

<sup>1</sup>Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universität Bern

<sup>2</sup>Privatpraxis, Bern

Andrea Lanker<sup>1</sup>, Bruno Müller<sup>2</sup>, Peter Diem<sup>1</sup>

## Insulin und Diabetes mellitus Typ 2

*Immer mehr Menschen erkranken weltweit an Typ 2-Diabetes. Oft ist eine Behandlung mit oralen Antidiabetika (OAD) für eine suffiziente Stoffwechselkontrolle nicht ausreichend, und es bedarf einer Insulintherapie. Die SGED (Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie) empfiehlt als Behandlungsziel ein HbA<sub>1c</sub> von < 7% anzustreben, bei Patienten mit geringem Hypoglykämierisiko sogar ein HbA<sub>1c</sub> möglichst Nahe am Normalwert. Eine Therapie mit Insulin ist dann angezeigt, wenn trotz ausgebauter Therapie mit OAD und geändertem Lebensstil das HbA<sub>1c</sub> nicht unter 7% gesenkt werden kann. Folgende klinische Situationen stellen zudem unabhängig von der Stoffwechselkontrolle eine Indikation für eine Insulintherapie dar: Schwangerschaft, größere Operationen, Behandlung auf der Intensivstation, hochdosierte Glucocorticoidtherapie, schwere periphere Polyneuropathie, Kontraindikationen für OAD. Die Wahl der Insulintherapie richtet sich nach den BZ-Tagesprofilen und den Bedürfnissen des Patienten. Denn nur mit einem motivierten Patienten kann eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle erreicht werden.*

### Einleitung

Die Therapie des Typ 2-Diabetes basiert primär auf Lifestyle-Veränderungen sowie auf einer Behandlung mit oralen Antidiabetika. Allerdings müssen durchschnittlich 5% aller von einem Typ 2-Diabetes mellitus betroffenen Patienten pro Jahr auf eine Insulinbehandlung umgestellt werden, da eine kontinuierliche Verschlechterung der  $\beta$ -Zellfunktion [1] sowie zum Teil eine zunehmende Insulinresistenz im Längsverlauf zu einem unbefriedigenden HbA<sub>1c</sub>-Anstieg führen. Im fortgeschrittenen Diabetesstadium kann eine Verbesserung der Diabeteseinstellung wegen der  $\beta$ -Zelldysfunktion oft nur noch mittels Insulinersatz erreicht werden.

### Nutzen der Blutzuckersenkung

In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien untersucht, welchen Nutzen eine gute Stoffwechselkontrolle bringt. In der UKPDS-Studie gelang der Nachweis, dass eine intensive Blutzuckereinstellung zu einer signifikanten Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen führt. [2] Allerdings konnte weder in der UKPDS noch in anderen Studien durch intensive Blutzuckersenkung eine signifikante Beeinflussung von makrovaskulären Ereignissen erreicht werden. Erst letztes Jahr gelang dieser Nachweis, und zwar in der UKPDS-Nachuntersuchung, einem 10-Jahres Follow-up [3]. In dieser bemerkenswerten Studie konnte gezeigt werden, dass eine optimale glykämische Kontrolle noch 10 Jahre nach Beendigung der Studie zur signifikanten Verminderung der mikro- und makrovaskulären Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe führt, und dies obwohl sich die durchschnittlichen Blutzuckerwerte der Interventionsgruppe nach Studienabschluss relativ rasch wieder verschlechtert und derjenigen der Kontrollgruppe angeglichen haben. Der Nutzen einer guten Blutzuckereinstellung bleibt auch dann erhalten, wenn sich die Einstellung im Verlauf wieder verschlechtert. Diesen Effekt bezeichnet man als sogenannten Legacy-Effekt (Vermächtnis). Interessanterweise zeigte sich dieser Effekt nur für die Blutzucker-, nicht aber für die

Blutdruckkontrolle. Der Effekt einer guten Blutdruckkontrolle geht verloren, wenn sich die Blutdruckwerte nach intensiver Behandlung wieder verschlechtern und denjenigen der Kontrollgruppe angleichen. Ein multifaktorieller Therapieansatz bei Typ 2-Diabetikern mit guter Blutzuckereinstellung, intensiver Behandlung von Hypertonie und Dyslipidämie sowie Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers kann die Gesamt mortalität um 46% (absolute Risikoreduktion 20%), die kardiovaskuläre Mortalität um 57% sowie kardiovaskuläre Ereignisse um 59% (absolute Risikoreduktion 29%) senken [4]. Bei der Behandlung von Diabetikern sollte demzufolge frühzeitige eine optimale Stoffwechselkontrolle sowie die Behandlung aller kardiovaskulären Risikofaktoren angestrebt werden.

**HbA<sub>1c</sub>-Ziel**

Verschiedene große Studien haben in der letzten Zeit den Nutzen einer aggressiven HbA<sub>1c</sub>-Senkung untersucht und sind teilweise zu unterschiedlichen Resultaten gelangt. Zwei neue Publikationen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zeigten, dass eine zu aggressive Blutzuckersenkung sowohl die Hypoglykämiegefahr erhöhte als auch die kardiovaskuläre Mortalität steigerte [5, 6]. In der VADT-Studie [6] im Gegensatz zur ACCORD-Studie allerdings statistisch nicht signifikant. In der ACCORD-Studie [5] lag das Ziel-HbA<sub>1c</sub> bei < 6%, und die glykämische Kontrolle wurde rasch und aggressiv realisiert. Dabei wurde kein therapeutischer Aufwand gescheut, in Einzelfällen wurde zusätzlich zu einer mit 3 Medikamenten ausgebauten antidiabetischen Therapie Insulin verabreicht. Die Resultate waren ernüchternd, es zeigte sich in der intensiv behandelten Gruppe eine signifikant erhöhte kardio-

