

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K.-M. Debatin

**Insulininjektion und Schmerz bei Kindern mit Diabetes
mellitus – eine prospektive, kontrollierte, nicht-
interventionelle Beobachtungsstudie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Martin Wepler
Steinfurt

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Beate Karges

2. Berichterstatter: PD Dr. Rainer Muche

Tag der Promotion: 30.05.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Diabetes mellitus Typ I	7
1.2 Alternativen zur Insulininjektion	8
1.3 Schmerzen bei der Insulininjektion	9
1.4 Fragestellung	10
2 Patienten und Methoden	11
2.1 Patientenauswahl	11
2.2 Studienplan	13
2.3 Datenerhebung	16
2.4 Statistische Auswertung	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Studienpopulation	24
3.2 Validität der Schmerzerfassung	26
3.3 Schmerzhaftigkeit von Insulininjektion und Blutzuckermessung	27
3.4 Vergleich von azidem und neutralem Insulin	29
3.5 Injektionsvolumen und Schmerz	31
3.6 HbA1c-Wert und Schmerzwahrnehmung	32
3.7 Auswirkung von Durchmesser und Länge der Nadel auf den Schmerz	33
3.8 Vergleich der Schmerzwahrnehmung von Insulinpen und Spritze	34
3.9 Injektionsort und Schmerzwahrnehmung	35
3.10 Prävalenz und Bedeutung der Schmerzwahrnehmung	37

4 Diskussion.....	40
4.1 Auswahl der Studienkohorte	40
4.2 Validität der Schmerzmessung	40
4.3 Schmerzvergleich Blutzuckermessung und Insulininjektion	43
4.4 Schmerzwahrnehmung von aziden Insulinen und neutralen Präparaten	44
4.5 Einfluss des Applikationsvolumens auf den Schmerz	45
4.6 Zusammenhang von HbA1c-Wert und Schmerzwahrnehmung	46
4.7 Einfluss von Durchmesser und Länge der Nadel auf den Schmerz	48
4.8 Schmerzvergleich Insulinpen und Spritze	48
4.9 Schmerzvergleich der Injektionsorte	50
4.10 Zeit und Logistik sind störend in der Diabetestherapie	51
4.11 Konsequenzen für die Therapie des Diabetes mellitus	53
5 Zusammenfassung	55
6 Literaturverzeichnis	57

Abkürzungsverzeichnis

B	Basalinsulin
BZ	Blutzucker
BZSM	Blutzuckerselbstmessung
cm	Zentimeter
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial (Diabetestherapiestudie)
E.	Escherichia (Bakterium)
G	Gauge (Maßeinheit für den Durchmesser von Injektionsnadeln)
GCP-Richtlinien	Good Clinical Practice-Richtlinien (internationaler ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard)
HbA1c	glykierte Form des physiologisch im Blut vorkommenden Hämoglobins
HOE901	industrieller Name für Insulin Glargin
HPLC	high performance liquid chromatography (analytische Methode in der Chemie)
ID	Identität
IE	Internationale Einheiten (pro Milliliter Insulinlösung)
kg	Kilogramm
m	männlich
mg/dl	Milligramm pro Deziliter (Mengeinheit)
mg/l	Milligramm pro Liter (Mengeinheit)
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule (Einheit des Drucks bei der Blutdruckmessung)
mM	Milli-Mol (Mengeinheit)
n	Anzahl
N	Normalinsulin
NPH-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
n.s.	nicht Signifikant

pH	Maß für die Stärke der sauren beziehungsweise basischen Wirkung einer wässrigen Lösung
rDNA	rekombinante Desoxyribonukleinsäure
r _s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
U40/U100	Insulineinheiten pro Milliliter Injektionslösung
vs.	Abkürzung für „gegen“
w	weiblich

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ I

Der Diabetes mellitus vom Typ I ist die häufigste Stoffwechselerkrankung im Kindesalter. Allein in Deutschland waren Mitte der 90er Jahre 21.000 bis 24.000 Kinder und Jugendliche unter 19 Jahren davon betroffen, mit einer Inzidenz von 17 pro 100.000 Einwohner [42]. Die Steigerung der Inzidenz beträgt pro Jahr in Europa 3.2% [10], weltweit sind es 3% [36].

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ II, dessen Ursache, zumindest im Anfangsstadium, ein relativer Insulinmangel ist, liegt beim Typ I ein absoluter Insulinmangel vor, da keine körpereigene Insulinproduktion mehr stattfindet. Dieser pathogenetische Unterschied zwischen den beiden Diabetesformen hat therapeutische Konsequenzen: während bei beiden Formen eine geeignete Ernährung und körperliche Aktivität wichtige Therapieprinzipien sind, ist beim Diabetes Typ I zusätzlich immer auch eine exogene Insulinzufuhr notwendig, die seit der Entdeckung dieses Hormons 1921 durch den kanadischen Orthopäden Frederick Grant Banting subkutan in die Haut erfolgt [63]. Die Höhe der Insulindosis orientiert sich am kurzfristig gemessenen Glukosespiegel und am längerfristig gemessenen Anteil des glykierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin (HbA1c). Die Erreichung normnaher Blutwerte in der Diabetestherapie, gemessen anhand der Blutglukose und des HbA1c, ist eine wichtige Voraussetzung zur Vermeidung von vaskulären Schäden (Mikro- und Makroangiopathien) [24, 29]. Die dauerhaft normoglykämische Stoffwechsellage ist das primäre Ziel der Therapie, die Akzeptanz der erforderlichen Verhaltensweisen ist abhängig von den Erwartungen, dem Selbstvertrauen und den täglichen Erfahrungen mit der Behandlung [4].

Da es sich sowohl bei der Blutentnahme zur Messung von Glukose und HbA1c als auch bei der Insulininjektion um invasive, mit Schmerz verbundene, Maßnahmen handelt, ist die Akzeptanz der Therapie häufig eingeschränkt [34]. Beide Maßnahmen sind ein bedeutender Faktor in der Wahrnehmung von Patienten mit einem Diabetes mellitus [5, 26] und stellen nicht selten ein Hindernis für den aktiven Beginn und das Fortführen einer Diabetesbehandlung dar [35].

Sind die Patienten jedoch zufrieden mit ihrer aktuellen Therapie im Sinne einer niedrigen Belastung und leichten Integration in den allgemeinen Tagesablauf, und wird ihnen so die Möglichkeit gegeben, sich mit ihrer Erkrankung abzufinden, ist dies assoziiert mit einer langfristig positiv und günstig verlaufenden metabolischen Kontrolle und einer daraus resultierenden Verbesserung der Therapie des Diabetes mellitus [11, 62].

1.2 Alternativen zur Insulininjektion

Immer wieder wurde in der Vergangenheit versucht, Alternativen für die Applikation des Insulins zu finden, zum Beispiel die orale Gabe als „Insulinpille“. Hierbei kommt es jedoch im Magen-Darm-Trakt aufgrund der Zusammensetzung des Insulins aus verschiedenen Aminosäuren sofort zur Zersetzung. Zudem fehlen Transportsysteme, die in der Lage wären, das Hormon zu absorbieren [17].

Eine weitere Möglichkeit ist die Verabreichung als Nasenspray. Dies stellt aufgrund der schnellen Resorption eine interessante Alternative dar, jedoch ist wegen der geringen Bioverfügbarkeit [19] auch diese Form der Applikation für den klinischen Einsatz nicht geeignet. In neuerer Zeit wurde inhalierbares Insulin in Form eines Aerosols entwickelt, ähnlich der Applikation von Antiasthmatica. Doch zeigten klinische Studien, dass auch diese Verabreichungsform nicht ohne die subkutane Injektion auskommt, allenfalls durch eine Kombination aus beidem ist eine ausreichende Blutzuckereinstellung möglich [44, 52].

Somit bleibt die parenterale und subkutane Injektion derzeit unabdingbar [7, 17]. Es gibt zwar mittlerweile die Möglichkeit der Verwendung von Insulinpumpen über dauerhaft subkutan liegende Kanülen, die sich in klinischen Studien als schmerz- und angstreduzierend bezüglich der Insulininjektion erwiesen haben [13], jedoch steht einer breitflächigen Nutzung dieser Injektionstechnik eine strenge Indikationsstellung gegenüber. Dadurch ist der Großteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus vom Typ I weiterhin auf die schmerzhafteste, täglich mehrfache Injektion des Insulins angewiesen. Auch bei der Blutzuckermessung konnte im Rahmen des technologischen Fortschrittes das Ausmaß des körperlichen Eingriffs verringert und die Handhabung der nötigen technischen Hilfsmittel vereinfacht werden, aber es bleibt ein invasiver Eingriff.

1.3 Schmerzen bei der Insulininjektion

Speziell bei der Insulininjektion gibt es viele Faktoren, die das Ausmaß der individuellen Schmerzempfindung beeinflussen. Ältere Studien konnten hierzu bereits die Länge, die Schärfe und den Durchmesser der Injektionsnadel [38, 41], den Injektionsort [15], und das injizierte Volumen [6, 22, 54] ausmachen.

Auch die chemische Zusammensetzung der Stoffe, die injiziert werden, scheint eine beeinflussende Rolle zu spielen [9, 27]. Zwei Studien [9, 54] haben hierzu systematisch das Verhalten von aziden ($\text{pH} < 6$) und neutralen ($\text{pH} 7$) Lösungen an gesunden Probanden untersucht und fanden heraus, dass ein niedrigerer pH -Wert zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führt. Die Ursache hierfür wird in einer Reizung säuresensibler Ionenkanäle der kutanen Schmerzrezeptoren durch die in den sauren Lösungen enthaltenen Protonen gesehen [21].

Während man lange Zeit für die Gewinnung von Insulin aus tierischen Quellen, zum Beispiel das Schwein, angewiesen war, machten in den 80er Jahren biochemische Verfahren eine gentechnische Herstellung möglich, was wiederum die Entwicklung von neuen Insulinmolekülen mit modifizierten chemischen Charakteristika vorantrieb [37].

So ist Insulin Glargin (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin, HOE901, Lantus), ein langwirksames Insulinanalogon entwickelt worden, das durch biochemische Änderungen bereits bekannter Insulinformulationen im schwach sauren Bereich ($\text{pH} 4$) vollständig löslich ist [47], im physiologischen pH -Bereich ($\text{pH} 7.4$) hingegen nur schwer. Nach Injektion in das neutrale pH -Milieu der subkutanen Hautschicht ($\text{pH} 7.4$) präzipitiert es und erreicht dadurch seine typischen pharmakokinetischen Eigenschaften, wie einen flachen, kontinuierlich verlaufenden Wirkspiegel ohne Wirkungsmaximum [30]. Dies macht eine einmalige Applikation pro Tag ausreichend, im Gegensatz zu anderen Basalininsulinanaloga, die zweimal täglich gespritzt werden müssen [16].

Dieser große Vorteil in der Pharmakokinetik des Insulin Glargin beinhaltet jedoch anscheinend einen Schwachpunkt: zwei große Studien [39, 40] an Patienten mit Diabetes mellitus Typ I konnten bei der Untersuchung anderer Fragestellungen nebenbefundlich feststellen, dass der Injektionsschmerz nach Applikation des sauren Insulins grösser war als bei dem neutralen NPH-Insulin. Diese Tatsache würde zu den Ergebnissen von Franson et al. [9] passen, die die erhöhte Schmerzempfindung bei der Applikation saurer Lösungen feststellen konnten.

Andererseits konnten bisher keine Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung der verschiedenen Basalinsuline gefunden werden [46]. Insgesamt wurde diese Fragestellung jedoch noch nicht systematisch untersucht.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob die Injektion des sauren Insulin Glargin (pH 4) schmerzhafter ist als die von neutralen Insulinen. Dazu sollte durch die Anwendung einer visuellen und verbalen Skala eine quantitative Erfassung des Schmerzes erfolgen.

Im Anschluss daran stand die Erhebung der Prävalenz und Bedeutung der Schmerzwahrnehmung für die Patienten während der Insulininjektionen und der Blutentnahmen im Vordergrund. Durch einen Fragebogen in halb offenem Stil sollten die entscheidenden Parameter erfasst werden, um die Konsequenzen der Therapie und ihre Stellung im Alltag bei jungen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 evaluieren zu können.

Die Ergebnisse sollten uns helfen, die individuelle Rolle der Schmerzempfindung in der Therapie des Diabetes mellitus genauer zu betrachten, denn diese ist bislang nicht genau untersucht [35, 59].

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Bei den Patienten, durch die die Daten für diese Studie gewonnen wurden, handelt es sich um Kinder und Jugendliche, von denen jeder aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 1 in der Diabetessprechstunde der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm in Behandlung war. Im Zeitraum der Datenerfassung vom 1. September 2005 bis zum 30. Dezember 2005 wurden 193 dieser Patienten routinemäßig in der Ambulanz vorstellig. Bei der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Ulm handelt es sich um ein Zentrum mit einer geschätzten Behandlungsrate von über 80 Prozent aller erkrankten pädiatrischen Diabetespatienten in der Region.

Für den Einschluss in diese Studie galten folgende Kriterien: ein bekannter Diabetes mellitus Typ 1, eine Erkrankungsdauer von mehr als sechs Monaten, die eigenständige Insulinapplikation, drei oder mehr Insulineinzelinjektionen pro Tag und ein Alter von 6 bis 21 Jahren. Ist während oben genanntem Zeitraum ein Schmerzmedikament eingenommen worden, eine klinisch diagnostizierte Angststörung oder diabetische Polyneuropathie bekannt gewesen, wurde von einer Teilnahme abgesehen.

Im Rahmen der Routineuntersuchung in der Diabetessprechstunde kam es zum Erstgespräch mit den Patienten und/oder den Eltern. Nach schriftlichem Einverständnis zur Teilnahme wurden Basisdaten zu dem jeweiligen Patienten und seiner Insulintherapie erhoben (Abbildung 1). Um eine mögliche Befangenheit seitens der Patienten oder deren Eltern bei dieser Studie zu vermeiden, wurde darauf verzichtet, die genaue Fragestellung dieser Arbeit anzugeben.

Grunderfassungsbogen Basisdaten Datum.....

Patienteninitialen:.....	Geschlecht m w
Geburtsdatum:.....	
Diabetesmanifestation:.....	ID Nummer:.....

Körperhöhe.....cm Körpergewicht.....kg

Blutdruck...../.....mmHg Herzfrequenz...../min

Urinalbuminwert.....mg/l

Retinopathie ja nein

Neuropathie ja nein

Analgetika ja nein

Angst/Phobie ja nein

Andere Erkrankungen.....

Grunderfassungsbogen Insulintherapie

HbA1c.....%

Gesamtdosis pro Tag.....IE

Normalinsulin..... U40 U100

Basalinsulin..... U40 U100

Insulindosis

- Morgens.....N/B
- Mittags.....N/B
- Abends.....N/B
- Spät.....N/B

Anzahl der Injektionen pro Tag.....

Injektionsort Bauch Oberschenkel Oberarm Po/Hüfte

Injektionsgerät Pen Spritze

Injektionsnadel Stärke.....G Länge.....mm

Blutzuckermessung Lanzettentyp..... Tiefe.....

Abbildung 1: Grunderfassungsbögen Basisdaten und Insulintherapie. HbA1c = glykiertes Hämoglobin. IE = internationale Einheiten. U40/100 = Insulineinheiten pro Milliliter Injektionslösung. N/B = Normal- oder Basalinsulin. G = Gauge (Maßeinheit). ID = Identität. cm = Zentimeter. kg = Kilogramm. mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule (Einheit des Drucks zur Blutdruckmessung). min = Minute. mg/l = Milligramm pro Liter. mm = Millimeter. m = männlich. w = weiblich.

2.2 Studienplan

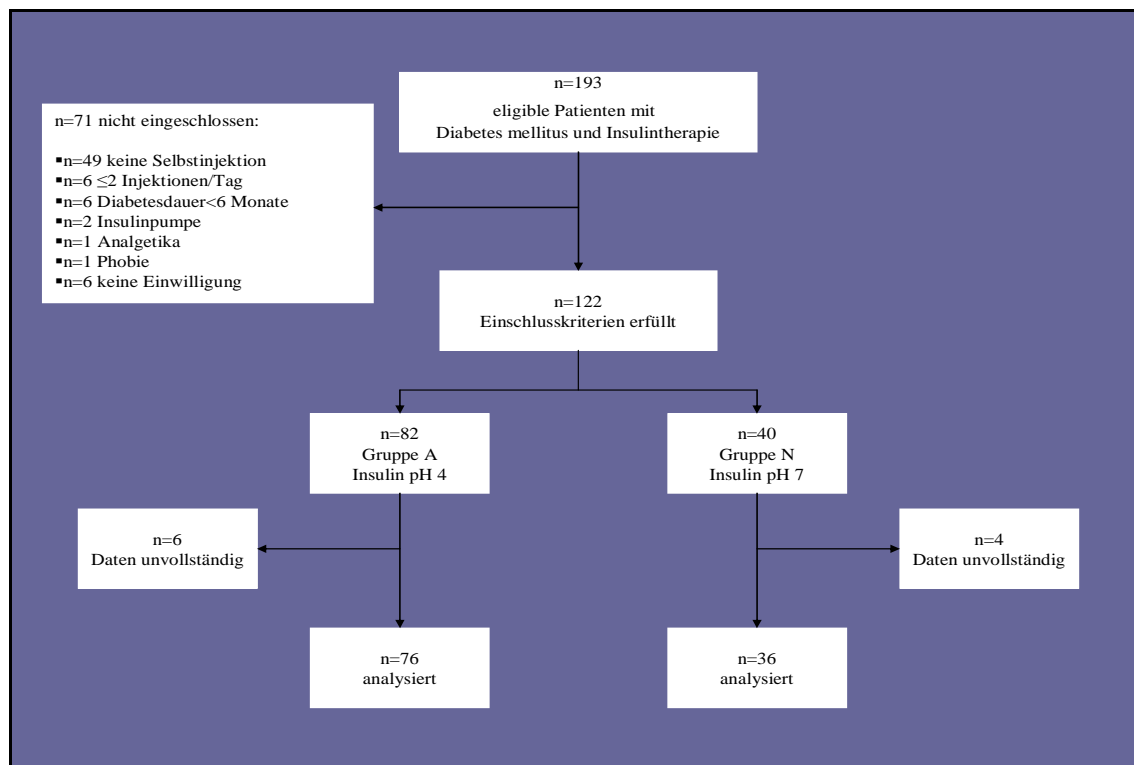


Abbildung 2: Patientenrekrutierung. pH = Maß für die Stärke der sauren bzw. basischen Wirkung einer wässrigen Lösung, n = Anzahl Patienten.

