G.S.	
Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	46
0,5	79
1	98
2	121
3	112
4	83

Tabelle 15 Patient G.S. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

Die BZ-Verlaufskurve bei Patient G.S. zeigt einen eindeutigen Anstieg des Glucosespiegels bis zu 2 h postprandial (121 mg/dl). Der 2 h-Wert stellt gleichzeitig auch den Maximalwert der gemessenen Blutzuckerwerte dar. Nach Erreichen des 2 h-Wertes fällt die Kurve wieder langsam ab und erreicht einen Mess-Endwert von 83 mg/dl nach 4 h. Die AUC beträgt 215 mg/dl x h. Für die AUC₀ erhält man den Wert 399 mg/dl x h.

3.3.2 Patient H.G.

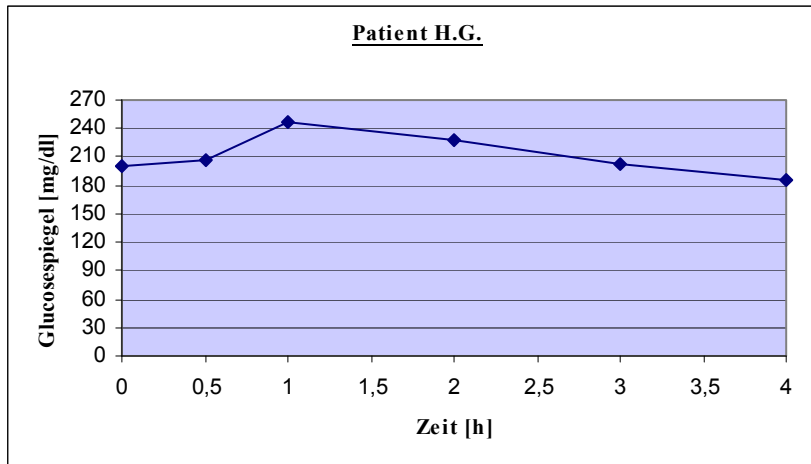


Abbildung 11 Patient H.G. – Blutzuckerverlaufskurve Testtag 2

Patient H.G.	
Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	200
0,5	206
1	247
2	227
3	203
4	186

Tabelle 16 Patient H.G. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

Patient H.G. zeigt einen Anstieg des Glucosespiegels auf den Maximalwert von 247 mg/dl nach der ersten Stunde. Danach fällt die BZ-Kurve langsam wieder ab. Nach 4 h wird der Wert 186 mg/dl erreicht, der unter dem Ausgangswert von 200 mg/dl liegt.

Der 2 h-Wert beträgt 227 mg/dl.

Es errechnet sich eine AUC dieser BZ-Verlaufskurve von 61 mg/dl x h. Die AUC₀ liegt bei 861 mg/dl x h.

3.3.3 Patient J.R.

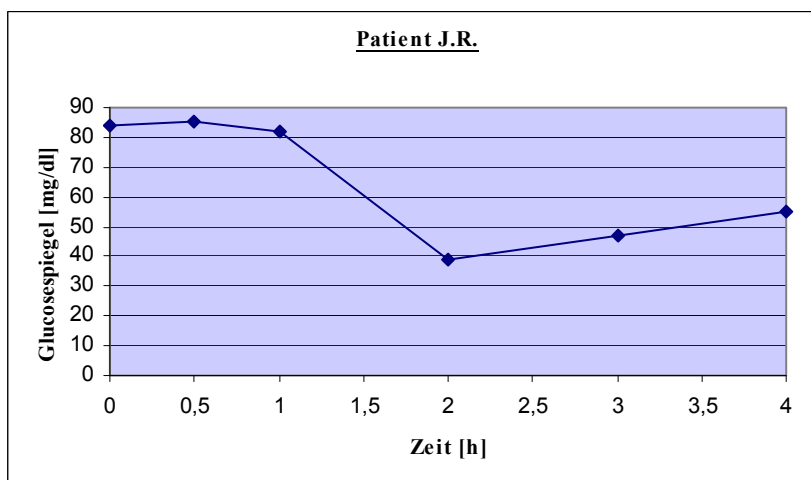


Abbildung 12 Patient J.R. – Blutzuckerverlaufskurve Testtag 2

Patient J.R.	
Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	84
0,5	85
1	82
2	39
3	47
4	55

Tabelle 17 Patient J.R. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

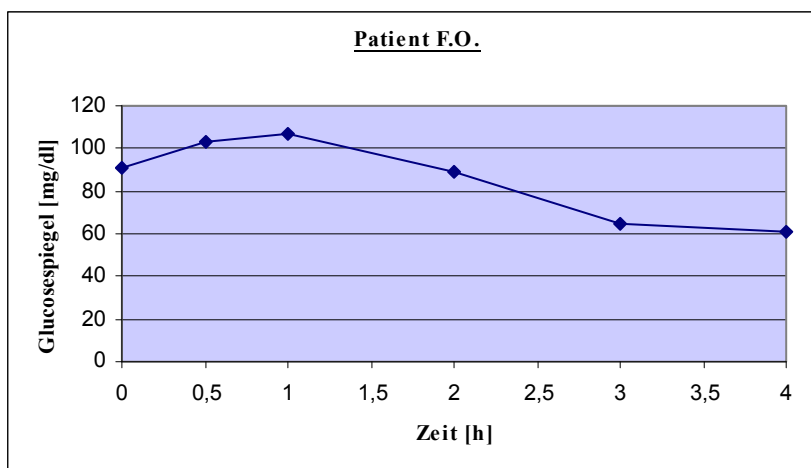
Bei Patient J.R. bleibt in der ersten Stunde der Messung der Glucosespiegel nahezu konstant (82-85 mg/dl).

Nach 2 h fällt die BZ-Kurve jedoch steil ab auf 39 mg/dl. Bis zum Messungs-Endwert nach 4 h steigt der Glucosespiegel nur sehr langsam wieder an und erreicht schlussendlich 55 mg/dl.