vaskuläre Mortalität, was zum vorzeitigen Studienabbruch zwang. In der ADVANCE-Studie [7] wurde das HbA<sub>1c</sub>-Ziel etwas höher festgelegt (< 6.5%), die Stoffwechselkontrolle erfolgte weniger aggressiv, und es waren dementsprechend auch weniger Hypoglykämien zu verzeichnen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von mikrovaskulären Ereignissen, die Gesamtmortalität wie auch die kardiovaskuläre Mortalität blieben im Vergleich zur Kontrollgruppe allerdings unbeeinflusst. Die American Diabetes Association ADA sowie die europäische Gesellschaft EASD empfehlen aufgrund der aktuellen Studienlage ein HbA<sub>1c</sub> von < 7.0% anzustreben und bei Patienten mit geringem Hypoglykämierisiko einen HbA<sub>1c</sub>-Wert möglichst nahe am

Normalwert (HbA<sub>1c</sub> < 6%). Die Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie SGED hat sich dieser Empfehlung angeschlossen, empfiehlt allerdings nur bei Patienten mit geringem Hypoglykämierisiko ein HbA<sub>1c</sub> von < 6.5%.

**Wann braucht es Insulin?**

Die Indikation für eine Insulintherapie geht aus dem in der Abbildung 1 aufgeführten Algorithmus hervor. Es handelt sich dabei um einen von der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie modifizierten, auf Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Diabetesgesellschaften (EASD und ADA) basierten

Algorithmus zur Therapie bei Typ 2-Diabetes [8]. Ein HbA<sub>1c</sub> > 7% bedeutet immer Handlungsbedarf. Ein Therapiebeginn mit Insulin ist dann indiziert, wenn trotz geändertem Lebensstil und OAD-Therapie (Abb. 1) das HbA<sub>1c</sub> nicht unter 7% gesenkt werden kann. Besondere Beachtung ist in Abbildung 1 sicherlich den GLP-1-Analoga zu schenken. Diese neue Substanzklasse stellt in gewissen Fällen eine Alternative zur Insulintherapie dar. GLP-1-Analoga verursachen keine Hypoglykämien und zeichnen sich durch ein teils erhebliches gewichtsreduzierendes Potential aus. In der Schweiz ist Byetta® (Exenatide) seit 2008 eingeführt. Die Standarddosis beträgt 10 µg, subkutan als Injektion zu verabreichen, und zwar morgens und abends, rund