Nach Auswertung der klinischen Parameter und der Basisdaten zur Insulintherapie erfüllten 122 Patienten die Einschlusskriterien (Abbildung 2). Diese sollten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Entscheidendes Kriterium hierfür war die Therapie des Diabetes mellitus Typ I. Diese gestaltet sich üblicherweise als intensivierete Insulintherapie, die sich zusammensetzt aus der Applikation eines lang wirksamen Basalinsulins und der Verabreichung von kurz wirksamen Insulinen. Das Basalinsulin wird je nach Präparat ein- oder zweimal täglich gespritzt. Die kurzwirksamen Insuline werden direkt oder kurz vor den Hauptmahlzeiten verabreicht oder können zur Senkung akut hoher Blutzuckerspiegel verwendet werden.

Auf dem Grunderfassungsbogen für die Insulintherapie sollten unter anderem die verschiedenen Insuline der jeweiligen Patienten angegeben werden. Diejenigen, die als Basalinsulin das saure Insulin Glargin (pH 4) spritzten, sollten die eine Gruppe (Gruppe A) bilden, die Patienten, die neutrale Basalinsuline (pH 7) verwendeten, die Vergleichsgruppe (Gruppe N).

Bei den kurz wirksamen Insulinen, auch als Normal- oder Altinsuline bezeichnet, unterschieden sich die Präparate in den Gruppen nicht. Ebenso war die Blutzuckermessung als standardisiertes Messverfahren in beiden Gruppen gleich. Die Zielgrösse sollte die Schmerzwahrnehmung sowohl bei der Applikation der Basalinsuline und der Normalinsuline als auch bei der Blutzuckermessung sein. Somit ergab sich die folgende Einteilung des Studienkollektives (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der Beobachtungsgruppen. NPH = Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin. pH = Maß für die Stärke der sauren bzw. basischen Wirkung einer wässrigen Lösung.

Gruppe A	Gruppe N
A1 Glargin (pH 4)	B1 NPH (pH 7)
+	+
A2 Normalinsulin	B2 Normalinsulin
+	+
A3 Blutzuckermessung	B3 Blutzuckermessung

Es wurden dann folgende Vergleiche innerhalb der Gruppen als auch zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt:

- A1 vs. B1 (interindividuell)
- A1 vs. A2 (intraindividuell)
- B1 vs. B2 (intraindividuell)
- A2 vs. B2 (interne Kontrolle)
- A3 vs. B3 (interne Kontrolle)

Die Erfassung der Schmerzwahrnehmung bei der Injektion der Normalinsuline und der Messung des Blutzuckerwertes sollte als interne Kontrolle dienen. Dadurch konnte angenommen werden, dass ein eventueller Unterschied in der Empfindung der Schmerzen nach der Basalinsulininjektion auch wirklich auf die unterschiedlichen Insulinpräparate zurückzuführen ist.

Um eine standardisierte, optimierte Durchführung der Insulininjektion zu gewährleisten, wurde im Anschluss an die Erhebung der klinischen Basischarakteristika das Prozedere der Insulininjektion besprochen und gegebenenfalls eine Anleitung zur korrekten Injektionstechnik gegeben. Die Vorgabe sollte sein, dass alle Diabetespatienten die Nadel in einem Winkel von 45 Grad einstechen und selbige nach der Injektion des Insulins für ca. sechs Sekunden (bis 10 zählen) noch in der Haut stecken lassen. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass es keine groben Abweichungen bei der Durchführung der Injektion gab, die sich auf die Schmerzen während oder nach dieser hätten auswirken können.

Die Injektionsnadeln hatten bei den pädiatrischen Patienten eine Länge von 6 oder 8 mm und einen Durchmesser von 0,25 mm (31G) oder 0,30 mm (30G). Anweisung war ein Nadelwechsel nach jeder Injektion. Auch die Lanzetten zur Gewinnung des Kapillarblutes für die Blutzuckermessung hatten entsprechend den üblichen Standards einen Durchmesser von 0,36 mm (28G).

Der auf dem Grunderfassungsbogen für die Insulintherapie festgehaltene Anteil des glykierten Hämoglobins im Blut ist ein Parameter von an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zur Langzeitkontrolle der diabetischen Stoffwechsellage. Es ist die mit Glukosemolekülen besetzte Form des physiologisch im Blut vorkommenden Hämoglobins. Der Wert unserer Studienteilnehmer wurde bestimmt durch HPLC (high performance liquid chromatography, eine Form der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie, A1c2.2 Plus, TOSOH Corporation, Missouri, USA), standardisiert in Anlehnung an DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) mit einem Referenzbereich von 4,2-6,0%.

Zu Zwecken der Studie wurde nichts an der laufenden Therapie verändert, sowohl aus ethischen als auch aus organisatorischen Gründen. Die Genehmigung zur Durchführung der Studie seitens der Ethikkommission der Universität Ulm lag zu Beginn vor. Ebenso wurden bei der Datensammlung die GCP-Richtlinien und die Maßgaben der Deklaration von Helsinki eingehalten.

2.3 Datenerhebung

Zur Detektion feiner Unterschiede bei milden bis moderaten Schmerzen verwendeten wir eine optimierte visuelle Analogskala in Kombination mit einer verbalen Bewertungsskala. Die Bögen zur Erfassung dieser Zielgrösse (Abbildung 3 und Abbildung 4) gab es in dreifacher Ausführung für die Patienten, um die Schmerzwahrnehmung je einmal an drei aufeinander folgenden Tagen zu Hause dokumentieren zu können. Auf den drei Skalen sollte der Schmerz direkt nach der Injektion des Basalinsulins, des Normalinsulins und der Blutzuckermessung auf einem Balken dokumentiert werden. Die Distanz zwischen der Nullmarkierung und dem gesetzten Kreuz wurde mit einem Lineal ausgemessen. Der Balken hatte im Original eine Länge von 10,8 cm. Da wir bei der Auswertung Werte von 0 bis 10 angeben wollten, multiplizierten wir den in Zentimetern gemessenen Abstand mit 0,9259259. Dieser Wert errechnete sich aus 10 dividiert durch 10,8.

Neben dem Schmerz nach der Insulininjektion für Normal- und Basalinsulin galt es weiterhin den jeweiligen Injektionsort, die Dosis und die Uhrzeit anzugeben. Bei der Blutzuckermessung sollte zusätzlich der jeweilige Blutzuckerwert dokumentiert werden. Um Effekte auf die Nozizeption durch eine akute Hypo- oder Hyperglykämie auszuschließen, sollte eine Schmerzerfassung insgesamt nur dann erfolgen, wenn der gemessene Blutzuckerwert zwischen 70 und 250 mg/dl lag.

Name: _____ Datum: _____

Insulin:	Uhrzeit:	Insulindosis:	Ort:
----------	----------	---------------	------

Meine Insulinspritze gerade...

0 |—————| 10

...spüre ich überhaupt nicht	...spüre ich fast nicht	...spüre ich ein bisschen	...ist noch o.k.	...tut weh

Insulin:	Uhrzeit:	Insulindosis:	Ort:
----------	----------	---------------	------

Meine Insulinspritze gerade...

0 |—————| 10

...spüre ich überhaupt nicht	...spüre ich fast nicht	...spüre ich ein bisschen	...ist noch o.k.	...tut weh

Blutzuckermessung	Uhrzeit:	Blutzuckerwert:
-------------------	----------	-----------------

Meine Blutzuckermessung gerade...

0 |—————| 10

...spüre ich überhaupt nicht	...spüre ich fast nicht	...spüre ich ein bisschen	...ist noch o.k.	...tut weh

Platz für Bemerkungen:

Anleitung

- ✓ Jeweils **1x ankreuzen** zwischen 0 (gut) und 10 (schlecht)
- ✓aber nur wenn Zucker zwischen 70 und 250 mg/dl
- ✓ Alles zurückschicken im beiliegenden Umschlag! Vielen Dank!

Doch noch Fragen? Kinderklinik anrufen (Frau Riegger, 0731/50027738)

Abbildung 3: Schmerz erfassungsbogen zur Schmerzevaluation als Dreierskala. Das Kreuz sollte auf dem blauen Balken gemacht werden. Als Schmerzwert wurde der Abstand von der linken Balkenseite der Skala bis zum Kreuz ausgemessen, mit einem Faktor (0,9259259) multipliziert und dann als Wert zwischen 0 und 10 angegeben. Die Multiplikation mit dem Faktor war notwendig, da der Balken im Original eine Länge von 10,8 cm hatte (Faktorrechnung aus der Division von 10 und 10,8). mg/dl = Milligramm pro Deziliter.

Bei einigen Patienten wurde der Diabetes mellitus mit einer Mehrfachkombinationstherapie behandelt bei der entweder zwei kurz wirksame oder zwei lang wirksame Insuline verwendet wurden. Für die in diesem Fall notwendigen zwei Angaben bei dem jeweiligen Insulin gab es einen entsprechenden Evaluationsbogen mit einer Viererskala (Abbildung 4). Aus den zwei Werten für die entsprechende Insulinklasse wurde für die betreffenden Patienten der Mittelwert angegeben.

Von jedem Studienteilnehmer konnten so insgesamt drei Schmerzangaben pro Tag evaluiert werden. Durch die Erfassung der Zielgrösse an drei aufeinander folgenden Tagen entstand schlussendlich ein Schmerzmittelwert für die Normal- und Basalinsulininjektion sowie für die Blutzuckermessung für jeden Patienten dieser Studie.

Um sicher gehen zu können, dass die Technik der Datenerhebung von unseren Studienteilnehmern auch konzeptionell verstanden wurde, führten wir eine detaillierte Instruktion zur Schmerzevaluation und Dokumentation derselben im Rahmen des Ambulanzbesuches durch. Im Anschluss daran wurde der Ablauf der Blutglukosemessung im Rahmen einer praktischen Übung durchgegangen. Dies sollte durch das gleichzeitige Evaluieren der dabei empfundenen Schmerzen mit Hilfe der visuellen und verbalen Analogskala (Abbildung 3 und Abbildung 4) als Testlauf dienen, die korrekte Anwendung der Schmerzskala garantierend.

Für den Fall, dass zu Hause beim Umgang mit den Bögen noch Unklarheiten auftraten, haben wir auf jedem Blatt die Telefonnummer unserer Abteilung mit Namen des Ansprechpartners angegeben. Die ausgefüllten Bögen sollten in von uns vorgefertigten, frankierten Rückumschlägen von den Patienten oder deren Eltern an die Abteilung der Kinderklinik Ulm wieder zurückgesandt werden.

Name: _____ Datum: _____

Insulin:	Uhrzeit:	Insulindosis:	Ort:
Meine Insulinspritze gerade...			
 ...spüre ich überhaupt nicht	 ...spüre ich fast nicht	 ...spüre ich ein bisschen	 ...ist noch o.k.
 ...tut weh			

Insulin:	Uhrzeit:	Insulindosis:	Ort:
Meine Insulinspritze gerade...			
 ...spüre ich überhaupt nicht	 ...spüre ich fast nicht	 ...spüre ich ein bisschen	 ...ist noch o.k.
 ...tut weh			

Insulin:	Uhrzeit:	Insulindosis:	Ort:
Meine Insulinspritze gerade...			
 ...spüre ich überhaupt nicht	 ...spüre ich fast nicht	 ...spüre ich ein bisschen	 ...ist noch o.k.
 ...tut weh			

Blutzuckermessung	Uhrzeit:	Blutzuckerwert:
Meine Blutzuckermessung gerade...		
 ...spüre ich überhaupt nicht	 ...spüre ich fast nicht	 ...spüre ich ein bisschen
 ...ist noch o.k.		
 ...tut weh		

Platz für Bemerkungen: _____

Anleitung

- ✓ Jeweils 1x ankreuzen zwischen 0 (gut) und 10 (schlecht)
- ✓ ...aber nur wenn Zucker zwischen 70 und 250 mg/dl
- ✓ Alles zurückschicken im beiliegenden Umschlag! Vielen Dank!

Doch noch Fragen? Kinderklinik anrufen (Frau Riegger, 0731/50027738)

Abbildung 4: Schmerz erfassungsbogen zur Schmerzevaluation als Viererskala. Das Kreuz sollte auf dem blauen Balken gemacht werden. Als Schmerzwert wurde der Abstand von der linken Balkenseite der Skala bis zum Kreuz ausgemessen, mit einem Faktor (0,9259259) multipliziert und dann als Wert zwischen 0 und 10 angegeben. Die Multiplikation mit dem Faktor war notwendig, da der Balken im Original eine Länge von 10,8 cm hatte (Faktorerrechnung aus der Division von 10 und 10,8). mg/dl = Milligramm pro Deziliter.

Im Rahmen des zweiten regulären Besuchs in der Ambulanz, 12 bis 16 Wochen nach der eigentlichen Schmerzevaluation, sollten auf einem weiteren Bogen (Abbildung 5) allgemeine Fragen zur Insulintherapie beantwortet werden. Innerhalb eines kurzen Interviews wurden den Patienten die sechs Fragen mit den entsprechenden Antwortmöglichkeiten vorgestellt und anschließend die Angaben direkt vom Arzt dokumentiert, weiterhin zum Ausschluss möglicher Befangenheit unter Vorenthaltung der Arbeitshypothese. Die Häufigkeit der jeweiligen Antwortmöglichkeit wurde bei der Auswertung als Prozentsatz der Antworten aller Studienteilnehmer angegeben. Ziel war die Evaluierung der allgemeinen Schmerzwahrnehmung und der Präferenzen in der Therapie des Diabetes mellitus.

Name:	Datum:
1. Was tut dir mehr weh: Insulin spritzen oder Blutzucker messen?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Insulin viel mehr Insulin ein bisschen mehr beides gleich Blutzucker ein bisschen mehr Blutzucker viel mehr	
2. Was stört dich insgesamt mehr: Insulin spritzen oder Blutzucker messen?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Insulin viel mehr Insulin ein bisschen mehr beides gleich Blutzucker ein bisschen mehr Blutzucker viel mehr	
3. Ist es wichtig für dich, dass Insulin spritzen nicht wehtut?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
total wichtig sehr wichtig wichtig nicht so wichtig unwichtig	
4. Ist es wichtig für dich, dass Blutzucker messen nicht wehtut?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
total wichtig sehr wichtig wichtig nicht so wichtig unwichtig	
5. Was stört dich beim Spritzen am meisten?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
dass ich Zeit dafür brauche dass es weh tut dass ich es machen muss und die anderen nicht dass ich meine Sachen immer dabei haben muss was anderes	
6. Wie zufrieden bist du insgesamt mit deiner Insulinbehandlung?	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
total zufrieden sehr zufrieden zufrieden geht so unzufrieden	

Abbildung 5: Fragebogen zur Evaluation der Therapie des Diabetes mellitus.

Einen abschließenden Überblick über den genauen zeitlichen Ablauf dieser Studie gibt die Abbildung 6.