Den maximalen Glucosewert dieser Messung stellt der Wert nach einer halben Stunde (85 mg/dl) dar.

Die AUC dieser BZ-Verlaufsmessung beträgt durch den Abfall des Blutzuckerspiegels unter den Ausgangswert – 97 mg/dl x h. Die AUC₀ berechnet sich in diesem Fall auf 239 mg/dl x h.

3.3.4 Patient F.O.



Patient F.O.	
Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	91
0,5	103
1	107
2	89
3	65
4	61

Tabelle 18 Patient F.O. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

Abbildung 13 Patient F.O. – Blutzuckerverlaufskurve Testtag 2

Das BZ-Verhalten von Patient F.O. zeigt in dieser Messung einen relativ flachen Kurvenverlauf.

Nach einem leichten Anstieg der Glucose von einem initialen Wert von 91 mg/dl auf einen 1 h-Wert von 107 mg/dl, der das Maximum in dieser Messung darstellt, fällt die BZ-Kurve stetig bis unter den Ausgangswert ab (61 mg/dl nach 4 h).

Der 2 h-Wert beträgt 89 mg/dl. Die errechnete AUC ergibt – 25 mg/dl x h, da die Werte unter den Ausgangswert abfallen. Der AUC₀-Wert für diese Kurve liegt bei 339 mg/dl x h.

3.3.5 Patient P.I.-St.

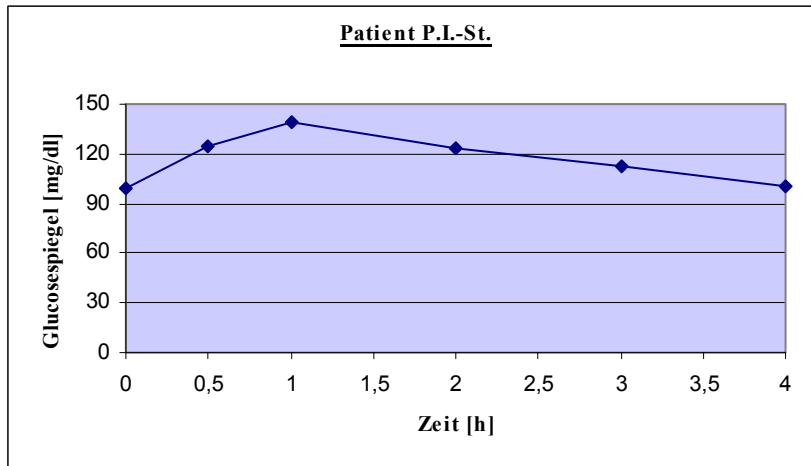


Abbildung 14 Patient P.I.-St. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 2

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	99
0,5	124
1	139
2	123
3	112
4	101

Tabelle 19 Patient P.I.-St. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

Bei Patient P.I.-St. steigt der Glucosespiegel innerhalb der ersten Stunde von initial 99 mg/dl auf 139 mg/dl an. Dieser Wert ist gleichzeitig auch der maximal erreichte Glucosewert in dieser Messung.

Anschließend fällt die BZ-Kurve stetig auf einen 4 h-Wert von 101 mg/dl ab.

Die AUC aus dieser Messung beträgt 81 mg/dl x h. Für die AUC₀ wurde ein Wert von 477 mg/dl x h berechnet.

3.3.6 Patient L.P.

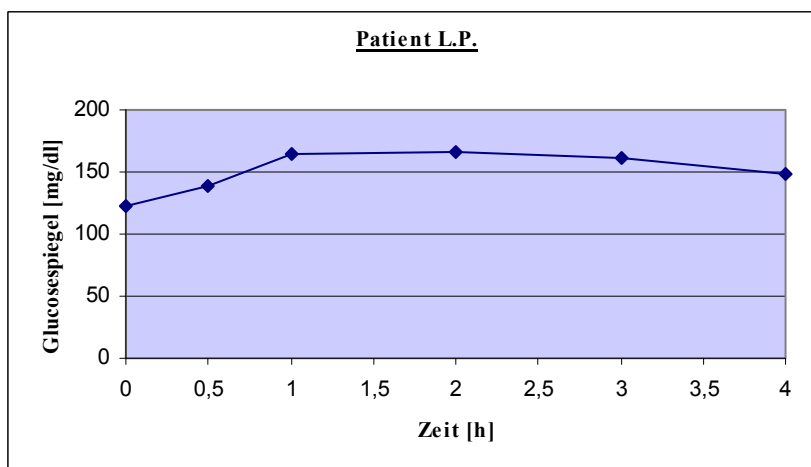


Abbildung 15 Patient L.P. – Blutzuckerlaufskurve Testtag 2

Zeit [h]	Glu-Wert [mg/dl]
0	122
0,5	138
1	164
2	166
3	162
4	148

Tabelle 20 Patient L.P. – gemessene Glucosewerte Testtag 2

Bei Patient L.P. lässt sich zu Beginn ein deutlicher Anstieg vom Ausgangswert 122 mg/dl auf den 1 h-Wert von 164 mg/dl erkennen.

Von 1 h- bis zum 3 h-Wert ändert sich der Glucosespiegel nur wenig und die Kurve bildet ein Plateau. In der Zeit zwischen dritter und vierter Stunde sinkt die BZ-Kurve auf einen Mess-Endwert von 148 mg/dl.

Der maximale Glucosewert liegt bei 166 mg/dl und tritt nach 2 h auf.

Die AUC liegt bei 137 mg/dl x h. Die AUC₀ beträgt 625 mg/dl x h.

3.4 Zusammenfassende Ergebnisse

Im Folgenden wird die Auswertung der gemessenen Größen, postprandiale 2 h-Werte, maximale Glucosewerte, AUC- und AUC₀-Werte, dargestellt.