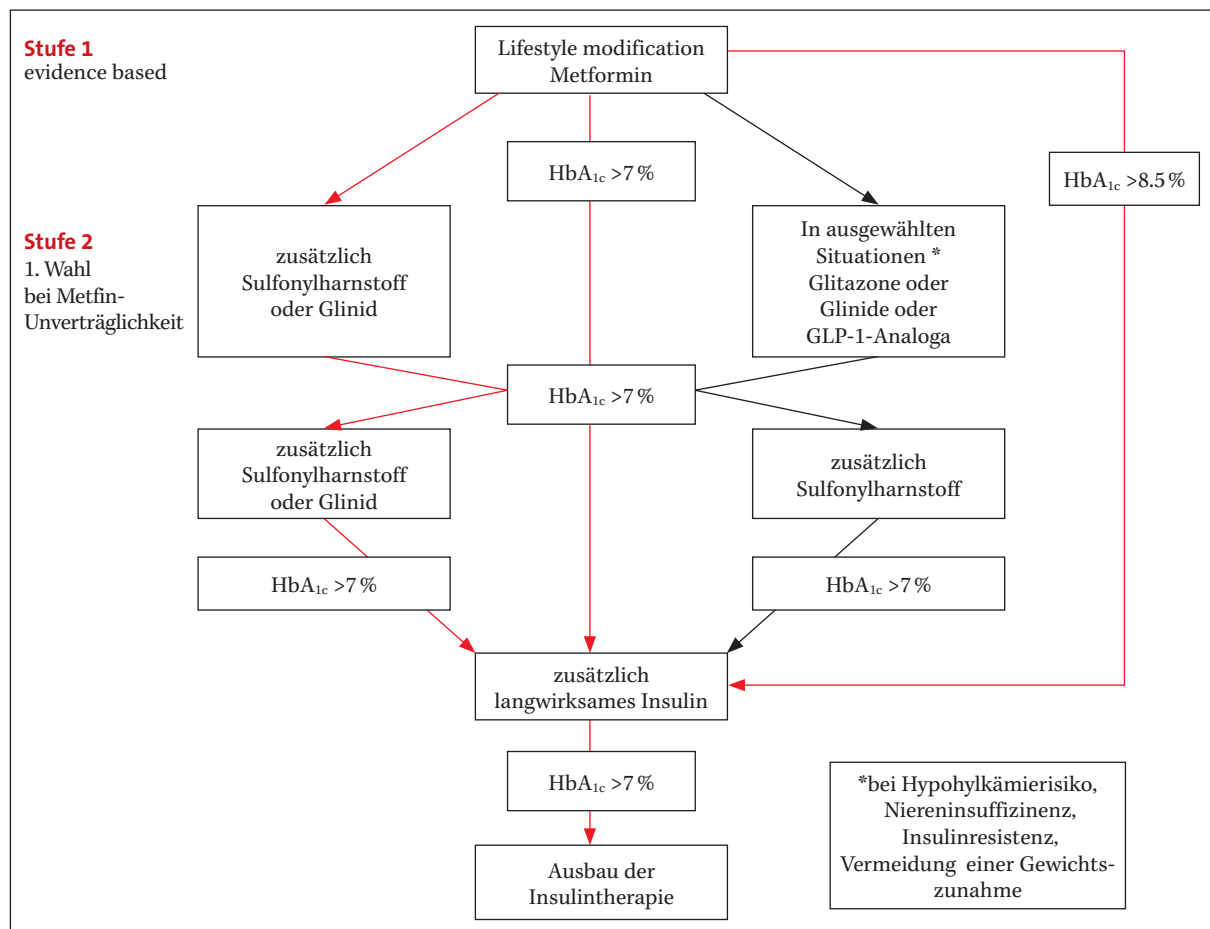


Abbildung 1 Behandlungsalgorithmus Diabetes

eine Stunde vor Mahlzeiteinnahme. Der Einsatz von Byetta® untersteht einer Limitation: Die Kosten werden nur ab einem BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> übernommen, vorausgesetzt, dass die Diabeseinstellung unter Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen unbefriedigend ist. Bald dürfte Liraglutide, ein zweites GLP-1-Analog, das im Gegensatz zu Exenatide nur einmal pro Tag gespritzt werden muss, eingeführt werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanz im Vergleich zu anderen OAD wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht [9, 10]. Diese neuen Antidiabetika zeigen allerdings keinen klaren Vorteil bezüglich HbA<sub>1c</sub>-senkender Wirkung. Endpunktstudien zu mikro- und makrovaskulären Ereignissen gilt es abzuwarten.

Sofern Insulin eingesetzt werden muss, ist die Therapie meist definitiver Art. Eine passagere Insulintherapie ist prinzipiell dann angezeigt, wenn die Stoffwechsellaage vorübergehend dekompensiert und der Patient katabol wird. Klinische Zeichen dafür sind Müdigkeit, Muskelschwäche und Gewichtsabnahme. Die zeitliche beschränkte Insulintherapie ist zudem dann sinnvoll, wenn es Patienten bei schlechter Diabeseinstellung nicht gelingt, Lebensstilveränderungen innerhalb einiger Monate zu realisieren. Eine länger andauernde Hyperglykämie führt nämlich per se zu einer zusätzlichen Verschlechterung der  $\beta$ -Zellfunktion sowie zu einer Zunahme der Insulinresistenz. Zum Teil vermag die Insulintherapie in solchen Fällen den Circulus vitiosus der „Glukotoxizität“ zu durchbrechen. Ebenfalls nimmt der Druck auf den Patienten, Lebensstilveränderungen anzustreben, unter einer Insulintherapie zu. Es wirkt in aller Regel motivierend, wenn die Insulinbehandlung nach Lebensstilveränderung wieder gestoppt werden kann. Häufigster Fehler ist ganz allgemein, dass die Indikation zu einer Insulintherapie zu spät gestellt und eine schlechte Stoffwechsellaage über einen zu langen Zeitraum

hinweg akzeptiert wird. Bei einem neu manifest gewordenen Diabetes muss primär beurteilt werden, ob eine Medikation mit OAD erfolgversprechend ist oder ob es schon initial einer Insulintherapie bedarf. Bestehen klinisch Hinweise für einen absoluten Insulinmangel mit Katabolismus (ungewollter Gewichtsverlust, Muskelabbau) oder schwere Hyperglykämiesymptome (Polyurie, Polydypsie, Müdigkeit, gehäufte Infektionen), ist eine Insulintherapie bereits zu Beginn indiziert. Je nach Verlauf kann nach Kontrolle der Stoffwechsellaage auf eine Therapie mit OAD wieder gewechselt werden.

Folgende klinische Situationen stellen unabhängig von der Stoffwechselkontrolle eine Indikation für eine Insulintherapie dar:

- Schwangerschaft
- Größere Operationen
- Hochdosierte Glukokortikoidtherapie [11]
- Behandlung auf der Intensivstation [12]
- Schmerzhaftes peripheres Polyneuropathie
- Kontraindikationen für OAD (Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz, Leberversagen)

### Welche Insulintherapie soll gewählt werden

Es gibt bis anhin keinen Konsens über die optimale Strategie der Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Jede Insulintherapie sollte den individuellen Bedürfnissen, Ressourcen und kognitiven Fähigkeiten eines Patienten angepasst werden. Wird ein Patient durch eine aufwendige Insulintherapie überfordert, so kann sich dies negativ auf die Stoffwechselkontrolle und die Motivation auswirken. Es gilt auch, Vor- und Nachteile von verschiedenen Insulintherapie abzuwägen. Therapien mit prandialem oder Mischinsu-

lin (zusätzlich zur Therapie mit OAD) führen zu einer signifikanteren Senkung des HbA<sub>1c</sub> im Vergleich zu einer Behandlung mit reinem Basalinsulin, bewirken allerdings auch eine stärkere Gewichtszunahme und führen vermehrt zu Hypoglykämien [13].

### Übersicht der verschiedenen Formen der Insulintherapie

Tabelle 1 listet die verschiedenen Möglichkeiten der Insulintherapie auf und skizziert grob das Vorgehen. Details dazu sowie Vor- und Nachteile der entsprechenden Therapievariante sind dann den Tabellen 4–6 zu entnehmen.