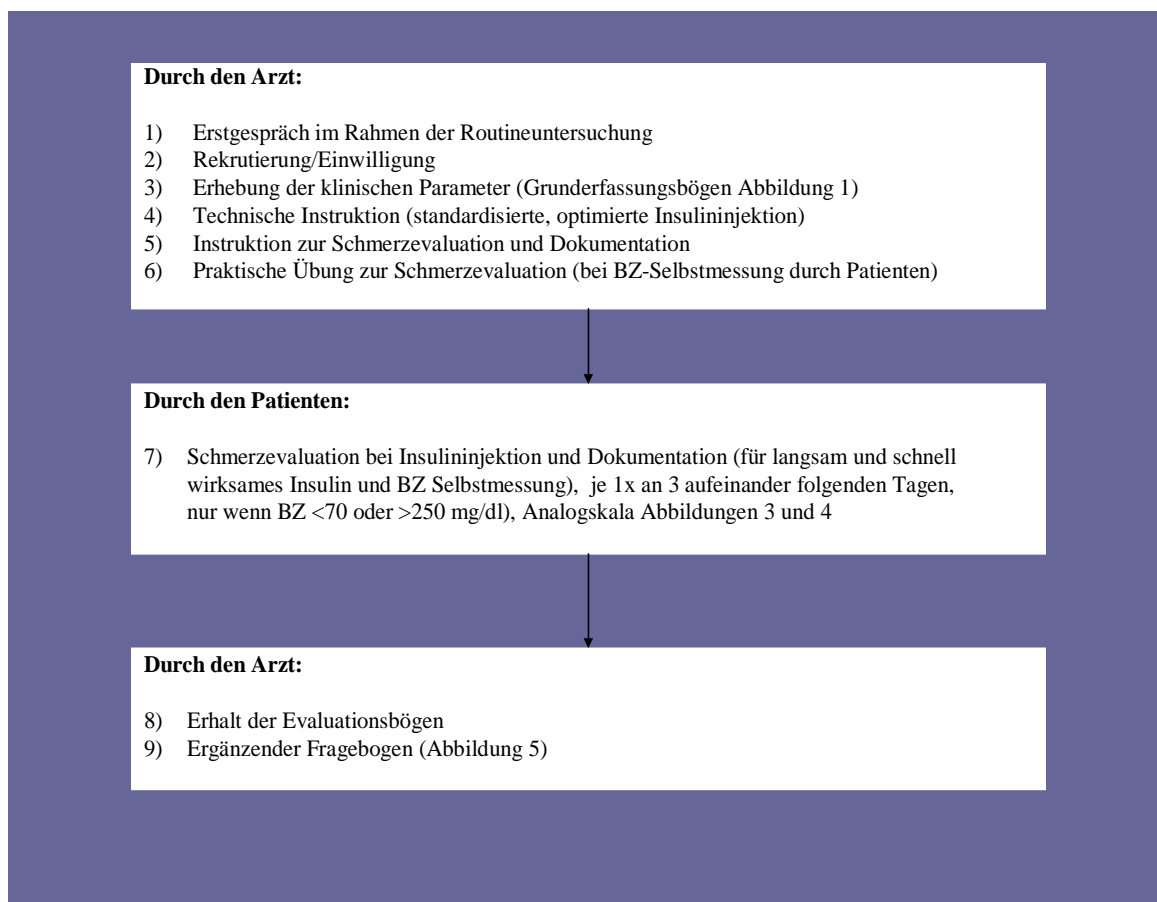


Abbildung 6 : Untersuchungsprogramm. BZ = Blutzucker. mg/dl = Milligramm pro Deziliter.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde durch SAS und die dazugehörige Nutzeroberfläche SAS-Analyst© (SAS, Version 9.1.3) unter Windows 98© vorgenommen. Aufgrund der Methode der Datenerfassung und der Auswahl der Studienpopulation musste von einer nichtnormalverteilten Streuung der Messwerte ausgegangen werden. Als statistische Tests auf Normalverteilung kam bei der Verteilung der Schmerzmittelwerte aller Insuline der Kolmogorov-Smirnov-Test und für die Normal- und Basalinsuline der Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz.

Einzelne Variablen von verschiedenen Patienten (Zweiggruppenvergleich) wurden mit dem U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon für nichtnormalverteilte Daten getestet. Dieser ist im weiteren Text als U-Test bezeichnet. Sollten Schmerzangaben innerhalb einer Beobachtungseinheit verglichen werden, wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verwendet, im Text als Wilcoxon-Test bezeichnet. Um zu überprüfen, ob sich die Verteilung einer Variablen in den Untergruppen unterschied, kamen der Chiquadrat-Test und der exakte Test nach Fischer zum Einsatz.

Der Einfluss der Schmerzempfindung durch klinische Basischarakteristika wurde anhand der linearen Regression dargestellt, wobei Werte für r^2 nahe 1 hier einen linearen Zusammenhang aufzeigen würden. Eine annähernd lineare Abhängigkeit zweier Angaben wurde, wenn nicht anders angegeben, mit dem Korrelationskoeffizienten r_s nach Spearman für nicht normal verteilte Messwerte geprüft. Hier erhielten wir Werte zwischen -1 und +1, wobei ein Wert nahe 0 gegen einen Zusammenhang zwischen zwei Variablen spricht.

Zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen dieser Arbeit mit Methoden der Wahrscheinlichkeit verwendeten wir die oben genannten statistischen Tests. Zur Entscheidung für die Annahme oder Ablehnung einer Arbeitshypothese errechneten wir mit Hilfe der statistischen Tests eine Testgröße. Die Grenze für die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Testgröße (p-Werte), das Signifikanzniveau, wurde bei allen Tests auf 5% festgelegt. Wenn nicht anders klassifiziert, handelt es sich bei den angegebenen Werten in dieser Arbeit um Mittelwerte \pm Standardabweichung.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Die Einteilung der insgesamt 112 Patienten in die Gruppe A (azides Insulin) und die Gruppe N (neutrales Insulin) ergab sich aus der Insulintherapie. Diejenigen, die zur basalen Einstellung Ihres Diabetes das azide Insulin Glargin verwendeten, bildeten die Gruppe A, die anderen, die neutrale Verzögerungsinsuline spritzten, die Gruppe N. Insgesamt waren es 36 Patienten, die mit NPH-Insulin (Protaphan®, Insuman Basal® oder Huminsulin Basal®) oder Semilente (Schweineinsulin) eingestellt waren. 76 Patienten spritzten Insulin Glargin (Lantus®).

Weiterhin zur Therapie gehörten die kurz wirksamen Insuline, die zur Applikation kurz vor den Hauptmahlzeiten Bestandteil der Therapie sind. Es fanden sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung 83 Kinder und Jugendliche (74,1%), die Normalinsuline (Actrapid®, Insuman Rapid®, Huminsulin Normal®) verwendeten und 29 (25,8%), die mit schnellen Analoginsulinen wie NovoRapid®, Humalog® oder Apidra® eingestellt waren.

Die klinischen Parameter beider Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt, einen Überblick über die Insulintherapie mit den im Studienkollektiv insgesamt verwendeten Insulinen gibt Tabelle 3.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der gesamten Studienpopulation. Angegeben ist entweder Anzahl (n) oder Mittelwert±Standardabweichung. P-Wert berechnet mit U-Test bzw. °Chiquadrat-Test. * = Standard Deviation Score des Bodymassindex (Kilogramm Körpergewicht/Körpergröße in Meter²), 0:Normalgewicht, >2,0:Adipositas. HbA1c = glykiertes Hämoglobin, Anteil in %. BZ = Blutzuckermessung. IU = internationale Einheiten. d = Tag. kg = Kilogramm.

	Gruppe A (n=76)	Gruppe N (n=36)	p-Werte
Jungen/Mädchen (n)	43/33	17/19	0,4190°
Alter (Jahre)	15,4±2,5	12,8±3,1	<0,0001
Diabetesdauer (Jahre)	6,8±4,0	4,7±3,2	0,0098
HbA1c	8,2±1,4	7,5±1,3	0,0115
Körpergewicht (BMISDS)*	0,6±0,8	0,7±0,8	0,5996
Häufigkeit BZ/d	3,7±1,1	3,7±0,9	0,943
Insulindosis (IU/kg/d)	0,9±0,2	0,8±0,3	0,0735
Insulinpen (n)	76/76 (100%)	6/36 (17%)	<0,0001°

Tabelle 3: Verwendete Insuline während der Zeit der Datenerfassung bei allen 112 Studienteilnehmern. U40/100 = Einheiten pro Milliliter. E. = Escherichia. rDNA = rekombinante Desoxyribonukleinsäure. NPH-Insulin = neutrales Protamin Hagedorn-Insulin.

Insulinpräparat:	Wirkstoff:	weitere Bestandteile:
Kurz wirksame Insuline:		
Actrapid ® U40/U100	Insulin Human	Metacresol, Glycerol, Natriumhydroxid, Salzsäure, Zinkchlorid
Insuman Rapid ® U40/U100	Insulin Human	Metacresol, Natriumdihydrogenphosphat, Glycerol, Natriumhydroxid, Salzsäure
Huminsulin Normal ® U40/U100	Insulin Human (gentechnisch aus E.-Colibakterien)	Metacresol, Glycerol, verdünnte Salzsäure, Natriumhydroxid
NovoRapid ®	Insulin Aspart (rDNA aus E.-Colibakterien)	Zinkchlorid, Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumchlorid, Salzsäure
Humalog ®	Insulin Lispro (rDNA aus E.-Colibakterien)	Metacresol, Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat, Zinkoxid, Salzsäure, Natriumhydroxid
Apidra ® U100	Insulin Glulisin	Metacresol, Natriumchlorid, Trometamol, Polysorbat 20, Salzsäure 36%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke
Lang wirksame Insuline:		
Protaphan ® U40/U100	Insulin Human	Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumhydroxid, Phenol, Protaminsulfat, Salzsäure
Insuman Basal ® U40/U100	Insulin Human (100% kristallines NPH-Insulin)	Protaminsulfat, Metacresol, Phenol, Zinkchlorid, Natriumdihydrogenphosphat, Glycerol, Natriumhydroxid, Salzsäure
Huminsulin Basal ® U40/U100	Insulin Human (gentechnisch aus E.-Colibakterien)	Metacresol, Phenol, Protaminsulfat, Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat, verdünnte Salzsäure, Natriumhydroxid
Lantus ®	Insulin Human (Glargin)	Metacresol, Zinkchlorid, Glycerol, Natriumhydroxid, Salzsäure

Wie aus der Tabelle 2 zu entnehmen ist, ergab sich beim statistischen Vergleich der Gruppen, dass die Patienten, die das saure Insulin Glargin spritzten, älter waren ($p < 0,0001$, U-Test), einen höheren HbA1c-Wert aufwiesen ($p = 0,0115$, U-Test) und schon länger an Diabetes mellitus erkrankt waren ($p = 0,0098$, U-Test). Insgesamt nutzten im Studienkollektiv zur Applikation des Insulins 73,2% der Diabetespatienten einen Pen als Injektionshilfe.

3.2 Validität der Schmerzerfassung

Abbildung 7 zeigt die Häufigkeiten an, mit denen die Patienten ihre Kreuze an den entsprechenden Stellen auf der Skala (blauer Querbalken) gemacht haben, als Überblick über alle Schmerzmittelwerte für die Insulininjektion an den drei Tagen der Datenerfassung (Mittelwert $3,9 \pm 1,7$, Werte von 0,7-8,8). Die Ergebnisse aus der Blutzuckermessung wurden hier nicht berücksichtigt.

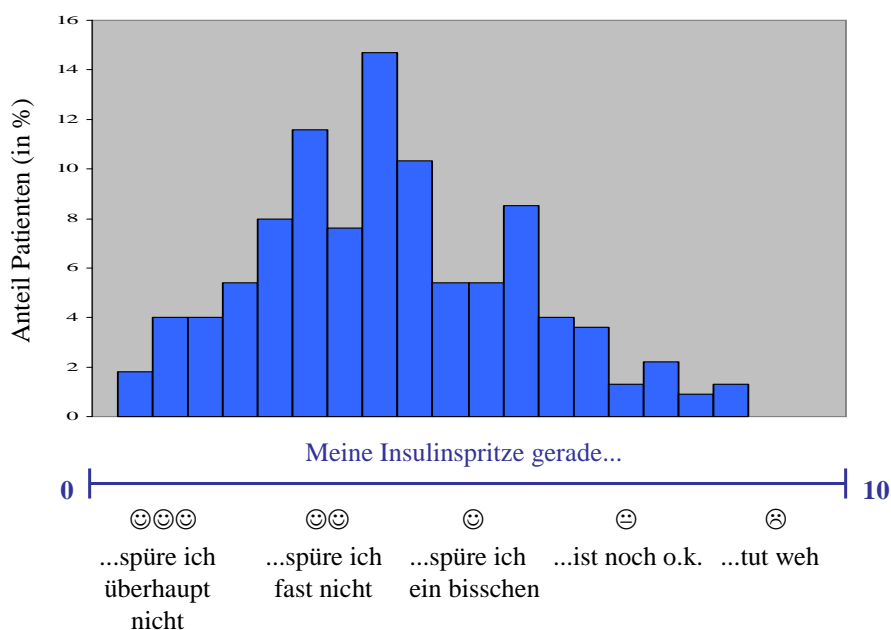


Abbildung 7: Visuelle Analog Skala. Verteilung der Schmerzangaben als Mittelwert von jedem Patienten für die Insulininjektion an den drei Tagen der Datenerfassung (n=708). Schmerzen bei Insulininjektion insgesamt: Mittelwert $3,9 \pm 1,7$ und Median 3,7 (0,7-8,8).

Die Ausbreitung der Werte von 0,7 bis 8,8 und die symmetrische Clusterung der Angaben in der Mitte der Skala lassen eine annähernd Gauß'sche Verteilung erkennen ($p > 0,150$ im Kolmogorov-Smirnov-Test).

3.3 Schmerzhaftigkeit von Insulininjektion und Blutzuckermessung

Der Schmerzmittelwert für alle Insuline von $3,9 \pm 1,7$ aus der Abbildung 7 beinhaltet die Angaben von 105 Patienten (93,8%), die ihr Kreuz zwischen null und sieben auf unserer Skala gemacht haben („Meine Insulininjektion...spüre ich überhaupt nicht“ bis hin zu „...ist noch o.k.“). Die anderen sieben Diabetespatienten (6,2%) gaben Schmerzen im Bereich eines Scores von sieben („Meine Insulinspritze gerade...ist noch o.k.“) bis zehn („...tut weh“) an. In der Gruppe A und N waren dies jeweils zwei Patienten für die kurz wirksamen Insuline. Für sechs Kinder und Jugendliche (7,9%) in der Gruppe A und drei (8,3%) in Gruppe N lag die Schmerzwahrnehmung für die basalen Insulinpräparate in diesem Bereich.

Bei der Blutzuckermessung lag der Schmerzmittelwert bei allen Patienten bei $2,9 \pm 1,8$ mit Scorewerten von 0,2 bis 8,3. Dieser Mittelwert ist hauptsächlich bedingt durch 109 der 112 Patienten, die hier Angaben in dem Bereich von null bis sieben gemacht haben. Lediglich drei Studienteilnehmer gaben Schmerzen von über sieben bei der Messung ihres Blutglukosewertes an.

Vergleicht man die Mittelwerte der beiden invasiven Maßnahmen Blutzuckermessung und Insulininjektion bei allen 112 Patienten miteinander, zeigt sich, dass die Blutzuckermessung als weniger schmerzhaft klassifiziert wurde im Vergleich zur Insulininjektion ($2,9 \pm 1,8$ vs. $3,9 \pm 1,7$). Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Differenz beider Mittelwerte bestätigt diese Annahme ($1,0 \pm 1,7$, $p < 0,0001$ im U-Test). Auch im Wilcoxon-Test ergibt sich für die Normal- und Basalinsuline im Vergleich zur Glukosemessung in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied (jeweils $p < 0,0001$, Abbildung 8 auf der folgenden Seite). Somit wurde das Blutzuckermessen in unserer Studiengruppe signifikant weniger schmerzhaft wahrgenommen als das Insulinspritzen.

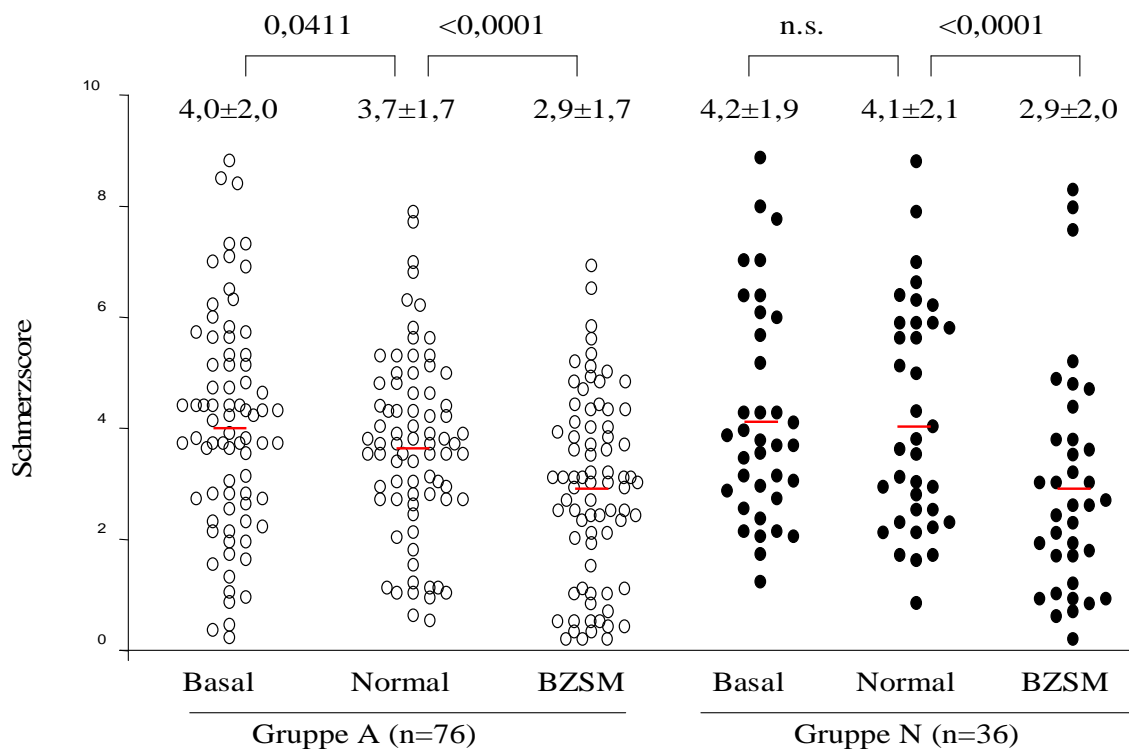


Abbildung 8: Schmerzen bei Insulininjektion und BZ Messung. ○● = mittlerer Schmerzwert von drei unabhängigen Injektionen oder der BZ Messung. p-Werte berechnet mit Wilcoxon-Test. Angegeben sind Mittelwerte±Standardabweichung (Mittelwerte zusätzlich durch — dargestellt). BZSM = Blutzuckerselbstmessung. n.s. = nicht Signifikant. n = Anzahl Patienten.