3.4.1 Vergleich der postprandialen 2h-Werte (Glu 2h) und der maximal erreichten Glucosewerte (Glu max)

	Kronprinz Rudolf	Elstar	Signifikanz
	n = 6	n = 6	---
Mittlere Glu 2h [mg/dl] (min-max)	172 ± 58 (103-250)	128±64 (39-227)	p > 0,05 nicht signifikant
mittlere Glu max [mg/dl] (min-max)	209±43 (152-272)	144±57 (85-247)	p > 0,05 nicht signifikant

Tabelle 21 Statistische Auswertung: Vergleich von Glu 2h und Glu max beider Apfelsorten

Bei einem Vergleich der jeweils gemessenen postprandialen 2 h-Werte (Glu 2h) lässt sich erkennen, dass die Apfelsorte Kronprinz Rudolf (Mittelwert: 172 +- 58 mg/dl) tendenziell zu höheren Glucosewerten führt als die Sorte Elstar (Mittelwert: 128 +- 64 mg/dl).

Dennoch ergibt sich aus diesem Unterschied kein signifikantes Ergebnis (p-Wert= 0,1064 → > 0,05).

Der Vergleich der maximal erreichten Glucosewerte (Glu max) während der Testung der zwei Apfelsorten zeigt ebenfalls Unterschiede in den Mittelwerten. Dabei ist erkennbar, dass unter der Apfelsorte Kronprinz Rudolf höhere Glucosewerte erreicht werden (Mittelwert: 209 ± 43 mg/dl) als während der Untersuchung der Sorte Elstar (Mittelwert: 144 ± 57 mg/dl). Ein eindeutig signifikantes Ergebnis kann jedoch auch hier nicht erzielt werden (p -Wert = 0,0826 \rightarrow $> 0,05$).

3.4.2 Vergleich der area under the curve (AUC) und der area under the curve $_0$ (AUC $_0$)

	Kronprinz Rudolf	Elstar	Signifikanz
	n = 6	n = 6	---
Mittlere AUC [mg/dl x h] (min-max)	255 ± 203 (36-552)	62 ± 112 (-97-215)	$p < 0,05$ signifikant
Mittlere AUC $_0$ [mg/dl x h] (min-max)	718 ± 160 (440-908)	490 ± 224 (259-861)	$p < 0,07$ nahezu signifikant

Tabelle 22 Statistische Auswertung: Vergleich von AUC und AUC $_0$ beider Apfelsorten

Die AUC wird aus der Fläche unter der Blutzuckerverlaufskurve, vom BZ-Ausgangswert (Glu 0h) aus, berechnet. Durch die Berechnung der AUC wird der Einfluss des Apfels auf den Blutzuckerspiegel beschrieben.

Aufgrund der Tatsache, dass bei einigen Patienten die AUC-Werte im negativen Bereich liegen (2. Testtag: Patient J.R. und Patient F.O), wurde zusätzlich die AUC $_0$ berechnet. Dabei wird im Unterschied zur AUC die gesamte Fläche unter der Kurve, ausgehend von der Abszisse, berechnet.

Mittels der AUC $_0$ lässt sich die durch die Hyperglykämie entstehende Belastung auf den Glucosemetabolismus besser beschreiben. Somit ist eine Gesamt-Blutzucker-Kontrolle der einzelnen Patienten möglich.

Vergleicht man die berechneten AUC-Werte der einzelnen Blutzuckerverlaufskurven der Patienten von beiden Testtage miteinander, so fällt auf, dass sich die Mittelwerte daraus deutlich unterscheiden (Kronprinz Rudolf – Mittelwert: 255 ± 203 mg/dl; Elstar –

Mittelwert: 62 ± 112 mg/dl). In der statistischen Berechnung wird beim Vergleich der $AUC_{\text{Kronprinz Rudolf}}$ und AUC_{Elstar} ein signifikantes Ergebnis (p-Wert= 0,456 \rightarrow < 0,05) erzielt.

Die Mittelwerte der AUC_0 weisen ebenfalls größere Unterschiede auf, da bei der Sorte Kronprinz Rudolf ein Mittelwert von 718 ± 160 mg/dl auftritt, wogegen der Mittelwert bei der Apfelsorte Elstar bei 490 ± 224 mg/dl liegt.

Ein Vergleich der Mittelwerte der AUC_0 -Werte beider Apfelsorten ergibt ein grenzwertig signifikantes Ergebnis (p-Wert=0,0698 \rightarrow < 0,07).

Da mit Hilfe der Berechnung der AUC kleine Schwankungen im Blutzuckerspiegel berücksichtigt werden, kann für die glykämische Last auch ein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

In Anbetracht der geringen Fallzahl ist bei der Gesamtbedeutung der glykämischen Belastung (AUC_0) kein eindeutig signifikantes Ergebnis zu erwarten. Dennoch wird ein nahezu signifikantes Ergebnis erreicht.

4 Diskussion

4.1 Studienergebnisse

Studienziel war es, den potentiell unterschiedlichen Einfluss von zwei verschiedenen Apfelsorten auf die postprandiale Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ I -Patienten zu untersuchen. In einer Voruntersuchung waren pro 100 g Apfel sehr unterschiedliche Kohlenhydratmengen gemessen worden [68]. Die Verwendung zweier verschiedener Apfelsorten zeigte, trotz in unserem Setup vergleichbarem Kohlenhydrat-Gehalt von ca. 1 BE/100g interessante, Unterschiede. Diese Differenzen sind nicht durch das Gewicht der Äpfel erklärbar, da der schwerere Apfel sogar weniger BZ-Anstiege zeigt. Obwohl die Fallzahl gering war, zeigt der leichtere Kronprinz Rudolf deutlich höhere BZ-Anstiege als die Vergleichs-Apfelsorte Elstar. Vergleicht man nämlich das tatsächliche Apfelgewicht, welches bei Kronprinz Rudolf zwischen 210 und 250 g und bei Elstar zwischen 275 und 310 g betrug, so kann man sagen, dass bei einem geringeren Apfelgewicht und somit auch einem darin enthaltenem geringeren Kohlenhydrat-Gehaltes des Kronprinz Rudolf die BZ-Werte dennoch höher anstiegen. Auch diese Tatsache weist auf einen größeren Einfluss des Kronprinz Rudolf auf die postprandiale Hyperglykämie hin als der des Elstar.