### Die Wahl der Insulinart: Analoginsuline versus Humaninsuline

Insuline waren früher tierischen Ursprungs (aus Bauchspeicheldrüsen von Schweinen und Rindern gewonnen). Im Verlauf wurden mit dem Humaninsulin völlig identische Insuline gentechnologisch erzeugt. Die bei uns am meisten verwendeten Humaninsuline sind heute Mixtard 30® und das NPH-Insulin Insulatard®. 1996 wurden sogenannte Analoginsuline in der Schweiz verfügbar (Humalog®). Analoginsuline unterscheiden sich vom Humaninsulin einzig durch minimale Änderung in der Aminosäurestruktur, was erwünschte Auswirkungen auf die Pharmakokinetik hat. Man bezeichnet die neuen Insuline teilweise auch als Designer-Insuline, da durch gezielten Eingriff in die Aminosäurestruktur die Wirkkurve dieser Insuline für die Therapie optimiert worden ist.

#### Kurzwirkende Analoginsuline:

Insulin Lispro (Humalog®), Insulin Aspartat (NovoRapid®) und Insulin Glulisin (Apidra®)

#### Langzeitinsuline:

Insulin Detemir (Levemir®) und Insulin Glargin (Lantus®)

**Tabelle 1** Möglichkeiten der Insulintherapie

1.	<p>Kombinationstherapie Basalinsulin mit OAD, (als sogenannte Bedtime-Insulin-Therapie bekannt)</p> <p>Beginn mit 10 E oder 0,2 E/kgKG Lantus®/Levemir® oder Insulatard® bedtime. Lantus®/Levemir® müssen vor der Applikation nicht mehr durchmischt werden und können auch früher (z. B. zum Abendessen) verabreicht werden. Die bereits verwendeten OAD werden i.d.R. weitergeführt (Glitazone werden meist sistiert, bei Sulfonylharnstoff-Behandlung mit Mehrfachverabreichung pro Tag wird oft die Abenddosis gestoppt)</p>
2.	<p>Insulinmonotherapie mit Mischinsulinen, bspw. Mixtard 30®, NovoMix 30®, HumalogMix 50®</p> <p>Beginn der Therapie mit 10 E morgens und 6 E abends Meist werden die bestehenden OAD gestoppt. Metformin kann allerdings belassen werden</p> <p>Sonderform: Mischinsulintherapie ergänzt mit prandialem oder Korrektur-Insulin, Übergang zur ICT (intensivierten Insulintherapie) Beispiel 1: NovoMix 30® morgens und abends, Humalog®/ NovoRapid®/ Apidra® als Reserve- und Korrekturinsulin Beispiel 2: NovoMix 30® morgens, Humalog®/NovoRapid® abends, Insulatard® bedtime</p>
3.	<p>Intensivierte Insulintherapie</p> <p>Lantus®/Levemir® oder Insulatard® bedtime, Humalog®/ NovoRapid®/ Apidra® als Essensinsulin vor jeder Hauptmahlzeit Actrapid® wird immer seltener verwendet, da es für den Einsatz im Pen nicht mehr allgemein verfügbar ist Levemir®/Insulatard® und gelegentlich auch Lantus® sollten ab höherer Dosierung auf 2 Applikationen aufgeteilt werden (Verabreichung morgens und abends)</p> <p>Eine Sonderform der ICT stellt die rein prandiale Insulintherapie dar mit Humalog®/NovoRapid®/Apidra® vor den Hauptmahlzeiten, oder aber die Kombination dieser Insuline mit nicht-insulintropen OAD (z. B. Metformin)</p>

Für die Therapie mit Essensinsulinen werden in der Schweiz heute aufgrund ihres deutlich schnelleren Wirkungseintrittes und der dadurch verbesserten postprandialen Blutzuckerkontrolle vorwiegend Analoginsuline verwendet. Das früher am meisten verwendete Humaninsulin Actrapid® bedarf heute (für die Applikation im Pen) einer Verordnung durch einen Diabetologen und sollte nur noch für ausgewählte Indikationen verwendet werden. Aufgrund seines Wirkungsprofils ist Actrapid® beispielsweise für Patienten geeignet, die mehrmals am Tag künstlich ernährt werden. Da die Sondennahrung oft über

einen Zeitraum von mehreren Stunden appliziert werden muss, wird die Nahrungszufuhr durch Actrapid® optimal abgedeckt. Actrapid® eignet sich auch bei mangelernährten Diabetespatienten (oft Patienten mit einem pankreatopriven Diabetes mellitus), die Zwischenmahlzeiten zu sich nehmen sollen, da Actrapid sowohl Haupt- wie auch Zwischenmahlzeit abzudecken vermag. Weiterhin wird Actrapid® häufig in der Schwangerschaft verwendet. Für die Therapie mit Basisinsulinen gelangen sowohl Analog- wie auch Humaninsuline zum Einsatz. Tierische Insuline sind kaum noch verfügbar.