Um die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie zu untermauern, wurde die Schmerzhaftigkeit der kurz wirksamen Insuline und der Blutzuckerselbstkontrolle zwischen den beiden Gruppen A und N verglichen. Dies sollte als so genannte interne Kontrolle dienen. Der Vergleich zeigte, dass sowohl die Normalinsulininjektion ($3,7 \pm 1,7$ vs. $4,1 \pm 2,1$, $p=0,3865$, U-Test) als auch die Blutzuckermessung ($2,9 \pm 1,7$ vs. $2,9 \pm 2,0$, $p=0,6344$, U-Test) von der Schmerzhaftigkeit zwischen Gruppe A und N nicht signifikant verschieden waren (Abbildung 8). Somit konnte eine gute Aussagekraft bei der Untersuchung der Schmerzwahrnehmung zwischen Insulinglargin (pH4) und neutralem Basalinsulin (pH7) angenommen werden.

Es zeigte sich weiterhin, dass die Injektion des Insulin Glargin in der Gruppe A als marginal schmerzhafter wahrgenommen wurde als die des Normalinsulins ($4,0 \pm 2,0$ vs. $3,7 \pm 1,7$, $p=0,0411$, Wilcoxon-Test). Die Blutzuckerselbstmessung wurde als signifikant weniger schmerzvoll bewertet als das Injizieren des Normalinsulins ($2,9 \pm 1,7$ vs. $3,7 \pm 1,7$, $p<0,0001$, Wilcoxon-Test). Bei diesem Ergebnis ist zu beachten, dass das Injektionsvolumen für das Insulin Glargin in dieser Gruppe mit $0,23 \pm 0,09$ ml im Mittel höher lag als das des Normalinsulins mit $0,12 \pm 0,04$ ml ($p<0,0001$, Wilcoxon-Test).

Im Patientenkollektiv der Gruppe N zeigte sich gleichfalls ein signifikanter Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen der Glukosemessung und der Injektion von Normalinsulinen ($2,9 \pm 2,0$ vs. $4,1 \pm 2,1$, $p<0,001$, Wilcoxon-Test). Jedoch war hier der Schmerz beim Injizieren des Normalinsulins im Vergleich zum neutralen Basalinsulin nicht signifikant verschieden ($4,1 \pm 2,1$ vs. $4,2 \pm 1,9$, $p=0,7499$, Wilcoxon-Test, Abbildung 8).

3.4 Vergleich von azidem und neutralem Insulin

Die Auswertung der Studiendaten zeigte bezogen auf die Fragestellung, ob das azide Insulin Glargin (pH 4) einen höheren Injektionsschmerz verursacht als neutrale Insuline (pH 7), dass es keinen Unterschied in der Schmerzwahrnehmung beider Insulinklassen in unserem Studienkollektiv gab ($4,0 \pm 2,0$ Gruppe A vs. $4,2 \pm 1,9$ Gruppe N, $p=0,9802$, U-Test, Tabelle 4)

Tabelle 4: Vergleich der Schmerzmittelwerte±Standardabweichung für beide Gruppen. p-Wert (p) berechnet mit U-Test. NPH = Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin. n = Anzahl Patienten. BZ = Blutzucker.

	Gruppe A (n=76)	Gruppe N (n=36)	p-Wert
Glargin	$4,0 \pm 2,0$	-	0,9802
NPH/Semilente	-	$4,2 \pm 1,9$	
kurz wirksames Insulin	$3,7 \pm 1,7$	$4,1 \pm 2,1$	0,3865
BZ-Selbstmessung	$2,9 \pm 1,7$	$2,9 \pm 2,0$	0,6344

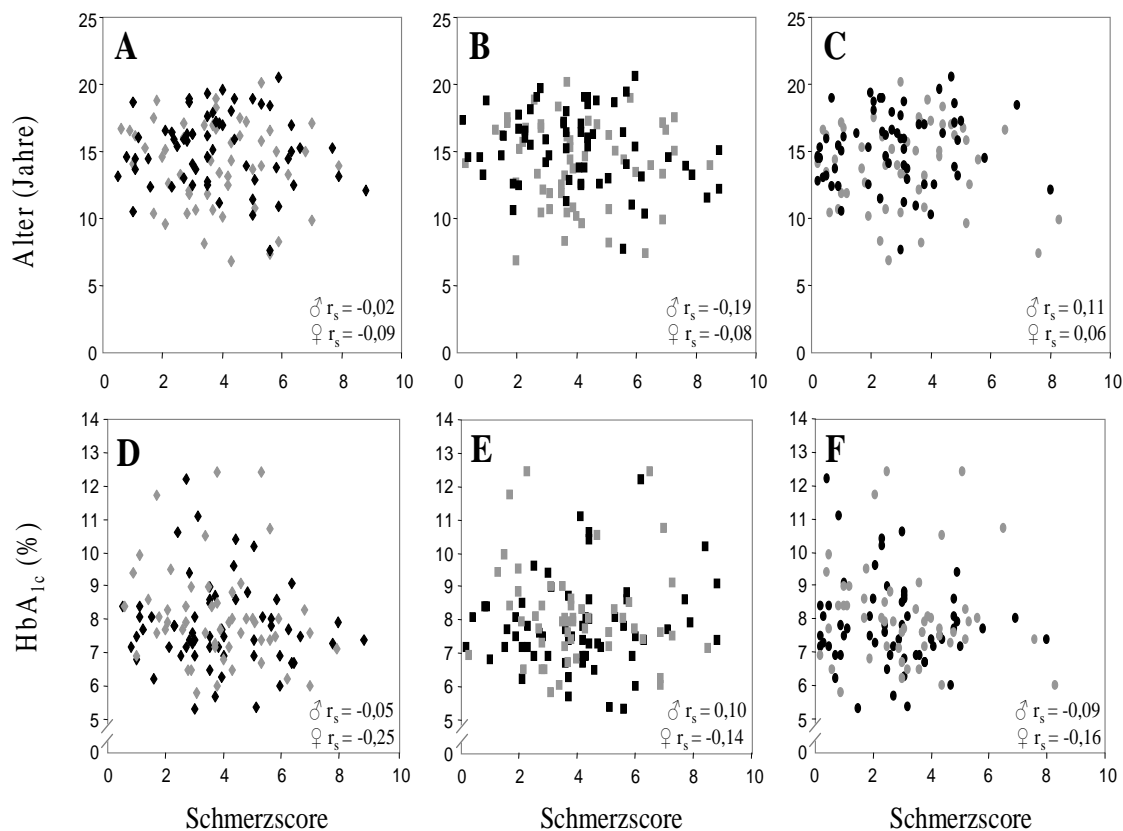


Abbildung 9: Schmerzwahrnehmung für die Injektion von kurz wirksamen Insulinen (A und D), lang wirksamen Insulinen (B und E) und der Blutzuckermessung (C und F) in Abhängigkeit von Alter und HbA_{1c}-Wert. Ein Punkt bezeichnet einen Schmerzmittelwert aus drei Rohwerten eines Patienten, getrennt nach Mädchen (grau) und Jungen (schwarz). Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s). HbA_{1c} = glykiertes Hämoglobin.

Der Vergleich des Schmerzscore von kurz und lang wirksamen Insulinen, dargestellt in Abbildung 9, lässt graphisch keinen grösseren Unterschied in der Schmerzwahrnehmung erkennen. Dieser Umstand wird bekräftigt durch den Vergleich der Schmerzmittelwerte für die Normalinsuline ($3,8 \pm 1,8$, Abbildung 9 A) und für die Basalinsuline ($4,1 \pm 1,9$, Abbildung 9 B) mit $p=0,0502$ (Wilcoxon-Test).

Weiterhin ist in der Abbildung 9 zu erkennen, dass der Schmerz insgesamt sowohl bei den Insulinen als auch bei der BZ-Messung unabhängig ist vom Geschlecht. Die Verteilung der grauen und schwarzen Markierungen lässt keine Clusterung in einem bestimmten Bereich erkennen. Die statistische Testung wurde durch die Korrelationskoeffizienten bezogen auf das Alter und getrennt nach Geschlecht, durchgeführt. Diese zeigten in beiden Bereichen keine Abhängigkeiten auf ($r_s = -0,19$ bis $-0,02$ für die Insuline (A+B) und $-0,16$ bis $-0,09$ für die Blutzuckermessung (C)).

Gleiches zeigte sich beim Vergleich mit den HbA1c-Werten. Hier ließen sich ebenfalls keine Korrelationen aufzeigen ($r_s = -0,25$ bis $-0,05$ für die Insuline (D+E) und $-0,16$ bis $-0,09$ für die Blutzuckermessung (F)). Die Schmerzwerte für die Insulininjektion und die Glukosemessung wurden weiterhin auf eine eventuelle Abhängigkeit von der Diabetesdauer getestet. Auch hier traten keine Korrelationen auf (alle $r_s \leq 0,1$).

Um eventuelle Abhängigkeiten der Schmerzwahrnehmung von Basisvariablen detektieren zu können, testeten wir einzelne Basischarakteristika gegen den Schmerz bei der Basalinsulininjektion durch das Bestimmtheitsmaß r^2 der linearen Regression. Wir testeten die Variablen Gruppe ($p=0,9456$), Alter in Jahren ($p=0,1557$), Geschlecht ($p=0,7039$), HbA1c-Wert ($p=0,6755$) und die Diabetesdauer in Jahren ($p=0,7971$). Es ergab sich ein Wert von $0,0224$ für r^2 . Dies spricht statistisch für die Unabhängigkeit der genannten Variablen gegenüber den Schmerzwerten der Basalinsulininjektion. Die nicht vorhandene Abhängigkeit aus der linearen Regression steht im Einklang mit den nicht vorhandenen Korrelationen von Schmerz und Geschlecht, Alter, HbA1c-Werten und der Diabetesdauer aus der Abbildung 9.

3.5 Injektionsvolumen und Schmerz

Betrachtet man die Injektionsvolumina der 112 Studienteilnehmer, so spritzen diese im Mittel $0,19 \pm 0,13$ ml pro Injektion, bezogen auf alle verwendeten Klassen von Insulinen. Die Basalinsuline wurden in einem Volumen von $0,24 \pm 0,11$ ml injiziert, die kurz wirksamen Insuline in einem Volumen von $0,13 \pm 0,10$ ml (Abbildung 10). Die beiden Insulinformen unterschieden sich erwartungsgemäß signifikant voneinander bezogen auf das Injektionsvolumen ($p < 0,0001$, Wilcoxon-Test, Abbildung 10). Der Grund liegt in der mehrfachen täglichen Injektion der Normalinsuline. Ein Patient der insgesamt 112 Studienteilnehmer injizierte ein Volumen von $>0,5$ ml für die Einzelinjektion.

Eine eventuelle Abhängigkeit vom Volumen der einzelnen Insulininjektion und den dabei entstehenden Schmerzen konnte durch einen Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0,08$ für die Normalinsuline und $r_s = -0,02$ für die Basalinsuline nicht nachgewiesen werden (Abbildung 10).

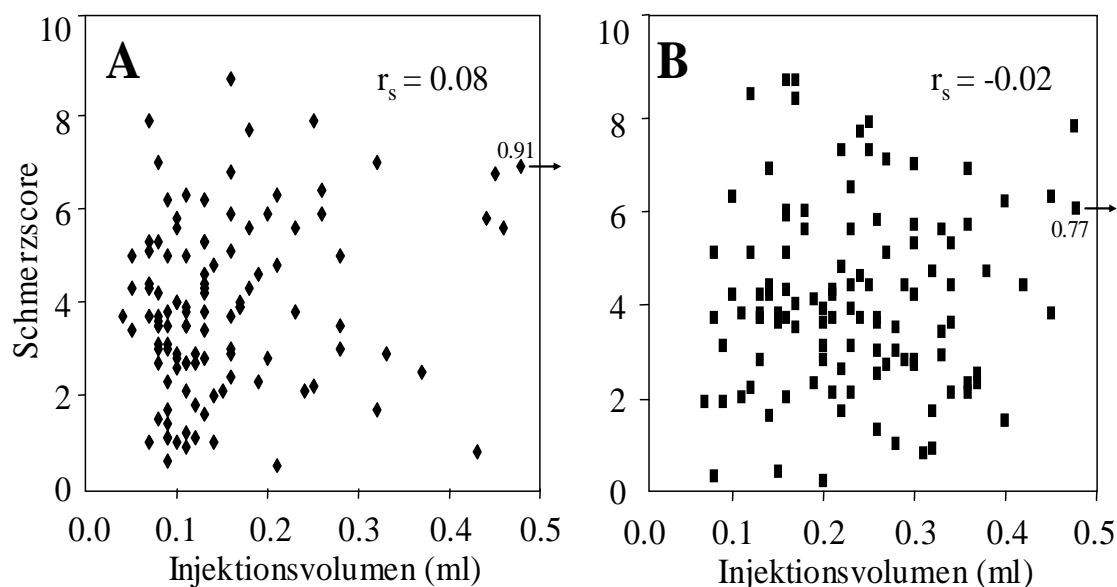


Abbildung 10: Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit vom Injektionsvolumen. Vergleich von Normalinsulinen (A) und Basalinsulinen (B). Ein Punkt entspricht dem Mittelwert für das Injektionsvolumen und den Schmerzscores aus drei Einzelinjektionen. r_s bezeichnet den jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Spearman. ml = Milliliter.

In der Gruppe A betrug der Mittelwert für die Volumina aus der Einzelinjektion aller Insulinarten $0,17 \pm 0,09$ ml, in der Gruppe N $0,24 \pm 0,18$ ml ($p < 0,0001$, U-Test). Die Applikationsmengen für das Basalinsulin unterschieden sich nur geringfügig in beiden Gruppen ($0,23 \pm 0,09$ Gruppe A vs. $0,24 \pm 0,15$ Gruppe N, $p = 0,3553$, U-Test).

3.6 HbA1c-Wert und Schmerzwahrnehmung

Bei unseren Studienteilnehmern wurde auf dem Grunderfassungsbogen (Abbildung 1) der Anteil des glykierten Hämoglobins im Blut zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestimmt, ein Parameter von an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zur Langzeitkontrolle der diabetischen Stoffwechsellage. Es ist die mit Glukosemolekülen besetzte Form des physiologisch im Blut vorkommenden Blutfarbstoffes Hämoglobin. Der Anteil des glykierten Hämoglobins verhält sich proportional zum Blutzucker während der vorausgegangenen 6-12 Wochen, so dass sich eine Aussage über die Effizienz der Insulintherapie und der Compliance des Patienten in diesem Zeitraum treffen lässt. Bei Stoffwechselgesunden sollte der Wert zwischen 4 bis 6 % liegen, in der Diabetestherapie wird ein Wert von unter 7 % angestrebt.

Der Anteil des HbA1c an der Gesamthämoglobinkonzentration lag in der Gruppe A zum Zeitpunkt der Studie signifikant höher als der in der Gruppe N ($8,2\pm 1,4\%$ vs. $7,5\pm 1,3\%$, $p=0,0115$, U-Test). Die Vermutung, dass die Höhe dieses Wertes etwas zu tun haben könnte mit der Schmerzempfindung, wurde sowohl für die Normalinsulin- und Basalinsulinapplikation als auch für die Blutzuckermessung getestet. Der Spearmannsche Korrelationskoeffizient zeigte jedoch keine Zusammenhänge ($r_s < \pm 0,1$ für alle drei Parameter). Auch eine geschlechtsspezifische Unterteilung zeigte keine Abhängigkeiten der Schmerzen bezogen auf den Wert des glykierten Hämoglobins ($r_s < \pm 0,25$).

Der HbA1c-Wert kann zur Überprüfung der Höhe der Blutzuckerwerte der letzten Wochen herangezogen werden, unabhängig von den selbst gemessenen Werten des Patienten. Ein eventueller Zusammenhang zwischen der Häufigkeit, mit der die Patienten ihren Blutglukosewert kontrollieren und der Compliance könnte somit anhand dieses Wertes untersucht werden. An Diabetes mellitus Erkrankte, die häufiger messen, sind an einer guten Einstellung ihres Diabetes eher interessiert und halten sich womöglich konsequenter an ihre Therapieschemata und Diäten als solche, die weniger oft messen, so die Vermutung. Ein r_s von $-0,01836$ zwischen der Häufigkeit der Messung und dem HbA1c konnte dies jedoch in unserem Studienkollektiv nicht bestätigen.

3.7 Auswirkung von Durchmesser und Länge der Nadel auf den Schmerz

Die Nadelstärke wird angegeben in Gauge (G). Die Patienten dieser Studie verwendeten Nadeln in einer Stärke von 31 G (Außendurchmesser 0,28 mm) und 33 G (Außendurchmesser 0,26 mm). Bei der Nadellänge wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen eingeteilt: die eine verwendete Nadeln von 5 oder 6 mm Länge ($n=16$), die andere solche von 8 mm Länge ($n=96$). Für den Vergleich der Stärke der Nadel und dem wahrgenommenen Schmerz verfehlten die Werte nur knapp das Signifikanzniveau ($p=0,0797$, U-Test), eine Korrelation nach Spearman lag nicht vor ($r_s=0,05486$). Bei der Länge zeigte sich statistisch ebenfalls kein Zusammenhang zum Schmerz ($p=0,8758$, U-Test, $r_s=0,01120$).