Die applizierte Insulindosis laut den allgemeinen Diabetiker-Diättempfehlungen von 1 BE pro Apfel war bei Kronprinz Rudolf sicher adäquater als bei Elstar, da einerseits die Anpassung der BE an das Apfelgewicht angepasster war und andererseits die gemessenen Werte eher im Normbereich geblieben sind. So kam es zu keinen stärkeren Blutzuckerschwankungen. Bei den Testergebnissen der Apfelsorte Elstar ist sehr auffällig, dass trotz des höheren Apfelgewichts im Vergleich zum Kronprinz Rudolf, für welche an sich mehr Insulin benötigt wird, die applizierte Insulinmenge von 1 BE/100 g bei einigen Patienten zu hoch dosiert war, da ein BZ-Abfall eintrat.

Bei einem Patienten kam es am 2. Testtag zu einem massiven Abfall des Blutzuckers auf 39 mg/dl nach 2 h (leichte subjektive Hypoglykämie-Symptome), bei einem zweiten Patienten fiel am 2. Testtag der Blutzucker-Spiegel verglichen mit den übrigen Patienten ebenso stärker ab (65 mg/dl nach 3 h).

Dass ursprünglich von einem höheren Kohlenhydrat-Gehalt des Kronprinz Rudolf auszugehen war, ergibt sich daraus, dass man sich an den Ergebnissen des Glucose-Gehaltes, welche in der Vorstudie [68] für die beiden Test-Apfelsorten gemessen wurden, orientiert hat. Die doch deutlichen Unterschiede der angenommenen (1,8 BE/100g) [68] und der tatsächlichen (0,99 BE/100g) Glucose-Gehalt-Werte des Kronprinz Rudolf wirft die Frage auf, wie genau die erhobenen Analyseergebnisse sind. Das ursprüngliche Analyseergebnis (1,8 BE/100g) hätte das gezeigte BZ-Verhalten von Kronprinz Rudolf bedingen können. Alternativ könnten jedoch die im Kronprinz Rudolf enthaltenen Kohlenhydrate schneller resorbierbar (= höherer GI) gewesen sein als im Elstar.

Die höheren AUC- und – an der Grenze der Signifikanz – auch AUC₀-Werte der Blutzuckerverlaufskurven bei Kronprinz Rudolf geben sicher einen weiteren Hinweis darauf, dass der Kronprinz Rudolf einen stärkeren Einfluss auf die postprandiale Hyperglykämie hat als der Elstar. Die AUC₀ (= gesamte Fläche unter der Kurve; von Abszisse gerechnet) wurde deshalb berechnet, da einige Patienten einen Abfall ihres Blutzuckerspiegel unter den Ausgangswert zeigten, sodass die AUC-Werte im negativen Bereich liegen. Außerdem gibt die AUC₀ die Belastung durch die Hyperglykämie besser wieder als die AUC (inkludiert also die Gesamt-Blutzucker-Kontrolle), die wiederum besser den Einfluss des Apfels beschreibt.

In der Regel sollte der postprandiale 2 h-Wert (Glu 2h) bei adäquater Insulinapplikation nicht zu stark ansteigen. Beim Test des Kronprinz Rudolf zeigen zwei Patienten einen Anstieg des Blutzuckers im Vergleich zu den zeitlich davor gemessenen Werten, alle anderen Patienten weisen nach 2 h bereits eine abfallende Tendenz des Blutzuckerspiegels auf. Im Elstar-Test konnte ebenfalls bei zwei Patienten festgestellt werden, dass bei 2 h postprandial der Glucosespiegel weiter ansteigt. Bei den übrigen Patienten lässt sich im Vergleich zum Kronprinz Rudolf eine deutlicher abfallende Tendenz bei 2 h erkennen.

Bei den maximal erreichten Glucosewerten (Glu max) kann man sagen, dass diese sehr von den Ausgangswerten (Glu 0h) abhängig sind. Zwischen den einzelnen Patienten und auch bei einigen einzelnen Patienten selbst kam es zu erheblichen Unterschieden der Ausgangswerte an beiden Testtagen. So wurden am ersten Testtag Ausgangswerte zwischen 60 mg/dl und 160 mg/dl gemessen. Am zweiten Testtag lagen die Ausgangswerte zwischen 46 mg/dl und 200 mg/dl.

4.2 Schlussfolgerungen

Die Ernährung des modernen Menschen, die lange Zeit von der Nahrungsmittelindustrie in Richtung weniger Lebensmittel gelenkt worden ist, ist im Begriff wieder vielseitiger zu werden. Plantagenäpfel weichen wieder zunehmend Streuobstsorten, bei denen das Wort „gesund“ allzu leicht in den Mund genommen wird. In unseren Voruntersuchungen haben wir doch erhebliche Schwankungen in der Kohlenhydratmenge dieser Apfelsorten feststellen müssen, die naturgemäß nicht zu unseren Diätempfehlungen passen (z.B. 1 BE pro 100 g Apfel). In der vorliegenden Untersuchung hat der kohlenhydratärmere (weil etwas kleinere) Apfel aus dem Streuobstbereich (Kronprinz Rudolf) sogar zu stärkerer Hyperglykämie in der postprandialen Phase geführt als die Industrieobstsorte Elstar, was einen weiteren, Konsistenz-bedingten Effekt vermuten lässt.

Somit wird es sehr schwierig, allgemeine Empfehlungen für gewisse Lebensmittel zu geben. Einerseits kommt es durch die Sortenvielfalt zu erheblichen Unterschieden im Glucosegehalt und andererseits zeigt jeder einzelne Diabetiker unterschiedliche postprandiale Reaktionen, was auf Unterschiede in Resorption und individuellem Glucosemetabolismus hindeutet.