**Allgemeines zur Kombinationstherapie Insulin mit oralen Antidiabetika**

Grundsätzlich kann jede der erwähnten Insulintherapieformen als Monotherapie, also ohne Miteinbezug von OAD, durchgeführt werden. Wird ein Patient mit einem Diabetes mellitus Typ 2 auf eine Behandlung mit Insulin umgestellt, ist die Kombination von Insulin mit OAD als Einstieg in die Insulintherapie allerdings sinnvoll. Die Applikation eines Verzögerungsinsulins als sogenanntes Bedtime-Insulin vor der Bettruhe oder im Falle eines Analog-Basisinsulins zu einem beliebigen Zeitpunkt (am häufigsten wird die Nachtessenszeit gewählt) eignet sich beispielsweise für Patienten mit einem erhöhten Nüchternblutzucker infolge einer verstärkten hepatischen Glukoneogenese nachtsüber. Bei übergewichtigen oder stark insulinresistenten normalgewichtigen Patienten ist die Kombination von Basal-Insulin mit Metformin günstig, während insulindefiziente Patienten mit β-Zelldysfunktion bevorzugt Sulfonylharnstoffe oder Glinide zusammen mit dem Basal-Insulin erhalten. Eine Kombination von Glitazonen mit Insulin sollte primär vermieden werden, da einige der Glitazon-Nebenwirkungen (Gewichtszunahme und Wasserretention) bei der Kombinationsbehandlung mit Insulin deutlich verstärkt werden können. In einer von Nissen et al. 2007 durchgeführten Metaanalyse [14] wurde bei Behandlung mit Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko von Myokardinfarkten und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen, was zur Folge hatte, dass die verfügbaren Substanzen Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) eine ‚black box-Warnung‘ hinnehmen mussten. Die amerikanische und die europäische Diabetesgesellschaft haben in ihrem jüngsten Algorithmus Ende 2008 Rosiglitazon nur noch mit Einschränkungen berücksichtigt (keine KHK) und die Gli-

tazone allgemein um eine Behandlungsstufe zurückversetzt.

Im Folgenden werden die verschiedenen Möglichkeiten der Insulintherapie ausführlich behandelt und in Tabellen übersichtlich zusammengefasst.

### Basal-Insulintherapie

Als Basalinsulin eignen sich sowohl NPH-Insulin (Insulatard®) als auch die Analog-Insuline (Lantus® oder Levemir®). Der Insulinbedarf zur Hemmung der nächtlichen hepatischen Glukoneogenese ist in der ersten Nachthälfte geringer als in den frühen Morgenstunden. Das NPH-Verzögerungsinsulin sollte aufgrund seiner Wirkungskurve demnach möglichst spät appliziert werden (gegen 23 Uhr). Die Analog-Insuline (Lantus® oder Levemir®) haben den Vorteil, dass sie aufgrund ihres relativ flachen Wirkungsprofils nicht erst spät am Abend appliziert werden müssen. Diese teureren Präparate sind deshalb besonders geeignet bei Patienten, welche früh zu Bett gehen. Lantus® und Levemir® sind zudem klare Lösungen, welche vor der Injektion nicht durchmischt werden müssen. Sie zeichnen sich zudem durch eine geringere Variabilität der Resorption und Wirkung aus. Weitere Vorteile (gegenüber NPH-Insulinen) sind ein reduziertes Hypoglykämierisiko während der Nacht sowie eine geringere Gewichtszunahme. Die Injektion des Verzögerungsinsulins erfolgt in den Oberschenkel (was eine langsamere Resorption gewährleistet). Die Dosistitration erfolgt durch den Patienten selber, eine praktikable Anpassungsregel ist in Tabelle 4 aufgeführt.

### Insulintherapie mit Mischinsulin

Die zweimal tägliche Applikation eines Mischinsulins ist die am weitesten verbreitete Therapiemodalität. Als Insu-

line werden Mischinsuline mit einem Analog-Insulin als kurzwirksame Komponente (bspw. HumalogMix 25® oder NovoMix 30®) oder aber mit einem in der Regel 30%igen Anteil an Normalinsulin zusammen mit einem Verzögerungsinsulin (Mixtard HM 30) verwendet. Mischinsuline mit einem kurzwirksamen Analoginsulin haben den Vorteil, dass sie postprandiale Blutzuckerspitzen besser kontrollieren und die Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit erfolgen kann. Der früher häufig störende Spritz-Essabstand entfällt. Obwohl es einigen Patienten gelingt, durch eine regelmäßige Lebens-

führung mit dieser starren Therapiestrategie auch längerfristig eine gute Stoffwechseleinstellung zu erreichen, hat die Therapie mit Mischinsulin gegenüber einer flexiblen ICT verschiedene Nachteile.

So kann die Dosierung des rasch wirkenden Insulins aufgrund des hohen Anteils des Verzögerungsinsulins (z. B. 70 % Verzögerungsinsulin) nur ungenügend angepasst werden. Korrekturen von erhöhten Blutzuckerwerten sind schlecht möglich. Die Insulindosis kann auch nicht an die jeweiligen Kohlenhydratmengen angepasst werden.

**Tabelle 2** Analoginsuline

#### Vorteile der Analoginsuline

##### Insulin Lispro, Aspart, Glulisin (Humalog®, NovoRapid®, Apidra®)

- Bessere postprandiale Blutzuckerkontrolle dank schnellerem Wirkungseintritt
- Spritz-Essabstand entfällt, flexiblere Handhabung
- Reduktion der Hypoglykämierate (in den ersten 2 Stunden nach Verabreichung leicht höher als unter Humaninsulin, anschließend klar tiefer)
- Zwang zu Zwischenmahlzeiten entfällt
- Kleineres Hypoglykämierisiko bei Sportausübung  $\geq 2$  h nach Insulinapplikation

##### Insulin Glargin, Detemir (Lantus®, Levemir®)

- Langzeitwirkung von 20 bis zu 30 Stunden, einmalige Injektion/24h möglich
- flache Wirkkurve ohne Insulin-Spitzen, müssen nicht strikte bedtime appliziert werden
- Geringes nächtliches Hypoglykämierisiko
- Tendentiell geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu NPH-Insulin
- Müssen vor Gebrauch nicht durchgemischt werden (klare Lösung)

**Tabelle 3** Analoginsuline

#### Nachteile der Analoginsuline

##### Insulin Lispro, Aspart, Glulisin (Humalog®, NovoRapid®, Apidra®)

- Höherer Preis
- Allgemein weniger Erfahrung
- Fehlende Langzeiterfahrung betreffend Mitogenizität, Mutagenizität und Teratogenizität
- NovoRapid® im Gegensatz zu Humalog® und Apidra® in der Schwangerschaften zugelassen