3.8 Vergleich der Schmerzwahrnehmung von Insulinpen und Spritze

Bei der Insulintherapie des Diabetes mellitus haben die Patienten die Möglichkeit, für die Injektion unter die Haut einen so genannten Insulinpen zu verwenden. Hierbei handelt es sich um ein Hilfsmittel, in welches man kleine Ampullen, die das Insulin enthalten, einsetzen kann und dann die nötige Insulindosis am Kopf des Pens einstellen muss. Zur Applikation drückt der Patient dann den Kopf bis zum Anschlag tief ein, und die vorher eingestellte Insulindosis wird über eine Injektionsnadel automatisch appliziert.

In der Gruppe A kam ausschließlich dieses Hilfsgerät zum Einsatz. In der Gruppe N hingegen haben die meisten der Kinder und Jugendliche zur Insulinapplikation eine Spritze benutzt ($n=30$), nur wenige einen Pen ($n=4$). Zwei Patienten haben in ihrer Insulintherapie beide Hilfsmittel parallel benutzt. Bei der Auszählung der einzelnen Schmerzangaben ergab sich für alle Patienten die einen Pen benutzten, ein Mittelwert von $3,6 \pm 2,3$. Für die Patienten, die eine Spritze benutzten, errechnete sich ein Mittelwert von $3,3 \pm 2,2$ ($p=0,0308$, U-Test).

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, jedoch unterteilt in die Insulinarten wurde die Verwendung einer Spritze beim Normalinsulin als etwas schmerzhafter wahrgenommen als die des Pens ($4,0 \pm 2,0$ vs. $3,7 \pm 1,7$), ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen ($p=0,7733$, U-Test). Bei der Basalinsulininjektion hingegen wurde der subkutane Stich durch den Pen als schmerzvoller angegeben als durch die Spritze ($4,1 \pm 2,0$ vs. $3,8 \pm 1,8$), aber auch hier konnte statistisch mit $p=0,2439$ (U-Test) keine Signifikanz nachgewiesen werden.

3.9 Injektionsort und Schmerzwahrnehmung

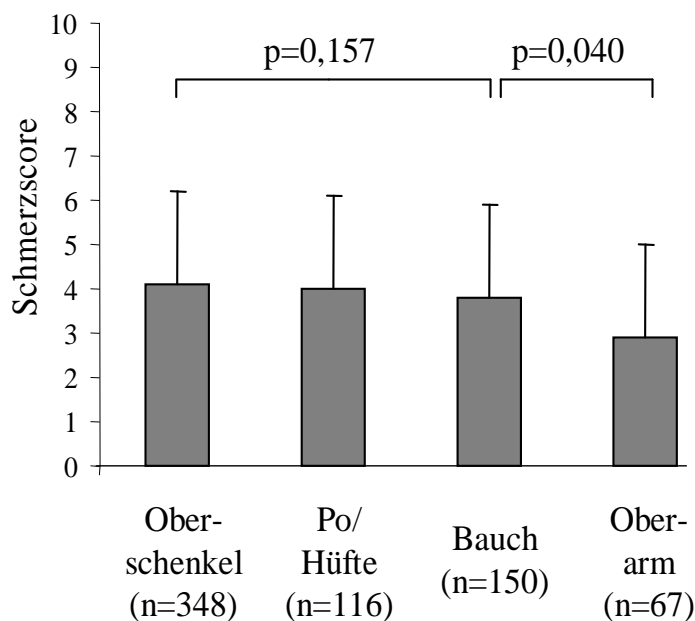


Abbildung 11: Übersicht Spritzstelle und Schmerz für alle Patienten. Angegeben sind die p-Werte aus dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen. In Klammern stehen die Häufigkeiten n, mit denen die Patienten die jeweilige Spritzstelle zur Injektion ihres Insulins genutzt haben (Basal- und Normalinsulin, alle Einzelinjektionen).

In der Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus wird empfohlen, Insuline entweder in das subkutane Fettgewebe des Bauches, des Oberschenkels, des Oberarmes oder in das der Hüfte zu injizieren. Zunächst wurden die Schmerzangaben für diese vier verschiedenen Injektionsorte, unabhängig von Insulinart oder Gruppe, untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

Bei den Angaben für den Bauch errechnete sich ein Mittelwert bei allen Patienten von $3,8 \pm 2,2$. Der Oberschenkel wurde im Mittel mit einem Schmerzscore von $4,1 \pm 2,4$ wahrgenommen, die Hüfte als Injektionsort lag mit einem Wert von $3,9 \pm 2,2$ nach der Injektion ähnlich hoch wie der Wert für den Bauch. Der Oberarm schmerzte mit im Mittel angegebenen $2,9 \pm 2,1$ vergleichsweise am geringsten.

Wie im Wilcoxon-Test bestätigt, ist die Schmerzwahrnehmung bei Injektion in den Oberarm am geringsten (Oberarm vs. Bauch mit $p=0,0400$, vs. Oberschenkel mit $p=0,0139$ und vs. Po/Hüfte mit $p=0,0020$). Alle anderen Vergleiche zwischen den Injektionsstellen erreichten das Signifikanzniveau in diesem Test nach Wilcoxon nicht. Weiterhin wurde eine Unterteilung der Schmerzwerte für die verschiedenen Insulinklassen, bezogen auf die Einstichstellen, vorgenommen. Die Ergebnisse dieses Tests waren ebenfalls nicht signifikant.

Beim Vergleich der Schmerzhaftigkeit der einzelnen Injektionsorte ist es von Bedeutung, die Anzahl zu berücksichtigen, mit der die Patienten sich für den jeweiligen Körperbereich entschieden haben. Abbildung 12 und Abbildung 13 zeigen die Verteilung der Insulininjektionsorte, aufgeteilt in die einzelnen Insulinklassen. Es zeigt sich, dass in der Gruppe A (Abbildung 12) die Normalinsuline eher in den Bauch und in die Hüfte injiziert werden, seltener in den Oberschenkel. Die übliche Injektionsstelle der Basalinsuline, deutlich an der Ausbreitung des grauen Balkens zu sehen, war der Oberschenkel.

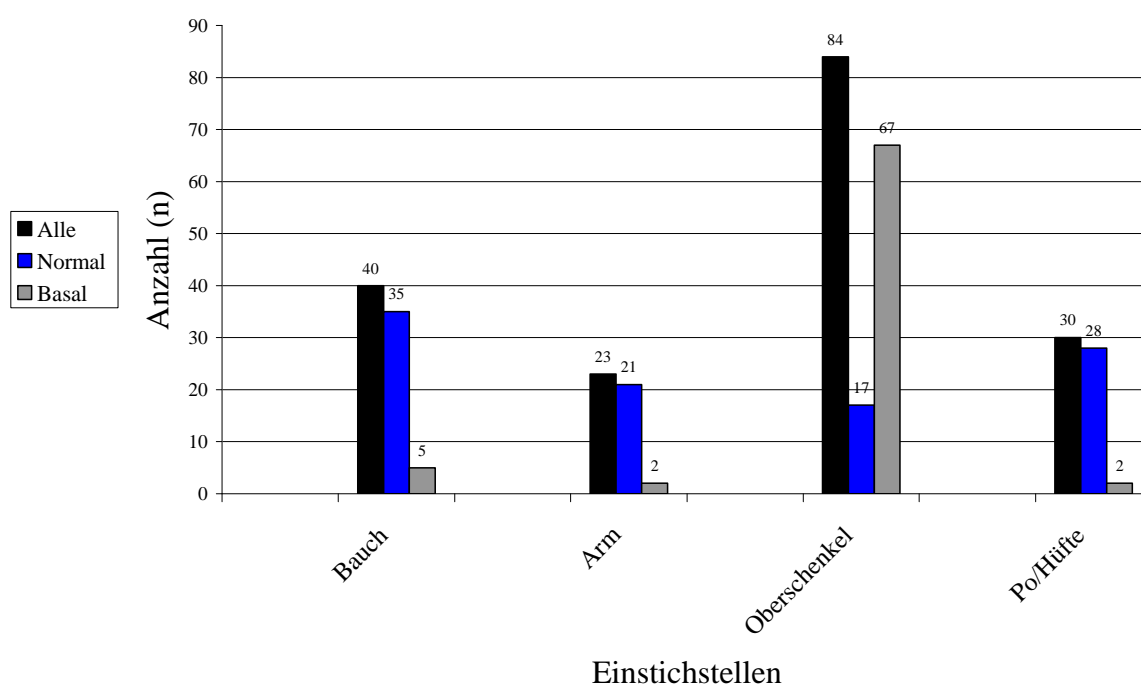


Abbildung 12: Häufigkeit der verwendeten Spritzstellen in der Gruppe A. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten, die die entsprechende Körperregion bei der Insulininjektion für sich gewählt haben.

In der Gruppe N zeigt die Verteilung der Spritzstellen keine großen Unterschiede. Die Häufigkeit der Spritzorte war nahezu einheitlich, meist wird hier in Bauch und Oberschenkel injiziert, selten in den Arm (Abbildung 13).

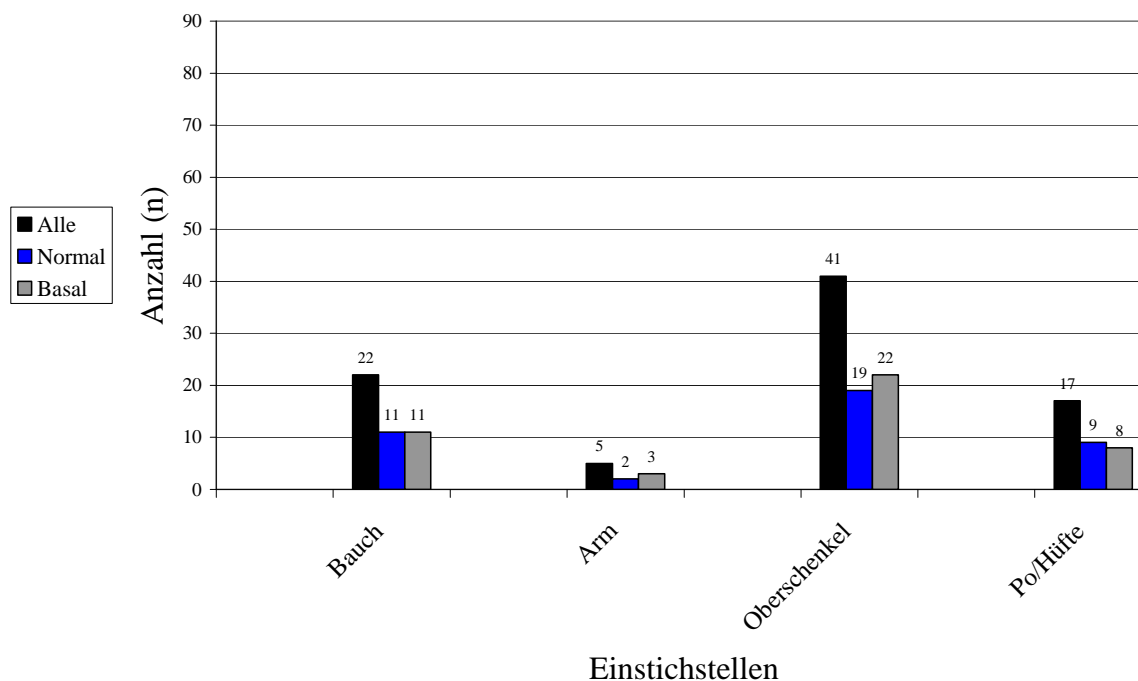


Abbildung 13: Häufigkeit der verwendeten Spritzstellen in der Gruppe N. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten, die die entsprechende Körperregion bei der Insulininjektion für sich gewählt haben.

3.10 Prävalenz und Bedeutung der Schmerzwahrnehmung

Drei Monate nach dem Erhalt aller drei Evaluationsbögen zur Schmerzerfassung wurde jeder der 112 Studienteilnehmer in der Ambulanz der Kinderklinik Ulm oder telefonisch anhand eines Fragebogens (Abbildung 5) zu der individuellen Insulintherapie befragt, 109 der 112 Patienten nahmen hieran teil. Insgesamt sollten sechs Fragen beantwortet werden, die in halb offenem Stil formuliert waren. Pro Frage galt es, nur ein Kreuz zu machen. Die ersten vier Fragen bezogen sich auf das Thema Schmerz durch die Insulintherapie. Die anderen zwei Fragen zielten auf die allgemeine Zufriedenheit trotz der notwendigen Therapie ab.

Die Frage nach dem Vergleich der Schmerzhaftigkeit des Insulinspritzens und des Blutzuckermessens fiel mit 64,2% zugunsten des Insulins aus. Nur ca. 11,9% empfanden die Blutzuckermessung als unangenehmer. Die übrigen befragten Patienten sahen hier keinen Unterschied (23,8%) (Frage 1). Bei der Frage, welche Intervention mehr stört, ging die Tendenz zwar mit 46,7% in Richtung Insulininjektion, aber immerhin 28,4% empfanden die Blutzuckermessung als störender (Frage 2). Hier muss es also andere Faktoren geben als den Schmerz, die die Blutzuckermessung als störend wirken lassen.

Dass es „wichtig“ bis „total wichtig“ ist, dass das Verabreichen des Insulins nicht schmerzhaft ist, gaben 77,8% der Patienten an (Frage 3). Bezogen auf die Messung der Blutglukose war es für 66,8% der Studienteilnehmer erstrebenswert, hier möglichst geringe bis keine Schmerzen zu empfinden (Frage 4). Im Gegensatz dazu war es für fast ein Viertel der Patienten beim Spritzen des Insulins (Frage 3) und für ein Drittel beim Messen des Blutzuckers (Frage 4) eher nebensächlich, dass die jeweilige Intervention schmerzt.

Die Frage fünf, bei der es darum ging was die Kinder und Erwachsenen am meisten an der Insulintherapie stört, standen fünf vorgegebene Antwortmöglichkeiten zur Auswahl. Die wählbare Angabe, dass man seine „Utensilien zur Insulintherapie immer dabei haben muss“, schien für den Grossteil das am meisten Störende zu sein (41,2%). Aber auch der Zeitfaktor war mit 23,8% der Antworten ein bedeutsamer Punkt. Nur 10,1% gaben an, dass der empfundene Schmerz am meisten stört. In der letzten Frage nach dem Wohlbefinden bezogen auf die Insulinbehandlung gaben insgesamt 88% der Kinder und Jugendlichen an, zufrieden zu sein.

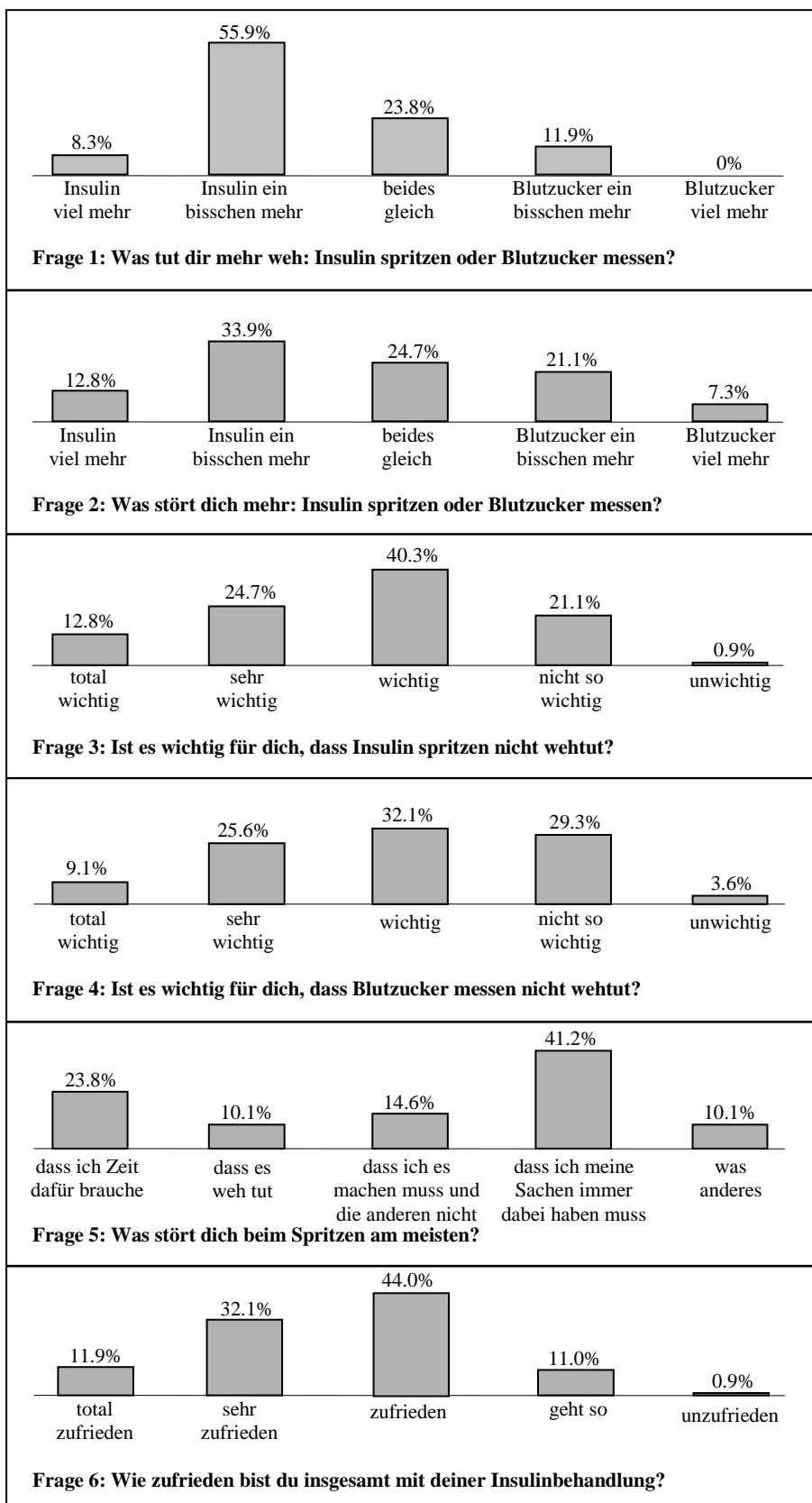


Abbildung 14: Ergebnisse der Antworthäufigkeiten des Fragebogens zur Evaluation der Insulintherapie. Angaben in Prozent pro Frage unabhängig von Gruppe, Alter oder Geschlecht.