Obwohl die heutige Gesellschaft immer mehr darauf Bedacht ist, zu „naturbelassenen“ Lebensmitteln und Produkten zurückzukehren, muss man sich im Klaren sein, dass dies gerade für einen Diabetiker durch die erschwerte Abschätzung des Kohlenhydrat-Gehaltes nicht ganz ohne Nachteile behaftet ist. Somit ist man als Diabetiker gezwungen, sich an die bestehenden Diätempfehlungen zu halten und sich nach den vorgegebenen Werten für meist industriell erzeugte (Standard-)Produkte zu richten. Im alltäglichen Leben kann in solchen Fällen nur durch Beobachten des eigenen Blutzuckerverlaufs, sowie durch entsprechende Lerneffekte die adäquate Anpassung des Blutzuckerspiegels erfolgen.

Insgesamt sollte die vorliegende Studie weitere Untersuchungen stimulieren, die in ähnlicher exemplarischer Weise praktische Fragen der Diabetestherapie aufgreifen.

5 Literaturverzeichnis

1. **Sailer, D.** Diabetes mellitus: verstehen, beraten, betreuen. 1. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001
2. *Homepage der Österreichischen Diabetesgesellschaft*; Available from: www.oedg.org (abgerufen am 06.02.2008)
3. **Löffler G.** Das endokrine System. Regulation des Intermediärstoffwechsels. In: Löffler G: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. 517-23.
4. **Voigt K.** Endokrines System. Der Inselapparat des Pankreas: Insulin und Glucagon. In: Klinker R, Silbernagel S: Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2001. 485-92.
5. **Lang F.** Hormone. Akute Auswirkungen des Insulinmangels (Diabetes mellitus). In: Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Stuttgart, München: Georg Thieme Verlag Stuttgart und Deutscher Taschenbuch Verlag; 1998. 288-90.
6. **Wang X, Jia S, Geoffrey R, Alemzadeh R, Ghosh S, Hessner MJ.** Identification of a molecular signature in human type I diabetes mellitus using serum and functional genomics. *The Journal of Immunology* 2008; 180: 1929-37.
7. **Klinke DJ.** Extent of Beta Cell Destruction Is Important but Insufficient to Predict the Onset of Type 1 Diabetes Mellitus. *PloS ONE* 2008; Jan 2;3(1): e1374.
8. **Taplin CE, Barker JM.** Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008 Feb; 41(1):11-8.
9. **Herold G.** Endokrinologie. Diabetes mellitus. In: Herold G. Innere Medizin 2007. Köln: Dr. Gerd Herold (Hrsg.); 2007. 635-61.

10. **Weires MB, Tausch M, Haug PJ, Edwards CQ, Wetter T, Cannon-Albright LA.** Familiality of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 634-40.
11. **Fourlanos S, Narendran P, Byrnes GB, Colman PG, Harrison LC.** Insulin resistance is a risk factor for progression to Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1661-67.
12. *Leitlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft (OEDG)* 2007; Available from: http://www.oedg.org/pdf/Leitlinien_2007.pdf (abgerufen am 16.04.2008)
13. *Planet wissen* –die Sendung und www.planet-wissen.de, Produktion des Westdeutschen Rundfunks Köln, Südwestrundfunk und des Bayrischen Rundfunk; Available from: <http://www.planetwissen.de/pw/Artikel,,,,,,,,,AA4ADCB653992C53E0340003BA087C6D,,,,,,,,,,,,,html> (abgerufen am 16.04.2008)
14. **Lüllmann H, Mohr K, Wehling M.** Endokrine Drüsen. Inselzellen des Pankreas. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. *Pharmakologie und Toxikologie. Arzneimittel verstehen – Medikamente gezielt einsetzen.* 15. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. 394-99.
15. **Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K.** Pharmakologie des Glucosestoffwechsel. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel).* 9. Auflage. München: Elsevier GmbH Urban & Fischer Verlag; 2005. 617-37.
16. **Lüllmann H, Mohr K, Hein L.** Hormone. Insulin Präparate und Behandlung des Insulin-bedürftigen Diabetes mellitus. In: Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Taschenatlas Pharmakologie.* 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1990, 2004. 260-63.

17. **Ceglia L, Lau J, Pittas AG.** Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;145: 665-75.
18. *Gesellschaft für optimierte Ernährung (GOE)*, Linden, Deutschland; Available from: <http://nutrition.a-w.de/dge/ger/LEXIKON/LI001450.HTM> (abgerufen am 19.04.2008)
19. *Diabetes Netzwerk Deutschland*, Diabetes News Media AG; Available from: <http://www.diabetes-news.de/> (abgerufen am 19.04.2008)
20. **The Diabetes Control and Complication Trial Research Group.** The effect intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-86.
21. **Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287:2563-69.
22. **Diabetes control and complications trial research group.** Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complication trial. *J Pediatr* 1994; 125:177-88.
23. **Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342:381-89.
24. **Diabetes control and complications trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications research group.** Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcome after the conclusion of diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 2001; 139:804-12.

25. **Epidemiology of the Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group.** Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999; 22(1):99-111.
26. **Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ.** Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. The Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1084-91.
27. **Daneman D.** Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367:847-58.
28. **Pfeiffer EF.** The “Ulm Zucker Uhr System” and its consequences. *Horm Metab Res* 1994; 26:510-14.
29. **Steil GM, Rebrin K.** Closed-loop insulin delivery – what lies between where we are and where we are going? *Expert Opinion on Drug Delivery* 2005; 2(2):353-62.
30. **Steil GM, Saad MF.** Automated insulin delivery for type 1 diabetes. *Diabetes and endocrine pancreas. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2006; 13(2): 205-11.
31. **Chu LY.** Controlled release systems for insulin delivery. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2005; 15(9):1147-55.
32. **Weinzimer SA, Tamborlane WV.** Sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes and the endocrine pancreas. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2008; 15(2):118-22.
33. **Buckingham B, Caswell K, Wilson DM.** Real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes and the endocrine pancreas II. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2007; 14(4):288-95.