##### Insulin Glargin, Detemir (Lantus®, Levemir®)

- höherer Preis
- allgemein weniger Erfahrung
- Fehlende Langzeiterfahrung betreffend Mitogenizität, Mutagenizität und Teratogenizität (Lantus® wird allerdings in der Schwangerschaften verwendet)
- Bei Verwendung von konventionellen Insulinspritzen dürfen Glargin und Detemir nicht mit Essensinsulinen gemischt werden

Die Therapie mit einem Mischinsulin setzt somit voraus, dass jeden Tag eine vergleichbar hohe Kohlenhydratmenge zu den Mahlzeiten verzehrt wird. Das Mittagessen wird bei der Behandlung mit Mischinsulin mit dem Verzögerungsinsulin abgedeckt, so dass häufig postprandiale Blutzuckerspitzen nach dem Mittagessen zu verzeichnen sind. Wird das Mittagessen verspätet eingenommen oder gar ausgelassen, entsteht eine erhebliche Hypoglykämiege-

fahr. Ein Hypoglykämierisiko besteht ganz grundsätzlich bei Mischinsulinen auf Normalinsulin-Basis spätmittags, da die Wirkung des Normalinsulins und des Verzögerungsinsulins sich zu diesem Zeitpunkt überlappen. Das zwingt zu Zwischenmahlzeiten vormittags, was eine Gewichtszunahme begünstigen kann. Mit der Applikation des Mischinsulins vor dem Abendessen liegt die maximale Wirkung des Verzögerungsinsulins zudem in der ersten

Nachthälfte (erhebliches Hypoglykämierisiko zwischen 24 und 3 Uhr) und die Wirkung in den frühen Morgenstunden ist oft abgeschwächt (Nüchternblutzucker therapeutisch nur schlecht kontrollierbar).

**Sonderform:  
Mischinsulintherapie  
ergänzt mit prandialem-  
und Korrekturinsulin**

**Tabelle 4** Basalinsuline

<b>Zusammenfassung Basal-Insulintherapie</b>	
Insulinpräparat:	NPH-Insuline (z. B. Huminsulin Basal®, Insulatard®) oder Analog-Basisinsuline (Lantus®, Levemir®)
Zeitpunkt der Injektion	NPH-Insuline müssen möglichst spät (ca. 23.00 Uhr, also bedtime), Analoginsuline können zu jedem Tageszeitpunkt verabreicht werden
Ort der Injektion	Oberschenkel (subkutan)
Beginn der Therapie	10 E oder 0.2 E/kgKG
Dosisanpassung	Gemäß Morgenblutzucker (Ziel z. B. < 6 mmol/l)
Dosissteigerung	Tägliche Nüchtern-Glukose-Messung an 3 aufeinanderfolgenden Tagen Liegt der Durchschnitt dieser 3 Messungen zwischen 5 – 7mmol/l: keine Änderung der Therapie erforderlich Durchschnittswert zwischen 7 – 9 mmol/l: +2 E Depotinsulin Durchschnittswert zwischen 9 – 11 mmol/l: +4 E Depotinsulin Durchschnittswert zwischen 11 und 13 mmol/l: +6 E Depotinsulin Durchschnittswert über 13 mmol/l: +8 E Depotinsulin Durchschnittswert < 5 mmol/l: - 2 E Depotinsulin Die Titration des Depotinsulins erfolgt so lange, bis morgens durchschnittliche Blutzuckerwerte von <6 mmol/l erreicht sind
Hypoglykämie	NPH-Insuline: größtes Risiko zwischen 24.00 und 3.00 Uhr Analoginsuline weisen ein geringeres Hypoglykämie-Risiko auf
Bemerkungen	Durchmischen der NPH-Insulinsuspension vor der Injektion wichtig, bei Analoginsulinen kein Durchmischen erforderlich Spätimbiss nur bei Blutzuckerwerten < 6 mmol/l vor der Bettruhe zu empfehlen

Einige der oben erwähnten Nachteile einer Therapie mit Mischinsulinen können durch Flexibilisierung des Schemas behoben werden. Durch Kombination mit Humalog®/NovoRapid®/Apidra® als Reserveinsulin werden Patienten beispielsweise ermächtigt, Korrekturen erhöhter Blutzuckerwerte und in Ausnahmefällen auch Anpassungen der Insulindosis an höhere Kohlenhydratmengen vorzunehmen. Patienten verabreichen dann im Alltag zweimal ein Mischinsulin, verwenden zusätzlich aber Humalog®/NovoRapid®/Apidra® zur Korrektur von hyperglykämischen Werten über 10 mmol/l und setzen bei überdurchschnittlichem Kohlenhydratverzehr zusätzlich prandiales Insulin ein. Eine weitere sinnvolle Ergänzung ist auch die Auftrennung des Abend-Mischinsulins in die beiden separaten Komponenten (Humalog®/NovoRapid®/Apidra® vor dem Abendessen, ein NPH-Insulin bedtime). Mit der Applikation des Mischinsulins vor dem Abendessen liegt die maximale Wirkung des Verzögerungsinsulins genau in der ersten Nachthälfte und die Wirkung in den frühen Morgenstunden ist bereits abgeschwächt. Durch die erwähnte Modifikation kann dieser Nachteil behoben werden, worunter der Nüchternblutzucker besser beeinflusst und das Hypoglykämierisiko zwischen 24 und 3 Uhr abgeschwächt werden kann. Die Kombination von Mischinsulin mit prandialem und Korrektur-Insulin stellt ihrerseits eine klassische Einstiegsstra-

tegie dar und führt den Patienten an die intensivierete Insulintherapie heran.