4 Diskussion

4.1 Auswahl der Studienkohorte

Die Zielgrösse dieser Studie war die Schmerzhaftigkeit der Injektion von unterschiedlichen Basalinsulinen bei Kindern mit einem Diabetes mellitus vom Typ 1. Die Auswahl der männlichen und weiblichen Patienten für diese Studie erfolgte fortführend in einem definierten Zeitraum, bedingt durch die Inanspruchnahme medizinischer Hilfe einer pädiatrischen Klinik mit endokrinologischer Sprechstunde. Wir können daher nicht ausschließen, dass diese institutionelle Teilnehmerauswahl unsere Beobachtungen und Ergebnisse beeinflusst hat. Demographische, metabolische und individuelle Charakteristika (Tabelle 2) sprechen jedoch dafür, dass es sich um eine repräsentative Kohorte einer pädiatrischen Diabetesklinik in Europa handelt. Alle Teilnehmer hatten Zugang zu optimierten Standarddiabetestherapien, sowohl was die nötigen Materialien angeht, als auch den theoretischen Hintergrund. Dies gilt als Voraussetzung für eine zufriedenstellende und metabolisch erfolgreiche Insulininjektion und Blutzuckermessung [62].

4.2 Validität der Schmerzmessung

Zur Erfassung des Schmerzes verwendeten wir eine visuelle Analogskala und kombinierten diese mit einer verbalen Skala (Abbildung 3 und Abbildung 4). Wie die Verteilung der Schmerzangaben in Abbildung 7 zeigt, kam es zu keiner Clusterung der Ergebnisse in einem bestimmten Schmerzbereich. Die Bandbreite der Angaben simuliert eine Gauß'sche Verteilung. Da im Allgemeinen deskriptive Analysen verwendet werden, um die Verteilung von Daten zu untersuchen, zogen wir diese graphische Darstellung unserer Ergebnisse dazu heran, von einer Normalverteilung unserer Erhebungen auszugehen. Eingipfligkeit und Symmetrie sind hier bekanntermaßen wichtige Eigenschaften, die sich in der Anordnung der Balken wiederfinden lassen. Diese Normalverteilung ließ es zu, Mittelwert und Standardabweichung als geeignete statistische Kenngrößen für die Beschreibung unserer Daten zu verwenden.

Die Kombination aus visueller und verbaler Skala sollte die Validität der Zielgrößenerfassung gewährleisten. So sollte es den Patienten ermöglicht werden, ihren empfundenen Schmerz konkreter und differenzierter angeben zu können. Im allgemeinen scheinen es Kinder und Erwachsene schwierig zu finden, kleinere Schmerzunterschiede konkret zu erfassen [12].

In einer Studie von Hanas et al. [15] wurde der Einfluss der Verwendung zweier verschiedener Schmerzskalen (mit Angaben von 0 bis 10) zur Schmerzerfassung bei der Insulininjektion untersucht. Eine Studiengruppe A sollte die Schmerzwahrnehmung durch eine visuelle Analogskala angeben, kombiniert mit einer verbalen Schmerzklassifikation durch die Angaben „schwer spürbar“ ganz links und „unerträglich“ ganz rechts. Die andere Studiengruppe (Gruppe B) sollte ihre Schmerzen durch eine visuelle Analogskala kombiniert mit Gesichtern, die Mimiken von glücklich bis weinend darstellten und den verbalen Vorgaben „kein Schmerz“ links und „unerträglicher Schmerz“ rechts dokumentieren.

Die Verwendung der zwei unterschiedlichen Skalen führte zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der Schmerz in der Gruppe A wurde fast ausschließlich in dem Bereich von null bis drei links der Skala angegeben. Ein möglicher Grund dafür könnte die etwas eingegte verbale Klassifikation mit „schwer spürbar“ und „unerträglich“ ohne visuelles Korrelat gewesen sein. Im Gegensatz dazu war die Spannweite der Schmerzangabe in der Gruppe B grösser, trotz der ähnlich einengenden verbalen Vorgaben. Dies lässt den Schluss auf eine bessere, differenzierte Erfassung des Schmerzes in dieser Gruppe zu.

Die Methode der Schmerzerfassung in dieser Studie sollte deshalb eine Kombination aus visueller und verbaler Skala sein. Die Möglichkeit einer differenzierten Schmerzangabe war das Ziel, eine eventuelle Manipulation bei der Objektivierung des Injektions Schmerzes durch die Skala sollte so gering wie möglich sein. Aus diesem Grund verwendeten wir die Formulierungen „Meine Insulininjektion...spüre ich überhaupt nicht“ für die Ausbreitung nach links bis hin zu „Meine Insulininjektion...tut weh“ für die Ausbreitung nach rechts. Zudem wurden Zwischenstufen angegeben. Weiterhin variierten wir die Anzahl der so genannten Smileys, um Kumulierungseffekte bei den Schmerzangaben an diesem Punkt möglichst vermeiden zu können.

Eine weitere Studie von Hanas et al. [14] geht auf mögliche Grenzen bei der Schmerzerfassung von Kindern ein, die jünger als fünf Jahre sind. Man darf davon ausgehen, dass je jünger die Kinder sind, sie umso weniger in der Lage sind, eine visuelle Analogskala valide und adäquat anzuwenden. Shields et al. [50] konnte hierzu zeigen, dass es weniger darauf ankommt, ob und wie man Kindern eine Anleitung zur Empfindungsmessung gibt. Vielmehr entscheidet das Alter signifikant darüber, ob eine Skala konzeptionell verstanden wird. Ein Durchschnittsalter von $15,4 \pm 2,5$ Jahren in der Gruppe A und $12,8 \pm 3,1$ Jahren in der Gruppe B unserer Studie spricht somit für die Aussagekraft der Ergebnisse aus der Schmerzerfassung. Das Ausschlusskriterium Alter unter 6 Jahren für unsere Studienpopulation untermauert diesen Umstand.

Die Quantifizierung von Schmerz ist weiterhin abhängig von verschiedenen Begleitfaktoren wie Zeitpunkt, Umgebung, jeweilige psychische Verfassung, momentaner Lebenssituation und kulturellen Faktoren [49]. Wir forderten unsere Patienten deshalb auf, die Schmerzbögen an drei aufeinander folgenden Tagen zur gleichen Tageszeit und am gleichen Ort, am besten zu Hause, auszufüllen. Ein weiterer uns wichtiger Punkt war das Einschlusskriterium der Selbstinjektion. Schmerzen bei der Injektion und eine Phobie gegenüber Nadeln korrelieren häufig, und die Prävalenz einer ängstlichen Einstellung gegenüber Spritzen ist unter Eltern wesentlich häufiger zu finden als bei ihren an Diabetes mellitus erkrankten Kindern [14]. Deshalb schlossen wir nur Patienten in unsere Studie ein, die sich ihr Insulin selbst verabreichten.

Um weiterhin auszuschließen, dass unsere Daten durch Gruppenunterschiede beeinflusst wurden, testeten wir die Schmerzmittelwerte für die Injektion der Basalinsuline gegen die Basischarakteristika unserer Patienten mit Hilfe der linearen Regression. Hier ermittelten wir das Bestimmtheitsmaß r^2 mit Werten zwischen 0 und 1, welches uns Auskunft darüber gibt, inwieweit die Variabilität der erfassten Schmerzmittelwerte durch die klinischen Parameter beeinflusst ist. Der Wert für r^2 lag nahe Null. Hieraus lässt sich schließen, dass eher kein Zusammenhang zwischen den Schmerzmittelwerten und den anderen angegebenen klinischen Parametern (mit $p=0,1557$ bis $0,9456$ in der linearen Regression) besteht. Dies macht eine Fehlerquelle an dieser Stelle unserer Datenauswertung unwahrscheinlich.

4.3 Schmerzvergleich Blutzuckermessung und Insulininjektion

Damit wir die Schmerzangaben unserer Patienten nach der Basalinsulininjektion in den beiden Gruppen valide miteinander vergleichen konnten, erhoben wir zusätzlich die Schmerzen bei der Applikation von kurz wirksamen Insulinen und der Blutzuckermessung. Diese Daten sollten uns als interne Kontrollparameter dienen. Bei der Auswertung der Gruppen A und N ergab sich sowohl für die Normalinsuline ($3,7 \pm 1,7$ vs. $4,1 \pm 1,9$, $p=0,3865$, U-Test) als auch für die Blutzuckermessung ($2,9 \pm 1,7$ vs. $2,9 \pm 2,0$, $p=0,6344$, U-Test) kein signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse aus der internen Kontrolle zeigen, dass die Blutzuckermessung in beiden Gruppen signifikant als weniger schmerzhaft wahrgenommen wurde als die Injektion der Insuline, ganz gleich ob es sich dabei um die Basal- oder Normalinsuline handelte (Abbildung 8). In früheren Studien [15] wurde ebenfalls die Blutzuckermessung als weniger schmerzhaft klassifiziert im Vergleich zur Insulininjektion. Weiterhin konnten Bui et al. [3] zeigen, dass weniger der Schmerz und das unangenehme Empfinden, als vielmehr die Schnelligkeit der technischen Messung und die Kosten der Teststreifen ausschlaggebend für die Diabetespatienten bei der Kontrolle ihrer Insulintherapie sind. Auch Nyomba et al. [35] schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Unbequemlichkeit und die Kosten hauptsächliche Gründe für die Verweigerung der Blutzuckermessung darstellten.

Im Allgemeinen variiert die Häufigkeit der Blutzuckermessung unter Diabetespatienten stark [32], womöglich aus den eben geschilderten Gründen. Die Frequenz der Messung pro Tag in unserem Kollektiv unterschied sich zumindest im Vergleich der beiden Gruppen nicht ($3,7 \pm 1,1$ mal pro Tag in der Gruppe A vs. $3,7 \pm 0,9$ mal pro Tag in der Gruppe B). Einen Unterschied in Faktoren wie der Schnelligkeit der Messung oder Kosten scheint es nicht gegeben zu haben, die Bedingungen der Messung des Blutzuckers in diesem Studienkollektiv waren annähernd gleich.

Der Vergleich der Schmerzwahrnehmung bei der Injektion der Insuline zeigte innerhalb der Gruppe A einen signifikanten Unterschied zwischen den Basal- und Normalinsulinen ($p=0,0411$, U-Test, Abbildung 8). In der Gruppe N war der Unterschied dieser beiden Insulinklassen im Schmerz nicht signifikant. Hier ist es natürlich nicht abwegig, den Grund für die erhöhte Schmerzhaftigkeit in der Verwendung des Insulin Glargin zu sehen.

Auch McKeage et al. [31], Ratner et al. [40] und Raskin et al. [39] konnten in ihren Studien eine höhere Schmerzwahrnehmung des Insulin Glargin im Vergleich zum NPH-Insulin aufzeigen. Bei diesen Arbeiten war jedoch die Schmerzerfassung nicht primäres Studienziel, sondern zeigte sich im Rahmen der Erfassung anderer Daten. Diese Studie sollte die Schmerzhaftigkeit von Basalinsulinen mit normaler Wasserstoffionenkonzentration in der Applikationslösung (pH 7), verglichen mit Insulin Glargin, das bei einem pH-Wert von 4 appliziert wird, genauer untersuchen.

4.4 Schmerzwahrnehmung von aziden Insulinen und neutralen Präparaten

Bei der Auswertung der Daten dieser Studie ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Schmerzmittelwerten von Insulin Glargin ($4,0 \pm 2,0$, Gruppe A) und denen der neutralen Basalinsuline ($4,2 \pm 1,9$, Gruppe N mit $p=0,9802$, U-Test) ausmachen. Betrachtet man die Häufigkeit der Schmerzempfindung ab einem Wert von sieben auf der Schmerzskala, gab es auch hier keinen Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In der Gruppe A gaben 7,9% der Patienten im Mittel einen Schmerz von über sieben („Meine Insulininjektion...tut weh“) an und in der Gruppe N waren es 8,3%. Eine Abhängigkeit des wahrgenommen Schmerzes bezogen auf den pH-Wert lässt sich durch die Ergebnisse unserer Studie nicht feststellen.

Entzündungsreaktionen und Schmerz nach der Injektion scheinen bisher häufiger bei Insulin Glargin vorgekommen zu sein als bei anderen Langzeitinsulinen. Drei Studien verglichen diesbezüglich speziell die Insuline Glargin und NPH miteinander [39, 40, 43]. Hauptaugenmerk dieser Arbeiten war der Vergleich der Entwicklung der HbA1c-Werte, der Blutzuckerwerte und das Vorkommen von nächtlichen Hypoglykämien, ein häufiges, unerwünschtes Ereignis in der Therapie mit Langzeitinsulinen. Nebenbei wurde in allen drei Arbeiten festgestellt, dass die Teilnehmer ein höheres Schmerzempfinden nach dem injizieren des Glargins angaben als nach der Injektion von NPH-Insulin.

Steen et al. [54] konnten zeigen, dass die Injektion von sauren Lösungen (pH 5,2) zu einer erhöhten Schmerzempfindung führt im Vergleich zu neutralen Substanzen (pH 7,4). Fransson et al. [9] machten als Ursache die Sensibilisierung der Nozizeption durch eine niedrigere Konzentration der Pufferlösung aus.

Sie fanden heraus, dass bei der subkutanen Injektion einer Lösung mit einer Konzentration von 50mM diese mehr schmerzt als die mit einer Konzentration von 10mM, bei gleichem pH-Wert (pH 6). Die Injektionslösung von Insulin Glargin enthält keine hochkonzentrierte Pufferlösung, dies könnte den fehlenden Zusammenhang der Nozizeption mit dem aziden Basalinsulin unserer Patienten erklären.

Auch Schober et al. [46] fanden in ihrer Arbeit keinen Unterschied zwischen dem Insulin Glargin und NPH bezogen auf den Schmerz. In keiner der bisher erwähnten Studien wurde jedoch die Schmerzwahrnehmung gezielt untersucht, so dass standardisierte, quantitative und qualitative Messinstrumente zur Schmerzermittlung in diesen Arbeiten fehlen.

Die vorliegende Studie hat mit adäquaten und validen Messmethoden den Injektionsschmerz direkt erfasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen dem aziden Insulin Glargin und den neutralen Insulinen bezogen auf die Schmerzwahrnehmung gibt.

4.5 Einfluss des Applikationsvolumens auf den Schmerz

Wie bereits erwähnt, konnten wir innerhalb der Gruppe A einen Unterschied in der Schmerzwahrnehmung zwischen Basal- und Normalinsulinen feststellen ($4,0 \pm 2,0$ vs. $3,7 \pm 1,7$ mit $p=0,0411$, U-Test), der in der Gruppe N nicht auftrat ($4,2 \pm 1,9$ vs. $4,1 \pm 2,1$ mit $p=0,7499$, U-Test, Abbildung 8). Zunächst ließ sich vermuten, dass der Unterschied begründet ist durch die Verwendung des aziden Insulin Glargin. Da wir jedoch durch die Ergebnisse dieser Studie die erhöhte Schmerzhaftigkeit dieses Insulins im Vergleich zu den neutralen Insulinen ausschließen konnten, muss es andere Ursachen für den Unterschied geben.

Von Bedeutung könnte das unterschiedliche Injektionsvolumen für die Normal- und Basalinsuline sein (Abbildung 10). Das Volumen für die Einzelinjektion beim Insulin Glargin (Gruppe A) lag bei $0,23 \pm 0,09$ ml im Mittel, das der Normalinsuline (Gruppe A) bei $0,12 \pm 0,04$ ml, also um 0,11 ml niedriger ($p < 0,0001$, Wilcoxon-Test). Die Literaturrecherche ergab jedoch, dass erst ab einem Volumen von 0,5 ml der dabei wahrgenommene Schmerz signifikant ansteigt und kleinere Volumina keine Auswirkungen auf die Nozizeption haben [6, 22]. Alle Kinder und Jugendlichen in dieser Studie bis auf einen injizierten Insulin in einem Volumen $< 0,5$ ml.