34. **Buckingham B, Block J, Wilson DM.** Continuous glucose monitoring. *Diabetes and the endocrine pancreas II. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2005; 12(4):273-79.
35. **Meyerhoff C, Menner FJ, Bischof F, Sternberg F, Pfeiffer EF.** Combination of Microdialysis and Glucose Sensor for Continuous On Line Measurement of the Subcutaneous Glucose Concentration: Theory and Practical Application. *Horm Metab Res* 1994; 26:538-43.
36. **Steinkuhl R, Hinkers H, Dumschat C, Knoll M, Cammann K.** Glucose Sensor in Containment Technology. *Horm Metab Res* 1994; 26:531-33.
37. **Lager W, v Lucadou I, Nischik H, Nowak T, Preidel W, Ruprecht L, Stanzel MJ, Tegender V.** Implantable Electrocatalytic Glucose Sensor. *Horm Metab Res* 1994; 26:526-30.
38. **Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Hoß U, Mayer H, Bischof F, Pfeiffer EF.** Calibration Problems of Subcutaneous Glucosensors when Applied „In-Situ“ in Man. *Horm Metab Res* 1994; 26:523-25.
39. **Fischer U, Rebrin K, v Woedtke T, Abel P.** Clinical Usefulness of the Glucose Concentration in the Subcutaneous Tissue – Properties and Pitfalls of Electrochemical Biosensors. *Horm Metab Res* 1994; 26:515-22.
40. **Hingorjo MR, Syed S, Qureshi MA, Kumar A.** Current trends in type 1 diabetes mellitus – stem cells and beyond. *J Pak Med Assoc* 2007; 57 (12):603-6.
41. **Dieterle CD, Veitenhansl M, Gutt B, Arbogast H, Meier GR, et al.** Impaired Glucose Tolerance in Pancreas Grafted Diabetic Patients is Due to Insulin Secretory Defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:647-53.
42. **Balamurugan AN, Bottino R, Giannoukakis N, Smetanka C.** Prospective and challenges of islet transplantation for the therapy of autoimmune diabetes. *Pancreas* 2006; 32:231-43.

43. **Beck J, Angus R, Madsen B, Britt D, Vernon B, Nguyen KT.** Islet Encapsulation: Strategies to Enhance Islet Cell Functions. *Tissue Engineering* 2007; 13(3):589-99.
44. **Gaglia JL.** The state of islet transplantation. *Diabetes and the endocrine pancreas. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2006; 13(2):199-204.
45. **Samson SL, Chan L.** Gene therapy for diabetes: reinventing the islet. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2006; 17(3):92-100.
46. **Palma CA, Lindemann R, Tuch BE.** Blood into β -cells: can adult stem cells be used as a therapy for Type 1 diabetes? *Regen Med* 2008; 3(1):33-47.
47. **Shamblott MJ, Clark GO.** Cell therapies for type 1 diabetes mellitus. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2004; 4(3):269-77.
48. **Chao KC, Chao KF, Fu YS, Liu SH.** Islet-Like Clusters Derived from Mesenchymal Stem Cells in Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord for Transplantation to Control Type 1 Diabetes. *PloS ONE* 2008; 3(1):e1451.
49. **Trucco M.** Regeneration of the pancreatic β -cell. *J Clin Invest* 2005; 115(1):5-12.
50. **Drukker M, Katchman H, Katz G, Even-Toy Friedman S, Shezen E, Hornstein E, et al.** Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells* 2006; 24:221-29.
51. **Li L, Baroja ML, Majumdar A, Chadwick K, Rouleau A, Gallacher L, et al.** Human embryonic stem cells possess immune-privileged properties. *Stem Cells* 2004; 22:448-56.
52. **Brown WM.** TRX-4 (TolerRx Inc). *J Drugs* 2006; 9:283-91.

53. **Brown WM.** Anti-CD3 antibody MacroGenies Inc. *Curr Opin Investig Drugs* 2006; 7:381-88.
54. **Toeller M.** Evidenz-basierte Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005;14:75-94. (*Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft*)
55. **Krumwiede KH.** Kohlenhydrate richtig schätzen und einschätzen. Ernährung bei Diabetes mellitus. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien Nr. III* 2007;149: 91-6.
56. *The Official Website of the Glycemic Index and GI database.* Human Nutrition Unit, School of Molecular and Microbial Biosciences, University of Sydney; Available from: www.glycemicindex.com (abgerufen am 24.04.2008)
57. **Monro J, Shaw M.** Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):237S-43S.
58. **Mitchell HL.** The glycemic index concept in action. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(suppl):244S-46S.
59. **Wolever TMS, Brand-Miller JC, Abernethy J, Astrup A, Atkinson F, et al.** Measuring the glycemic index of foods : interlaboratory study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):247S-57S.
60. **Riccardi G, Rivellese A, Giacco R.** Role of glycemic index and glycemic load in the healthy state, in prediabetes, and in diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl): 269S-74S.
61. **Howlett J, Ashwell M.** Glycemic response and health: summary of a workshop. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):212S-16S.

62. **Jenkins D, Kendall C, Augustin L, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, Jenkins A, Axelsen M.** Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002;76(suppl):266S-73S.
63. **Miles JM.** A role of the glycemic index in preventing or treating diabetes? *Am J Clin Nutr* 2008;87:1-2.
64. **Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J.** Glycemic response and health – a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):258S-68S.
65. **Gagné L.** The glycemic index and glycemic load in clinical practice. *Explore (NY)* 2008; Jan-Feb; 4(1):66-9.
66. **Arteaga Llona A.** The glycemic index. A current controversy. *Nutr Hosp* 2006;21:53-9.
67. **Boyer J, Liu RH.** Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition Journal* 2004;3:5.
68. **Hofer M, Grill D, Hecke K, Herbinger K, Keppel H, Monschein S, Stampar F, Toplak H, Veberic R.** Inhaltsstoffe alter Apfelsorten unter diätetischem Aspekt – Schwerpunkt Diabetes. *J Ernährungsmed* 2005; 7(1):30-3.
69. *Apfelsorten-Datenbank der Obstbauversuchsanlage St. Andrä im Lavanttal*; Available from: www.ova-online.at/datenbank/apfelsorten.php (abgerufen am 24.04.2008)
70. *Sortenmappe der Arche Noah/Naturschutz Niederösterreich*; Available from: www.arche-noah.at (abgerufen am 24.04.2008)
71. *OPST Obst Partner Steiermark GmbH, Gleisdorf*; Available from: www.frisch-saftig-steirisch.at/index.php (abgerufen am 24.04.2008)