### Intensivierte Insulintherapie (Basis-Bolustherapie)

Die Basis-Bolus Insulintherapie ist eine Kombinationsbehandlung eines prandialen Insulins (gespritzt unmittelbar vor den drei Hauptmahlzeiten) mit einem Basalinsulin. Es ist wie der Name sagt die intensivste Therapie (mindestens vier Insulinapplikationen pro Tag), die allerdings bezüglich Nahrungsaufnahme und sportlicher Aktivität die bestmögliche Flexibilität gewährt.

Nebst der Insulinresistenz liegt bei vielen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Störung der Insulinsekretion vor, wobei die rasche Insulinausschüttung nach Kohlenhydratverzehr durch die  $\beta$ -Zellen häufig bereits in einer frühen Krankheitsphase beeinträchtigt ist. Diese gestörte Frühphase-Insulinsekretion kann am effektivsten durch Injektion eines kurzwirksamen Insulinpräparates vor dem Essen behoben werden („Bolus“ oder „prandiale Insulintherapie“). Die prandiale Insulintherapie hat den Vorteil, dass die Insulinmengen dem gemessenen Blutzucker angepasst und derart allfällig erhöhte Blutzuckerwerte korrigiert werden können. Die Mahlzeiten können zeitlich flexibel eingenommen oder auch ausgelassen werden. In einem zweiten Schritt lernt der Patient, die Insulinmenge der konsumierten Kohlenhydratmenge selbständig anzupassen. Die prandiale Insulintherapie erlaubt somit auch eine Flexibilität bezüglich der Ernährung. Hypoglykämien sind bei einer prandialen Insulintherapie seltener, da nur kurzwirksame Insulinpräparate zu den kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten appliziert werden. Für die prandiale Insulintherapie stehen die kurzwirksamen Insulinanaloga (Humalog®/NovoRapid®/Apidra®) oder

**Tabelle 5** Mischinsuline

Zusammenfassung Mischinsulin-Therapie	
Insulinpräparate:	Mit Normalinsulin: z. B. Mixtard HM 30° oder Mixtard HM 50° Mit kurzwirksamem Analoginsulin: z. B. Humalog-Mix 25 oder 50°, NovoMix 30°
Zeitpunkt der Injektion	i.d.R. vor dem Morgen- und Abendessen
Spritz-Essabstand	Mixtard°: -Insuline 20 Minuten HumalogMix°/NovoMix°: kein Spritz-Essabstand
Zwischenmahlzeiten	Mischinsulin mit Normalinsulin: erforderlich Mischinsulin mit Analoginsulin: Nein
Ort der Injektion	von Vorteil: Oberschenkel
Beginn der Therapie	10 E morgens, 6 E abends
Dosisanpassung	Morgendosis gemäß Blutzuckerwert vor dem Nachtessen Abenddosis gemäß Morgenblutzuckerwert am nächsten Tag
Dosissteigerung	Pro Woche um 2 E gemäß BZ-Verlauf (bei starker Insulinresistenz und hohem Insulinbedarf 4 E)
Hypoglykämie	Größtes Risiko vor dem Mittag und in der Nacht zwischen 24 und 03 Uhr
Bemerkungen	Durchmischen der Insulinsuspension vor der Injektion wichtig Spätimbiss wegen Gefahr nächtlicher Hypoglykämien zu empfehlen
Variante 1	Applikation zu jeder Hauptmahlzeit (3-Spritzen-Schema)
Variante 2	Humalog®/NovoRapid®/Apidra® zusätzlich als prandiales Korrektur-Insulin, Aufteilung des Abendinsulins in Humalog®/NovoRapid®/Apidra® vor dem Abendessen und NPH-Insulin bedtime

Normalinsuline zur Verfügung. Das in der Schweiz lange am häufigsten verwendete Normalinsulin Actrapid® steht für die Anwendung im Pen allerdings nur noch Spezialisten zu Verfügung. Kurzwirksame Analoginsuline weisen gegenüber Normalinsulin den Vorteil auf, dass weniger Hypoglykämien auftreten und der postprandiale Blutzucker besser kontrolliert werden kann [15]. Allerdings werden Zwischenmahlzeiten aufgrund der kürzeren Wir-

kungsdauer nicht mehr abgedeckt. Prandiale Insuline werden in das subkutane Bauchfett gespritzt, da die Resorption dort schneller erfolgt als aus dem Oberschenkelbereich. Die Behandlung kann mit einem einfachen Schema eingeleitet werden (Vergleiche Tab. 6). In einem nächsten Schritt lernen einzelne Patienten, die prandiale Insulindosis anhand der Kohlenhydratmenge und dem präprandialen Blutzuckerwert selbstständig festzulegen.

Ausnahmsweise wird eine rein prandiale Insulintherapie in Kombination mit nicht-insulinotropen OAD durchgeführt (meist Metformin). Typischerweise bereitet beim Typ 2-Diabetes allerdings oft der Nüchternblutzuckerwert Probleme (hepatische Glukoseproduktion nachtsüber), weswegen die prandiale Insulintherapie meist mit einem Verzögerungsinsulins abends

ergänzt werden muss (voll intensivierte Insulintherapie ICT, früher auch Basis-Bolus-Therapie genannt). Die Notwendigkeit häufigerer Injektionen wird durch den Vorteil einer erhöhten Flexibilität bezüglich der Ernährung kompensiert, die Lebensqualität ist nicht eigentlich eingeschränkt [16].