Die Betrachtung des Injektionsvolumens für die Einzelinjektion, unabhängig von der Insulinklasse, zeigte im Vergleich beider Gruppen einen signifikanten Unterschied ($0,17 \pm 0,09$ ml Gruppe A vs. $0,24 \pm 0,18$ ml Gruppe N mit $p < 0,0001$, U-Test). Da aber kein Unterschied in der Schmerzwahrnehmung auftrat, lässt sich festhalten, dass auch die Ergebnisse dieser Studie keinen Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen und Schmerz feststellen lassen (Abbildung 10).

4.6 Zusammenhang von HbA1c-Wert und Schmerzwahrnehmung

Die Schmerzwahrnehmung der Gruppe A unserer Studie war marginal geringer als die der Vergleichsgruppe N ($4,0 \pm 2,0$ vs. $4,2 \pm 1,9$) und die HbA1c-Werte waren gerade in der Gruppe A signifikant höher ($8,2 \pm 1,4$ % vs. $7,5 \pm 1,3$ %, $p = 0,0115$, U-Test). Eine Korrelation nach Spearman zwischen wahrgenommenem Schmerz und dem Wert des glykierten Hämoglobins ließ sich nicht nachweisen, weder für die Blutzuckermessung noch für die Insulininjektion ($r_s < \pm 0,1$). Die HbA1c-Werte der Patienten, die einen Schmerzscore von über sieben angegeben hatten, waren nicht höher als die der anderen (Normalinsuline $7,4 \pm 0,3$ %, Basalinsuline $8,3 \pm 1,0$ % und Glukoseselbstmessung $6,9 \pm 0,8$ %). Beim Vergleich der Häufigkeit der Blutzuckermessung pro Tag in unserem Kollektiv fanden wir keinen Unterschied ($3,7 \pm 1,1$ mal pro Tag in der Gruppe A vs. $3,7 \pm 0,9$ mal pro Tag in der Gruppe N mit $p = 0,943$, U-Test). Eine Korrelationstestung der HbA1c-Werte mit der Häufigkeit der Blutzuckerwerte nach Spearman brachte keinen Zusammenhang zu Tage ($r_s -0,01836$).

Eine mögliche Überlegung über den Zusammenhang von Schmerz und HbA1c-Wert innerhalb der Therapie der Diabeteserkrankung wäre, dass Patienten, die im Rahmen ihrer Therapie eine höhere Schmerzwahrnehmung haben als andere, dadurch bedingt weniger oft ihren Blutzucker messen könnten. Folglich würden sie eher dazu neigen, ihre Zuckerkrankheit zu verdrängen. Durch eine mangelnde Kontrolle der Blutzuckerwerte und fehlende Adaptation derselben an die Insulindosis oder durch die Vernachlässigung diätetischer Vorgaben könnte es zu einer schlechteren metabolischen Einstellung kommen. In der Population unserer Studie hingegen ist es genau umgekehrt: eine geringere Schmerzwahrnehmung im Vergleich der Gruppen geht mit einem höheren HbA1c-Wert einher.

Hanas et al. [14] konnten eine Korrelation zwischen Schmerz bei der Insulininjektion und der Blutzuckermessung sowohl mit einem jüngeren Alter als auch mit höheren HbA1c-Werten feststellen. In ihrer Studie wurden jedoch Kinder eingeschlossen, die ihr Insulin nicht selbst spritzen. Es wurde keine optimierte visuelle Analogskala verwendet, die Kombination aus visuellen und verbalen Vorgaben fehlte hier. Die Ergebnisse zeigten keine Gauß'sche Verteilung.

Bui et al. [3] konnten aus ihren Studienergebnissen ablesen, dass die Patienten, die öfter ihren Blutzuckerwert kontrollierten als die einer Vergleichsgruppe, umso interessierter an einer guten Einstellung ihres Blutzuckerwertes waren. Studienteilnehmer, die öfter als dreimal täglich ihre Werte kontrollierten, hatten einen HbA1c-Wert, der 1% unter dem der Teilnehmer lag, die weniger als dreimal pro Tag gemessen haben. Die Frequenz der Messung zwischen den Gruppen unserer Studie unterschied sich jedoch nicht.

Es wäre möglich gewesen, dass das Insulin Glargin zu einer schlechteren, metabolischen Einstellung der Diabeteserkrankung in unserem Patientenkollektiv geführt hätte. Es war genau die Gruppe A, die einen höheren HbA1c-Wert gezeigt hat. Studien von Murphy et al. [33], Ratner et al. [40], Rosenstock et al. [43], Schober et al. [46] und Raskin et al. [39] verglichen das Insulin Glargin mit dem Basalinsulin NPH bezogen auf die HbA1c-Werte. In keiner dieser Studien trat ein signifikanter Unterschied auf. Lindholm et al. [30] konnten eine annähernd gleiche metabolische Effizienz von Insulin Glargin und NPH-Insulin feststellen. Somit ist eine verminderte Wirksamkeit in der Therapie des Diabetes mellitus seitens des Insulins Glargin im Vergleich zu den neutralen Basalinsulinen sehr unwahrscheinlich und schließt einen Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Werten für das glykierte Hämoglobin in dieser Studie aus.

Die bereits erwähnte Studie von Bui et al. [3] konnte neben der Häufigkeit der Blutzuckermessung auch das Alter als Faktor für die Höhe der HbA1c-Werte ausmachen. Jüngere Kinder (im Alter von 0-14 Jahren) hatten bis zu 1% niedrigere HbA1c-Werte als die ältere Vergleichsgruppe. Dies war womöglich begründet in einer höheren Compliance in der Therapie der Diabeteserkrankung. Eine kürzere Diabetesdauer und die noch nicht erreichte pubertäre Phase tragen hier dazu bei. Der Altersunterschied zwischen der Gruppe A und N dieser Studie war signifikant ($15,4 \pm 2,5$ Jahre vs. $12,8 \pm 3,1$ Jahre, $p < 0,0001$, U-Test) und könnte den Unterschied in der Messung des glykierten Hämoglobins erklären.

4.7 Einfluss von Durchmesser und Länge der Nadel auf den Schmerz

In dieser Studie konnte kein Unterschied im Injektionsschmerz des Insulins bezogen auf den Nadeldurchmesser nachgewiesen werden ($p=0,0797$, U-Test und $r_s=0,05486$). Ebenso die Nadellänge hatte keinen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung ($p=0,8758$, U-Test und $r_s=0,01120$).

Hanas et al. [15] untersuchten den Einfluss der Nadelstärke (27G-30G) auf Nebenwirkungen beim Injizieren von Insulin wie Injektionsschmerz, Blutungen und den Verlust von Insulin durch Auslaufen aus der Injektionsstelle. In einem Kollektiv von sechzig Kindern und Jugendlichen im Alter von 8-21 Jahren konnten sie aufzeigen, dass eine Reduktion des Nadeldurchmessers von 0,4 mm auf 0,3 mm zu keiner verminderten Schmerzwahrnehmung in ihrem Studienkollektiv führte. Robb et al. [41] fanden beim Vergleich von 30G und 26G Insulinspritzen während der Injektion von Enoxaparin ebenso keinen Unterschied im Injektionsschmerz.

Schwartz et al. [48] untersuchten den Einfluss der Nadellänge auf die metabolische Einstellung eines Diabetes mellitus, auf den Verlust von Insulin aus der Injektionsstelle, auf Präferenzen der Diabetespatienten und den Injektionsschmerz. Sowohl für die 6 mm als auch für die 12,5 mm langen Nadeln konnte, bezogen auf den Injektionsschmerz, kein Unterschied ausgemacht werden.

Nadeldurchmesser und Länge scheinen also keinen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung zu haben. Dies stützt sich auf die Ergebnisse dieser Studie und ist Teil der aktuellen Studienlage.

4.8 Schmerzvergleich Insulinpen und Spritze

Wir fanden in unserem Kollektiv insgesamt eine marginal erhöhte Schmerzwahrnehmung bei der Verwendung von Insulinpens im Gegensatz zu den Patienten, die eine Einmalspritze verwendeten ($3,6\pm 2,3$ vs. $3,3\pm 2,2$ mit $p=0,0308$, U-Test). Insgesamt verwendeten ca. drei Viertel der Patienten dieser Studie ausschließlich einen Insulinpen. Die Nadel des Insulinpens wird einmal täglich gewechselt. Die Einmalspritzen werden nach jeder Injektion verworfen.

Eine Vermutung wäre, dass die höhere Unannehmlichkeit bei den Insulinpens durch die mehrmalige Benutzung der Nadeln bei der täglichen Anwendung zustande kommt. Puder et al. [38] fanden bei der Auswertung von 270 Injektionen jedoch keine Zunahme der Schmerzhaftigkeit bei mehrmaliger Verwendung der Nadeln.

Bei den Diabetespatienten, die zur Injektion des Insulins Einmalspritzen verwenden, wird das Insulin bei jeder Injektion aus Durchstechampullen aufgezogen und die Spritze nach jeder Injektion unter die Haut verworfen. Die Durchstechampullen halten je nach benötigter Insulindosis unterschiedlich lang, bis zu zwei Wochen sind hier möglich. Chantelau et al. [6] konnten aufzeigen, dass die Nadeln der Einmalspritzen beim Durchstechen der Gummimembran der Durchstechampullen abstumpfen. Dies macht dann die Injektion schmerzhafter. In unserer Studie waren jedoch die Insulinpens schmerzhafter.

Schneider et al. [45] verglichen in ihrer Studie Insulinpens und Insulinspritzen miteinander. Sie konnten keinen Vorteil für die Pens aufzeigen, es gab unter ihren 41 Diabetespatienten keinen Unterschied in der Schmerzwahrnehmung beider Injektionswerkzeuge. Weller et al. [61] untersuchten Pen und Spritze bezogen auf die Absorptionsrate von Insulin und die Gebräuchlichkeit im klinischen Alltag. Es kam zu keinem messbaren Unterschied in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus. Auch konnten bei der Umstellung von Spritze auf Insulinpens die Patienten die gleiche Insulindosis weiterverwenden, eine Umstellung der Therapie war nicht notwendig.

Korytkowski et al. [25] zeigten gleichfalls, dass der Unterschied zwischen Insulinpens und Spritze in Bezug auf die Effektivität der Diabetestherapie und im Auftreten von Nebenwirkungen wie Postinjektionsschmerz vernachlässigbar ist. Die Patienten in ihrer Studie gaben jedoch eine höhere Zufriedenheit insgesamt bei der Verwendung von Pens an. Summers et al. [55] machten in ihrer Studie eine höhere Präferenz für die Insulinpens aus und detektierten als Hauptfaktoren hierfür die weite Verbreitung des Pens unter Diabetespatienten und eine höhere soziale Akzeptanz.

Es ist anzunehmen, auch bezogen auf die Ergebnisse von Korytkowski et al. [25] und Summers et al. [55], dass die höhere soziale Akzeptanz und weite Verbreitung unter Diabetespatienten auch bei den Kindern und Jugendlichen dieser Arbeit die ausschlaggebenden Punkte für die Präferenz bei der Verwendung von Insulinpens waren. Durch den nur marginalen Schmerzunterschied in beiden Spritzutensilien lässt sich auch weiterhin eine Empfehlung für die Verwendung eines Insulinpens aussprechen. Die hohe Anzahl von Patienten in unserer Studie, die einen Pen benutzten, unterstützt die Annahme der guten Verwendbarkeit in der Therapie des Diabetes mellitus.

4.9 Schmerzvergleich der Injektionsorte

Das Injizieren des Insulins kann an verschiedenen Körperstellen vorgenommen werden. Üblicherweise kommt der Bauchbereich, der ventrale Oberschenkel, der laterale Oberarmbereich oder der Glutealbereich in Betracht. Es gibt unterschiedliche Empfehlungen bezogen auf die einzelnen Insulinklassen. Auf der anderen Seite existieren gemischte Präferenzen seitens der an Diabetes mellitus Erkrankten selbst, die auch beeinflusst werden durch den Postinjektionsschmerz an der entsprechenden Injektionsstelle.

In dieser Studie war, unabhängig vom verwendeten Insulin, die Präferenz für die Injektionsstelle Bauch in beiden Gruppen am größten (Abbildung 12 und Abbildung 13). Dann folgte der Oberschenkel. Bei der Unterscheidung in Insulinklassen zeigte sich, dass die Basalinsuline in dieser Studie fast ausschließlich in den Oberschenkel injiziert wurden. Die Normalinsuline wurden eher in den Bauch und die Glutealregion gespritzt.

Beim Vergleich der Schmerzangaben für die einzelne Insulininjektion, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit oder der Insulinklasse (Abbildung 11), war der Oberarm am wenigsten schmerzempfindlich (Mittelwert $2,9 \pm 2,1$). Die Oberschenkelregion wurde hingegen mit einem Mittelwert von $4,1 \pm 2,4$ als am schmerzhaftesten wahrgenommen.

Die Präferenz für die Injektionsstellen Bauch und Oberschenkel in unserer Studienpopulation steht im Einklang mit den Ergebnissen von Shin et al. [51], auch hier waren dies die am häufigsten gewählten Injektionsstellen. Die fast ausschließliche Injektion der Basalinsuline in den Oberschenkel hat anatomische Ursachen. Bei den Basalinsulinen ist seitens des Wirkprofils eine möglichst langsame Resorption erwünscht. Damit verbunden ist eine verlängerte Wirkdauer. Dies dient der Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels und einer ausreichenden Versorgung des Organismus mit dem lebenswichtigen Hormon [18, 56]. Das Fettgewebe am Oberschenkel ist nicht so stark durchblutet wie in anderen Körperregionen und unterstützt dadurch eine langsamere Resorption.

Im Umkehrschluss wird empfohlen, kurz wirksame Insuline in stärker vaskularisierte Bereiche zu applizieren. Hier ist eine schnelle Resorption bei Applikation kurz vor den Mahlzeiten erwünscht. Diesbezüglich ist das subkutane Fettgewebe des Bauches oder der Hüfte erfolgversprechend. Dadurch lassen sich die unterschiedlichen Fallzahlen in den Insulinklassen gut erklären.

Hanas et al. [15] fanden unterschiedliche Schmerzwahrnehmungen bezogen auf den Ort der Injektion. In unserem Studienkollektiv wurde der Oberarm als am schmerzärmsten eingestuft. Dieses Ergebnis ist jedoch unter Vorbehalt zu betrachten. Nur eine geringe Anzahl von Patienten wählte diese Körperstelle zur Insulininjektion (Abbildung 12 und Abbildung 13). Die Ursache hierfür hat ebenfalls anatomische Ursachen. Zur Verabreichung ihres Insulins werden Diabetespatienten dazu angeleitet, zwischen Zeige- und Mittelfinger eine Hautfalte zu bilden und in diese zu injizieren. Die Nadel soll dabei in einem Winkel von ca. 45 Grad eingeführt werden [53, 57], so wie es für unsere Patienten Vorgabe war. Dadurch soll die Applikation des Insulins in Muskelgewebe vermieden werden. Insulin im Muskelgewebe wird schneller resorbiert, mit der Gefahr einer klinisch relevanten Hypoglykämie [51], vor allem bei der Verwendung von Insulin Glargin [23]. Die Bildung einer Hautfalte ist am Oberarm jedoch erschwert möglich, da hier das subkutane Fettgewebe nur schwach ausgebildet ist. Dies erhöht die Gefahr einer versehentlichen Injektion in den Muskel zusätzlich [58].

In einem Kollektiv von 39 Patienten mit Diabetes mellitus war bei Lee et al. [28] der Oberarm die schmerzhafteste Injektionsstelle verglichen mit der Bauch- und Oberschenkelregion. Dabei handelte es sich zwar um Erwachsene im Alter von 19-46 Jahren, aber dies zeigt ebenfalls, dass man aufgrund der für das Wirkprofil der einzelnen Insuline notwendigen anatomischen Bedingungen [18, 56] und die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung keine einheitliche Empfehlung für Diabetespatienten geben kann, ihr Insulin künftig bevorzugt in den Oberarm zu injizieren. Die Injektionsstelle muss für jeden Patienten unter Berücksichtigung eigener Präferenzen und physiognomischen Beschaffenheiten individuell entschieden werden, ebenso abhängig von der entsprechenden Diabetestherapie.

4.10 Zeit und Logistik sind störend in der Diabetestherapie

Die Wertigkeit der Schmerzintensität im Rahmen der intensivierten Diabetestherapie war ein entscheidender Punkt bei unseren Patienten. Mehr als drei Viertel von ihnen sahen es als wichtig an, dass durch die Insulintherapie keine Schmerzen entstehen. Zwei Drittel bewerteten dies als entscheidenden Punkt bei der Blutzuckermessung (Abbildung 14). Im Gegensatz dazu war für nur 10% unserer Patienten der Schmerz der am meisten störende Faktor in der Therapie des Diabetes mellitus.

Auch in der direkten Schmerzevaluation hat sich gezeigt, dass die Schmerzwahrnehmung insgesamt eher gering ist. Dies verdeutlicht den hohen technischen Level der Injektions- und Blutzuckermessverfahren, der durch die ständige Optimierung der notwendigen Hilfsmittel bis heute erreicht werden konnte.

Die Auswertung der Fragebögen zeigte, korrelierend zu den Ergebnissen aus der Schmerzevaluation, dass das Injizieren des Insulins im Allgemeinen als schmerzhafter empfunden wurde als die Blutzuckermessung. Im Ergebnis der Frage 2 ist es somit nicht verwunderlich, dass für fast die Hälfte der Patienten die Insulintherapie der störendere Faktor ist. Es liegt nahe, hierfür den höher empfunden Schmerz beim Injizieren des Insulins verantwortlich zu machen.