72. *Steirerfrucht Betriebsges.m.b.H. & Co KG*, St. Ruprecht an der Raab; Available from: www.steirerfrucht.at/IP/Produkte_Produktsortiment_Apfel.htm (abgerufen am 24.04.2008)
73. *Bio-Obst Augustin KG, Jork/Deutschland*; Available from: www.bioaugustin.de/produktinfos-sortenvielfalt.html (abgerufen am 24.04.2008)
74. *Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) der European Medicines Agency (emeA)* für Insuman rapid[®], Jänner 2006; Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit; Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Insuman/089696de1.pdf> (abgerufen am 30.04.2008)
75. *Arzneimittelinformation aus MEDIS*, Stand: März 2008

Anhang

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Vergleich des Einflusses der Verwendung zweier verschieden schnell wirksamer Insuline (Insulin Glulisin versus Altinsulin) und zweier steirischer Apfelsorten (Streuobst) auf die postprandiale Hyperglykämie bei PatientInnen mit Typ I Diabetes mellitus (Pilotstudie)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer klinischen Prüfung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt/Ärztin sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als TeilnehmerInnen an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Menschen essen gerne Produkte mit viel Geschmack und bevorzugen daher oft an ihrem Lebensort wachsendes Obst gegenüber solchem aus dem Supermarkt. Der Zweck dieser klinischen Prüfung ist es, die Bedeutung des Kohlenhydratgehaltes von industriell genutzten Apfelsorten und von Streuobstsorten zu untersuchen. Zahlreiche Diätempfehlungen raten als Zwischenmahlzeit zum Verzehr eines „sauren“ Apfels und geben für einen mittelgroßen Apfel an, dass er ca. 1 BE (12g Kohlenhydrat) enthält. Doch aus Voruntersuchungen konnte bereits festgestellt werden, dass verschieden süß schmeckende Äpfel (süß, sauer, harmonisch) einen gleichermaßen

unterschiedlichen Kohlenhydratgehalt aufweisen und keineswegs immer ca. 1 BE enthalten. Für Typ I DiabetikerInnen ist es aber möglicherweise von Bedeutung, den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit exakt einschätzen zu können, um eine zu starke Blutzuckererhöhung nach der Mahlzeit zu vermeiden und so langfristige Spätfolgen zu reduzieren.

2. Wie läuft die klinische Prüfung ab?

Die klinische Prüfung wird in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz des LKH Univ.- Klinikums Graz durchgeführt, und es werden insgesamt 12 Personen daran teilnehmen.

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 4 Tage dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Prüfung werden im Abstand von einigen Tagen die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

Am ersten Studientag benötigen wir zusätzlich zu den Blutabnahme-Profilen im Rahmen der Untersuchungen eine Normal-(Standard-)Blutabnahme.

An den 4 Studientagen folgt ein Blutabnahme-Profil zum Zeitpunkt 0 min (= vor dem Apfelverzehr). Anschließend werden Sie gebeten, zwei von uns bereitgestellte Äpfel zu essen und hiezu unmittelbar vorher das notwendige Insulin zu spritzen, wobei sie jeweils 2x Apidra® und 2x Insuman Rapid® verwenden werden, je 1x mit zwei industriell produzierten Äpfeln und zwei Streuobst-Äpfeln. Nach dem Verzehr der Äpfel werden weitere Blutabnahmen zum Zeitpunkt 30 min, 60 min, 120 min, 180 min, und 240 min durchgeführt um den Blutzuckeranstieg festzustellen und vergleichen zu können. Das benötigte Blut wird aus einer Verweilkanüle, die Sie vor Untersuchungsbeginn bekommen, entnommen.

Sie werden also gebeten, hiezu 4x in die Diabetes- und Stoffwechselambulanz zu kommen.

Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

3. Was ist Insulin Glulisin (Apidra®) und was ist Altinsulin (Insuman Rapid®)?

Insulin Glulisin (Apidra®) ist ein Arzneimittel, welches in Österreich zugelassen ist. Dieses Medikament ist ein Insulin-Analogon (sehr ähnlich dem Insulin, aber schneller und kürzer wirksam) und wird gegenwärtig bei der Behandlung von Diabetes mellitus zur Abdeckung des Mahlzeiteninsulinbedarfes verwendet. Die von Ihnen verwendete Dosis soll die sein, die Sie auch sonst für 2 Äpfel verwenden würden.

Im Rahmen dieser Studie wird *Insulin Glulisin (Apidra®)* mit *Altinsulin (Insuman Rapid®)* verglichen, einem klassischen Insulin, das nicht verändert ist, später zu

wirken beginnt und etwas länger nachwirkt. Auch dieses ist ein bereits für die Behandlung von Diabetes mellitus zugelassenes Arzneimittel.

4. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?

Die Untersuchung hat für Sie im Moment keinen Nutzen. Die Ergebnisse werden Ihnen aber nach Auswertung mitgeteilt werden (sowohl ihre eigenen als auch die mittleren Daten der 12 Personen). Damit werden wir alle lernen, welchen Einfluss der verschiedenen hohe Zuckergehalt der Äpfel tatsächlich auf den Blutzucker nach der Mahlzeit haben wird und ob eines der beiden Insuline ein besseres Verhalten der Blutzuckerkurve erzielen wird.