**Tabelle 6** intensivierte Insulintherapie

Zusammenfassung intensivierte Insulintherapie					
<b>a) prandiale Insulintherapie</b>					
Insulinpräparat	Kurzwirksame Analoginsuline (z. B. Humalog®, NovoRapid®, Apidra®)				
Zeitpunkt der Injektion	Vor jeder Mahlzeit (Kohlenhydrate)				
Spritz-Essabstand	Humalog®, NovoRapid®, Apidra®: kein Spritz-Essabstand				
Zwischenmahlzeiten	Insulinanaloge (Humalog®, NovoRapid®, Apidra®) decken keine Zwischenmahlzeiten ab				
Ort der Injektion	Subkutanes Bauchfett				
Beginn der Therapie	Insulindosis gemäß präprandialen Blutzuckerwert				
BZ (mM)	< 5 mM	5.1 – 7 mM	7.1 – 10 mM	10.1 – 15 mM	> 15 mM
Dosis (E)	3 E	4 E	6 E	8 E	10 E
Dosissteigerung	im Verlauf Dosis steigern, falls die darauffolgenden präprandialen Glukosewerte: ▶ 11 mmol/l: + 3 E ▶ 8 – 11 mmol/l: + 2 E ▶ < 8 mmol/l: keine weitere Dosistratation				
Bemerkungen	Kein Durchmischen der klaren Insulinlösungen nötig Bei tiefen Blutzuckerwerten Insulininjektion erst während oder nach der Mahlzeit Evtl. unterschiedlicher Insulinbedarf für Morgen-, Mittag- und Nachtessen Fixe Insulinverordnung zu den Mahlzeiten in Einzelfällen möglich				
<b>b) voll intensivierte Insulintherapie (prandiales Insulin plus Basalinsulin)</b>					
zusätzliches Insulinpräparat:	NPH-Insuline (z. B. Insulatard®) oder Analog-Basisinsuline (Lantus®, Levemir®)				
Zeitpunkt der Injektion	NPH-Insuline müssen möglichst spät (ca. 23.00 Uhr), Analoginsuline können zu jedem Tageszeitpunkt verabreicht werden				
Ort der Injektion, Beginn der Therapie, Dosisanpassung, -steigerung	siehe Tabelle ‚Zusammenfassung der Bedtime-Insulintherapie				

**Wichtig ist der richtige Zeitpunkt**

Ein Therapiebeginn mit Insulin ist dann indiziert, wenn trotz geändertem Lebensstil und OAD-Therapie das HbA<sub>1c</sub> nicht unter 7% gesenkt werden kann. Das Ziel der Insulin-Therapie ist gemäß Empfehlungen der American Diabetes Association ADA sowie der europäischen Gesellschaft EASD ein HbA<sub>1c</sub> von < 7.0%. Ist das Hypglykämierisiko gering, wird gar ein tieferer HbA<sub>1c</sub>-Wert angestrebt (< 6.5%). Bei hohem Behandlungsrisiko hinsichtlich Hypoglykämien oder fortgeschrittenem Alter, wird ein höheres HbA<sub>1c</sub> akzeptiert. Dies basierend auf den Daten der ACCORD-Studie, welche für eine zu aggressive Diabeseinstellung eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität ergeben hat.

Grundsätzlich stehen für die Insulintherapie verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: Kombinationstherapie Basalinsulin mit OAD, als sog. Bedtime-Insulin-Therapie bekannt; Insulinmonotherapie mit Mischinsulinen, bspw. Mixtard 30®, NovoMix 30® oder HumalogMix 50®; Intensivierte Insulintherapie mit reinem prandialem Insulin oder aber mit prandialem Insulin in Kombination mit einem Basalinsulin. Es gibt bis anhin keinen Konsens über die optimale Insulintherapie-Strategie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es gilt deshalb, Vor- und Nachteile von verschiedenen Insulintherapien gut abzuwägen und auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Insgesamt ist nach wie vor entscheidend, den richtigen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn mit Insulin nicht zu verpassen.

**Insulin and type 2 diabetes mellitus**

*Worldwide an increasing number of persons suffers from type 2 diabetes. Often treatment with oral hypoglycemic agents is not sufficient for adequate glycemic control and additional insulin treatment is necessary. Treatment with insulin is recommended if HbA<sub>1c</sub> levels below 7% cannot be achieved despite lifestyle measures and the proper use of oral hypoglycemic agents. In addition, pregnancy, periods pre and post major operations, treatment in intensive care units, glucocorticoid medication, severe peripheral neuropathy as well as contraindications of oral hypoglycaemic agents may be indications for insulin therapy irrespective of the actual glycemic control. The choice of the appropriate insulin regimen depends on the daily blood glucose profiles and patient needs.*

**Literatur**

- Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, Kahn SE. Hot topic: Islet Amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3629–3643.
- UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in Typ 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; for the VADT Investigators. Glucose Control and vascular complications in veterans with Typ 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
- Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 50–55.
- Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2-Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2-study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84–90.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L. Efficacy and safety of human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–30.
- Braithwaite SS, Barr WG, Thomas JD. Diabetes management during glucocorticoid therapy for nonendocrine disease. *Endocr Pract* 1996; 2: 320–25.
- Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005–11.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; for the 4-T study group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716–30.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
- Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249–55.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 1999; 22: 1125–36.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. Andrea Daniela Lanker  
 Universitätspoliklinik für  
 Endokrinologie, Diabetologie  
 und Klinische Ernährung  
 Inselspital  
 Universität Bern  
 CH - 3010 Bern  
 andrea.lanker@insel.ch