Hingegen war für fast ein Drittel der Kinder und Jugendlichen die Messung des Blutzuckers nicht schmerzhafter, sondern störender als die Insulininjektion. Wagner et al. [59] konnten die Invasivität der Blutzuckermessung, Nyomba et al. [35] die Kosten durch die Teststreifen und den zeitlichen Aufwand als Hindernisse für die regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers ausmachen. Dies könnten auch die Ursachen für die erhöhte Abneigung gegenüber der Blutzuckermessung bei unseren Patienten sein.

Das Ergebnis der Fragen drei und vier, nämlich dass es für fast ein Viertel der Patienten beim Spritzen des Insulins und für ein Drittel beim Messen des Blutzuckers eher nebensächlich ist, dass die jeweilige Intervention schmerzt, lässt sich durch die Antworten aus der Frage fünf erklären. Hier zeigten sich der logistische Aufwand und die zeitliche Einflussnahme als am meisten störende Faktoren, wie auch schon Nyomba et al. [35] speziell bei der Blutzuckermessung aufzeigen konnten.

Die letzte Frage des Fragebogens sollte die allgemeine Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie zum Zeitpunkt der Datenerfassung evaluieren. 88% unserer Studienteilnehmer waren zufrieden mit der aktuellen Therapie ihres Diabetes mellitus. Auch Anderson et al. [1] und Bradley et al. [2] konnten eine hohe allgemeine Zufriedenheit in ihrer Studienpopulation aufzeigen. Es spricht somit vieles für die zurzeit geltenden Standards zur Durchführung der Therapie des Diabetes mellitus, ihre stetige Weiterentwicklung und Verbesserung sollte trotz alledem ein wichtiger Faktor der klinischen Forschung bleiben.

4.11 Konsequenzen für die Therapie des Diabetes mellitus

Patienten und Mediziner sollten durch die insgesamt geringe Einstufung des Schmerzes bei der Insulininjektion und der Blutzuckermessung ermutigt werden. Die Möglichkeit der zufriedenstellenden Einleitung der intensivierten Insulintherapie mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Schmerzen sollte sie nicht nur positiv stimmen, sondern auch eine gute Compliance seitens der Patienten ermöglichen.

Schmerzen bei der Injektion und eine Phobie gegenüber Nadeln korrelieren häufig miteinander. Die Prävalenz einer ängstlichen Einstellung gegenüber Spritzen ist unter den Eltern wesentlich häufiger zu finden als bei ihren an Diabetes erkrankten Kindern [14]. Die Tatsache der allgemein geringen Schmerzerfahrung durch die Diabetestherapie sollte somit helfen, die ängstliche Haltung bei den Eltern und den Patienten zu minimieren und zu einer positiven Einstellung gegenüber der Insulintherapie führen.

Horch et al. [20] zeigten auf, dass die kutane Schmerzempfindung bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen. Die in unserer Population geringe und zudem von Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer unabhängige Schmerzwahrnehmung würde dadurch umso mehr für die Tatsache sprechen, dass der Injektionsschmerz in der Therapie des Diabetes mellitus kein großes Hindernis mehr darstellen sollte. Ungeachtet des Alters der Patienten bleiben eine optimale technische Versorgung, regelmäßiges praktisches Training und fortwährende, ausführliche Patientenaufklärung wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche und annehmbare Therapie des Diabetes mellitus [62].

Die Bewertung der Blutzuckermessung als größerer Störfaktor bei signifikant geringerer Schmerzwahrnehmung im Vergleich zur Insulininjektion macht es wünschenswert, eine Optimierung der technischen Hilfsmittel zu erreichen. Fokus könnten hier die Größe der Geräte, die Schnelligkeit der Messung und die Handhabung sein, zum Beispiel die Möglichkeit des einhändigen Gebrauchs. Eine nicht invasive Blutzuckermessung würde zu einer häufigeren Anwendung der Messung führen und die Lebensqualität der Patienten verbessern [59].

Um die Akzeptanz der Insulininjektion und der Blutzuckermessung unter Kindern und Erwachsenen noch zu verbessern, sind also weitere Studien bezüglich technischer Handhabung und einfacherer Durchführung, Schnelligkeit und Frequenz der Injektionen sicherlich hilfreich. Insulin Glargin bietet hier einige klinische Vorteile gegenüber anderen Basalinsulinen [8, 60].

Es zeigt ähnliche Ergebnisse in der metabolischen Kontrolle des Diabetes mellitus im Vergleich zu den neutralen Basalinsulinen [60]. Die Nebenwirkung der nächtlichen Hypoglykämie tritt weniger häufig auf [33]. Eine erhöhte Schmerzhaftigkeit des sauren Insulin Glargin unter Kindern und Jugendlichen mit einem Diabetes mellitus Typ I lässt sich durch unsere Studie nicht nachweisen und unterstützt damit seine weit verbreitete Akzeptanz.

5 Zusammenfassung

Schmerz durch die Insulininjektion hat einen großen Einfluss auf die Akzeptanz und somit auf den Erfolg der Therapie des Diabetes mellitus. Hieraus ergeben sich entsprechende Konsequenzen für die Entstehung von Akut- und Langzeitkomplikationen. Die subkutane Injektion von aziden Lösungen ist mit einer stärkeren Schmerzwahrnehmung verbunden als bei neutralen Applikationsformen. Insulin Glargin ist ein lang wirksames, parenteral zu verabreichendes, blutzuckersenkendes Hormon. Im Gegensatz zu anderen Insulinfarmakologien wird es als saure Lösung appliziert. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob die Injektion des Insulin Glargin schmerzhafter ist als die der neutralen Basalinsuline.

Für den Vergleich des Insulin Glargin (Gruppe A, Anzahl der Patienten=76) mit neutralen Basalinsulinen (Gruppe N, Anzahl der Patienten=36) wurden in der Zeit vom 01.09.2005 bis 30.12.2005 193 eligible Kinder und Jugendliche in der Diabetessprechstunde der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm mit einem Diabetes mellitus vom Typ I vorstellig. Bei 112 Patienten konnten wir durch Erfüllung der Einschlusskriterien den Injektionsschmerz während der Insulintherapie und den Schmerz durch die Blutzuckermessung evaluieren. Dies erfolgte mit Hilfe einer kombinierten visuellen und verbalen Analogskala.

Die statistische Auswertung zeigte keinen Unterschied im empfundenen Schmerz zwischen azidem und neutralem Basalinsulin ($4,0 \pm 2,0$ Gruppe A und $4,2 \pm 1,9$ Gruppe N, $p=0,9802$, U-Test). Sowohl die Normalinsuline ($3,7 \pm 1,7$ Gruppe A und $4,1 \pm 2,1$ Gruppe N, $p=0,3865$, U-Test) als auch die Blutzuckermessung ($2,9 \pm 1,7$ und $2,9 \pm 2,0$, $p=0,6344$, U-Test) wurden im Gruppenvergleich gleichwertig in ihrer Schmerzhaftigkeit beurteilt. Die Injektion des Insulins wurde als unangenehmer bewertet als das Messen des Blutzuckers (Differenz der Mittelwerte $1,0 \pm 1,7$, $p < 0,0001$, Wilcoxon-Test). Die Schmerzwahrnehmung war insgesamt gering und unabhängig von Alter oder Geschlecht (Korrelationskoeffizient nach Spearman = -0,19 bis -0,02), vom Wert für das glykierte Hämoglobin (Korrelationskoeffizient nach Spearman = -0,25 bis -0,05) und der Diabetesdauer (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\leq 0,1$). Der Injektionsschmerz war weiterhin unabhängig vom applizierten Insulinvolumen (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,10737), von der Nadellänge (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,0112, $p=0,8758$ U-Test) und der Nadelstärke (Korrelationskoeffizient nach Spearman = 0,0548, $p=0,0797$ U-Test).

Beim Vergleich der Injektionsstellen Bauch, Oberschenkel, Hüfte und Oberarm wurde letzterer als am schmerzärmsten evaluiert ($p < 0,05$ für die Vergleiche Oberarm gegen Oberschenkel, Bauch und Hüfte, Wilcoxon-Test).

Anhand eines Fragebogens wurde drei Monate nach der Schmerzerfassung die Prävalenz und Bedeutung des Schmerzes in der Insulintherapie unserer Patienten evaluiert. Es wurde auch hier die Insulininjektion schmerzhafter bewertet im Vergleich zum Messen des Blutzuckers. Eine geringe Schmerzempfindung war für die Patienten sowohl beim Injizieren des Insulins als auch beim Blutzuckermessen ein bedeutender Punkt (77,8% und 66,8%). Weniger der Schmerz (10,1%), als vielmehr der logistische und zeitliche Aufwand (41,2% und 23,8%), waren die größten Störfaktoren in der intensivierten Insulintherapie.

Trotz der niedrigen Wasserstoffionenkonzentration der Injektionslösung wurde Insulin Glargin nicht schmerzhafter wahrgenommen nach der subkutanen Injektion als neutrale Langzeitinsuline unter den Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 1. Weiterhin wird unter diesen Patienten mit Zugang zu optimierter diabetologischer Schulung und Technologie der Schmerz während der Insulininjektion und der Blutzuckermessung als mild eingestuft und größtenteils nicht als problematisch angesehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Anderson RT, Skovlund SE, Marrero D, Levine DW, Meadows K, Brod M, Balkrishnan R: Development and validation of the insulin treatment satisfaction questionnaire. *Clin Ther* 26: 565-578 (2004).
2. Bradley C, Lewis KS: Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 7: 445-451 (1990).
3. Bui H, Perlman K, Daneman D: Self-monitoring of blood glucose in children and teens with diabetes. *Pediatr Diabetes* 6: 50-62 (2005).
4. Casparie AF, van der Waal MA: Differences in preferences between diabetic patients and diabetologists regarding quality of care: a matter of continuity and efficiency of care? *Diabet Med* 12: 828-832 (1995).
5. Cefalu WT: Evaluation of alternative strategies for optimizing glycemia: progress to date. *Am J Med* 113 Suppl 6A: 23S-35S (2002).
6. Chantelau E, Lee DM, Hemmann DM, Zipfel U, Echterhoff S: What makes insulin injections painful? *BrMedJ* 303: 26-27 (1991).
7. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG: Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev* 19: 608-624 (1998).
8. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ: Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 63: 1743-1778 (2003).
9. Fransson J, Espander-Jansson A: Local tolerance of subcutaneous injections. *J Pharm Pharmacol* 48: 1012-1015 (1996).

10. Green A, Patterson CC: Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 44 Suppl 3: B3-8 (2001).
11. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH: Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 144: 660-661 (2004).
12. Hanas R: Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: a review of indwelling catheters. *Pediatr Diabetes* 5: 102-111 (2004).
13. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Akesson K, Hammaren L, Ilvered R, Jansson I, Johansson C, Kroon M, Lindgren J, Lindh A, Ludvigsson J, Sigstrom L, Wiik A, Aman J: Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr* 140: 315-320 (2002).
14. Hanas R, Ludvigsson J: Experience of pain from insulin injections and needle-phobia in young patients with IDDM. *Practical Diabetes Int*: 95-99 (1997).
15. Hanas R, Lytzen L, Ludvigsson J: Thinner needles do not influence injection pain, insulin leakage or bleeding in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 1: 142-149 (2000).
16. Heinemann L, Heise T: Clinical effects and pharmacodynamics of insulin analogs lispro, aspart and glargin. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 597-604 (2001).
17. Heinemann L, Pfutzner A, Heise T: Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 7: 1327-1351 (2001).
18. Henriksen JE, Vaag A, Hansen IR, Lauritzen M, Djurhuus MS, Beck-Nielsen H: Absorption of NPH (isophane) insulin in resting diabetic patients: evidence for subcutaneous injection in the thigh as the preferred site. *Diabet Med* 8: 453-457 (1991).

19. Hilsted JC, Madsbad S, Rasmussen MH, Hvidberg A, Krarup T, Ipsen H, Hansen B, Pedersen M, Djurup R, Oxenboll B: Clinical consequences of intranasal insulin therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Ugeskr Laeger* 158: 3451-3455 (1996).
20. Horch K, Hardy M, Jimenez S, Jabaley M: An Automated Tactile Tester for evaluation of cutaneous sensibility. *J Hand Surg [Am]* 17: 829-837 (1992).
21. Jones NG, Slater R, Cadiou H, McNaughton P, McMahon SB: Acid-induced pain and its modulation in humans. *J Neurosci* 24: 10974-10979 (2004).
22. Jorgensen JT, Romsing J, Rasmussen M, Moller-Sonnergaard J, Vang L, Musaeus L: Pain assessment of subcutaneous injections. *Ann Pharmacother* 30: 729-732 (1996).
23. Karges B, Böhm BO, Karges W: Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 22: 1444-1445 (2005).
24. Klein R: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18: 258-268 (1995).
25. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R: A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 25: 2836-2848 (2003).
26. Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T: FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. *Clin Ther* 27 Suppl B: S89-100 (2005).
27. Laursen T, Hansen B, Fisker S: Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98: 218-221 (2006).

28. Lee DM: How painful is intensive insulin therapy?. *Z Gesamte Inn Med* 47: 266-269 (1992).
29. Liakishev AA: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. Results of the DCCT/EDIC study. *Kardiologia* 46: 73 (2006).
30. Lindholm A: New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16: 475-492 (2002).
31. McKeage K, Goa KL: Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long-acting agent for the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 61: 1599-1624 (2001).
32. Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT, Chalmers KA, Anderson BJ, Laffel LM: Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166: 689-695 (2006).
33. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB: Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 26: 799-804 (2003).
34. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, Corsi A, Lostia S, Pappalardo L, Benaduce E, Girelli A, Galeone F, Maldonato A, Perriello G, Pata P, Marra G, Coronel GA: Validation of the Italian version of the WHO-Well-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ). *Diabetes Nutr Metab* 17: 235-243 (2004).

35. Nyomba BL, Berard L, Murphy LJ: The cost of self-monitoring of blood glucose is an important factor limiting glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Care* 25: 1244-1245 (2002).
36. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J: Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 42: 1395-1403 (1999).
37. Owens DR, Zinman B, Bolli GB: Insulins today and beyond. *Lancet* 358: 739-746 (2001).
38. Puder JJ, Atar M, Muller B, Pavan M, Keller U: Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity. *Diabetes Res Clin Pract* 67: 119-123 (2005).
39. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T: A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1666-1671 (2000).
40. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 23: 639-643 (2000).
41. Robb DM, Kanji Z: Comparison of two needle sizes for subcutaneous administration of enoxaparin: effects on size of hematomas and pain on injection. *Pharmacotherapy* 22: 1105-1109 (2002).
42. Rosenbauer J, Icks A, Giani G: Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 1497-1504 (2002).

43. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24: 631-636 (2001).
44. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S: Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*: DOI:10.1002/14651858.CD003890.pub2 (2004).
45. Schneider U, Birnbacher R, Schober E: Painfulness of needle and jet injection in children with diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 153: 409-410 (1994).
46. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K: Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 369-376 (2002).
47. Schubert-Zsilavec M, Wurglics M: Better blood sugar control in diabetics. Insulin glargin--a long-acting insulin analogue. *Pharm Unserer Zeit* 30: 125-130 (2001).
48. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, Lyness W: A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glyce-mic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther* 26: 1663-1678 (2004).
49. Shapiro AH: Behavior of Kibbutz and urban children receiving an injection. *Psychophysiology* 12: 79-82 (1975).
50. Shields BJ, Cohen DM, Harbeck-Weber C, Powers JD, Smith GA: Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods. *Clin Pediatr (Phila)* 42: 227-234 (2003).
51. Shin H, Kim MJ: Subcutaneous tissue thickness in children with type 1 diabetes. *J Adv Nurs* 54: 29-34 (2006).

52. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC: Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 28: 1630-1635 (2005).
53. Spraul M, Chantelau E, Koumoulidou J, Berger M: Subcutaneous or nonsubcutaneous injection of insulin. *Diabetes Care* 11: 733-736 (1988).
54. Steen KH, Reeh PW: Sustained graded pain and hyperalgesia from harmless experimental tissue acidosis in human skin. *Neurosci Lett* 154: 113-116 (1993).
55. Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM: Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers. *Clin Ther* 26: 1498-1505 (2004).
56. ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH, Kurtz D: Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 19: 1437-1440 (1996).
57. Thow J, Home P: Insulin injection technique. *BrMedJ* 301: 3-4 (1990).
58. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, Kakou B, Leridon L, Hassan M, Czernichow P: Short needles (8 mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22: 1621-1625 (1999).
59. Wagner J, Malchoff C, Abbott G: Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7: 612-619 (2005).
60. Wang F, Carabino JM, Vergara CM: Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 25: 1541-1577, discussion 1539-1540 (2003).
61. Weller C, Linder M: Jet injection of insulin vs the syringe-and-needle method. *JAmMedAssoc* 195: 844-847 (1966).

-
62. Zgibor JC, Songer TJ, Kelsey SF, Weissfeld J, Drash AL, Becker D, Orchard TJ: The association of diabetes specialist care with health care practices and glycemic control in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional analysis from the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes Care* 23: 472-476 (2000).
63. Zinman B: The physiologic replacement of insulin. An elusive goal. *N Engl J Med* 321: 363-370 (1989).