Die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung sollen veröffentlicht werden und damit dazu beitragen, dass für andere Patienten, die dieselbe Erkrankung haben wie Sie, die Behandlung verbessert wird.

5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Die erste Blutabnahme kann zu Schmerzen und (selten) Rötungen an der Einstichstelle und „blauen Flecken“ führen. Auch die Behandlung mit beiden verwendeten Insulinen kann zu Nebenwirkungen oder Beschwerden führen. Die bislang beobachteten Nebenwirkungen und Beschwerden umfassen Rötungen und Schmerzen an der Injektionsstelle und sind Ihnen von Ihrer Diabetesbehandlung her ebenso bekannt wie mögliche Unterzuckerungen, wenn zu viel Insulin eingesetzt wurde. Bitte teilen Sie uns etwaige Nebenwirkungen mit. Falls eine an sich kaum vorstellbare Unterzuckerung eintritt, ist Traubenzucker für Sie bereitgestellt.

6. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Sie werden gebeten Ihre normalen Medikamente an ALLEN 4 Tagen gleichermaßen einzunehmen und uns mitzuteilen wenn Medikamente mit möglichem direkten Einfluss auf den Blutzucker (z.B. Cortisonsalben, Tabletten) hinzugekommen sind. In jedem Fall fragen Sie den Arzt/die Ärztin.

7. Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Die Studie umfasst 4 Untersuchungstage, die Sie bei uns in der Ambulanz verbringen werden (8 Uhr bis ca. 13 Uhr).

8. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, teilen Sie diese Ihrem Arzt mit, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen/Krankheiten umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

9. Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung gemäß § 32 Arzneimittelgesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmaterials in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der

*Wiener Städtischen
Allgemeine Versicherungs-AG
HF 2 Haftpflicht Fachabteilung
Argentinerstrasse 22
A-1040 Wien
Tel.: 050 350*

unter der Polizzenummer 08-N811.957 abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanwaltschaft oder Patientenvertretung wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Arzt/Ärztin, unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten.
- müssen Sie sich dem behandelnden Arzt/Ärztin - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.

10. Informationen für gebärfähige Frauen – Schwangerschaftstest

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser klinischen Prüfung NICHT teilnehmen. Um jedes Risiko auszuschließen wird vor Beginn der klinischen Prüfung bei allen Studienteilnehmerinnen ein routinemäßiger Schwangerschaftstest durchgeführt, wofür Sie gebeten werden, eine Harnprobe abzugeben.

11. Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Arzt/Ärztin wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf

dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Arzt/Ärztin entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- b) Ihr behandelnder Arzt/Ärztin hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;

12. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter, sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

13. Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

14. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als PatientInnen und TeilnehmerInnen an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak

Ständig erreichbar unter: 0316/385-80246 bzw 06641045558

Name der Kontaktperson: Lydia Stadlober und Veronika Seidl

Ständig erreichbar unter: 0316/385-6824 bzw 06763610554 und 06504203430

15. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung „Postprandiale Hyperglykämie bei Typ I DiabetikerInnen unter dem Einfluss von zwei Apfelsorten und zwei Insulinen“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ausführlich und verständlich über die beiden Insuline, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Arzt/Ärztin verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte der zuständigen Behörden beim Arzt/Ärztin Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Arzt/Ärztin.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten/der Patientin)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes/Ärztin)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Zuname: Veronika Seidl
Geburtstag: 27.03.1984
Geburtsort: Friesach/Ktn.
Wohnort: Neumarkt in der Stmk.
Staatsangehörigkeit: Österreich
Religionsbekenntnis: römisch-katholisch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1990-1994 Volksschule Neumarkt
1994-1998 Hauptschule II Neumarkt
1998-2002 Bundesoberstufenrealgymnasium Murau, Musischer Zweig
Juni 2002 Reifeprüfung

Studium:

2002-2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
November 2003 Abschluss des ersten Studienabschnitts
September 2007 Abschluss des zweiten Studienabschnitts
Oktober – Juli 2008 Dritter Studienabschnitt: Praktisches Studienjahr

Pflichtfamulaturen:

Juli 2004 5 Wochen Famulatur im Diakonissen-Krankenhaus Schladming, Allgemeine Chirurgie und Unfallchirurgie
Juli 2005 4 Wochen Famulatur im LKH Stolzalpe, Innere Medizin
Juli 2006 2 Wochen Famulatur im AKH Linz, Orthopädie
2 Wochen Famulatur im AKH Linz, Unfallchirurgie
Juli 2007 2 Wochen Famulatur im LKH Stolzalpe, Anästhesiologie und Intensivmedizin
2 Wochen Famulatur im LKH Stolzalpe, Innere Medizin

Oktober 2007 – Juli 2008 Praktisches Jahr im Rahmen des 6. Studienjahres

- Klin. Abteilung für allgemeine Neurologie, Allgemeine Ambulanz, Univ. Klinik für Neurologie, LKH Graz (10 Wochen)
- Klin. Abteilung für Umweltdermatologie und Venerologie, Station C, Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie, LKH Graz (5 Wochen)
- Pflichtfamulatur in der allgemeinmedizinischen Praxis bei Dr. Johann Rainer, Mühlen (5 Wochen)
- PDU/Lungenfunktionsdiagnostik, Univ. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, LKH Graz (10 Wochen)

Vertiefte Ausbildung/Spezielle Studienmodule:

- Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Gesundheits- und Medizinökonomie
- Molekulare Humangenetik – Forschung & Diagnostik
- Dermatoonkologie

Wahlfächer:

- Medical English in Clinical Practice
- Einführung in die Akupunktur I
- Expeditions- und Wilderness-Medizin

Praktika:

Juli/August 2003 5 Wochen Feriarbeit im Altenwohnheim „Haus Katharina“ in Neumarkt in der Stmk.

Persönliche Interessen:

- Orchester- und Vorstandsmitglied im Gitarren Ensemble Graz (GEG)
- Mitarbeit an der Gestaltung von Jugend- und Familiengottesdiensten
- Tanzen
- Reisen