

Behandlung des Typ 2-Diabetes

# Wann, mit welchem Insulin und mit welchem Insulinregime beginnen?

Die Entwicklung neuer Insuline zeigt, dass diese Frage nicht abschliessend beantwortet werden kann. In der Entwicklung befinden sich schneller wirksame Bolus- und länger wirksame Basisinsuline. Orale und inhalative Insuline werden weiter untersucht.



Dr. med. F. Benno J. Weissenberger  
Basel

Die folgende Übersicht zeigt wann und mit welchen der aktuell eingeführten Insuline wir arbeiten können.

## Wann beginne ich eine Insulintherapie bei T2DM?

Diese kann akut bei einer drohenden Stoffwechsellage oder im Verlauf der weiter fortschreitenden Betazellzerstörung notwendig sein. Bestehen klinische Hinweise für einen absoluten Insulinmangel mit Katabolismus (Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, gehäufte Infektionen, Muskelabbau) zum Zeitpunkt der Diagnose oder im Verlauf einer schwerwiegenden Erkrankung (Infekte, Leber-/Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt), eines Traumas oder einer Schwangerschaft ist eine Insulintherapie angezeigt.

Im Verlauf der Erkrankung ist eine Insulintherapie indiziert falls Kontraindikationen (Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberversagen) beim Einsatz von oralen Antidiabetika bestehen oder deren Wirkung nicht mehr ausreicht, um die Blutzuckerzielwerte zu erreichen (Blutzuckerzielwert plasmareferenziert präprandial 5–7 mmol/l, postprandial <8mmol/l und ein HbA1c Wert von >7%).

## Wie beginne ich eine Insulintherapie?

Uns stehen verschiedene Insulinarten (Schwein, Human, Analog) zur Verfügung. Im weiteren müssen wir uns Klarheit verschaffen, welche oralen Antidiabetika (Metformin, Pioglitazon, Inkretin: Gliptin/GLP-1 Analog, Sulfonylharnstoff/Glinid) wir bei Beginn der Behandlung mit Insulin beibehalten wollen und welches Insulinschema (Basis, Bolus, Misch, Misch-Bolus, Basis-Bolus) wir anwenden möchten.

## Mit welchem Insulin?

Die angebotenen Insuline unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Aminosäuresequenz. Die Entwicklung der Insulinanaloge führte zu einer Verbesserung des Insulinbedarfs aufgrund des Blutzuckerverlaufs. Dies ergibt einen stabileren Blutzucker unter der Insulintherapie mit weniger Hypoglykämien und geringerer Gewichtszunahme bei verbessertem HbA1c. Bei den Bolusinsulinen entfällt der Spritz-Essabstand und der Zwang zu Zwischenmahlzeiten. Die Basalinsuline müssen nur noch einmal täglich injiziert und nicht mehr gemischt werden. Deshalb sollten zum heutigen Zeitpunkt nur noch Insulinanaloge (Bolus: Aspart/Lispro/Glulisin und Basis: Detemir/Glargin) verwendet werden.

## In welcher Kombination?

Bei der Frage nach der Kombination mit oralen Antidiabetika gibt die weitere Verabreichung von Sulfonylharnstoffen/Gliniden aufgrund des Wirkmechanismus keinen Sinn. Diese Frage erübrigt sich bei den Inkretinen (Ausnahme: Sitagliptin). Sie sind vorläufig noch nicht für die Kombinationsbehandlung zugelassen. Aufgrund ihres Wirkmechanismus (Wirkung auf Glukagon und bei den GLP-1 Analoga auf das Sättigungszentrum) und der klinischen Erfahrung wäre die Kombination sinnvoll. Ihre Zulassung wird nur eine Frage der Zeit sein. Sicher sollte auf Metformin nicht verzichtet werden, allenfalls auch nicht auf ein Glitazon. Diese führen zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität mit geringerem Insulinbedarf und eine Verminderung der Karzinominzidenz. Die Häufigkeit an einem Karzinom zu erkranken steigt kontinuierlich an bei Adipositas, T2DM, einer Therapie mit Sulfonylharnstoff und Verabreichung von Insulin in Abhängigkeit der Dosis. In der Kombination von Metformin mit Insulin reduziert sich dieses Risiko.

Resultate (Bowker et al, Antidiabetic Agents And Cancer Mortality, Retrospective Cohort Study, Saskatchewan, Canada, ADA, 2009).

SU	Referenz
Met + SU	0.96 HR
Met	0.81 HR
Met + Tzd	0.74

SU (Sulfonylharnstoff),  
Met (Metformin),  
HR (Hazard Ratio)

Das Risiko ist geringer an einem Karzinom zu erkranken, wenn wir einen Sulfonylharnstoff mit Metformin kombinieren. Bei alleiniger Verwendung von Metformin ist es noch kleiner und in einer Kombination von Metformin mit einem Glitazon am geringsten.

Kein Insulin	Referenz
Insulin <12J	1.67 HR
Insulin ≥12J	6.9 HR

Insulindauer,  
HR (Hazard Ratio)

Das Risiko an einem Karzinom zu erkranken ist erhöht, in Abhängigkeit von der Dauer einer Insulinbehandlung.

Resultate (Currie et al, The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes, EASD 2009).

Insulindosis	Insulin+Metformin	Insulin
40/38U/d	0.87 HR	1.05 HR
79/79U/d	1.12 HR	1.21 HR
124/124U/d	1.07 HR	1.92 HR
181/170U/d	3.2 HR	5.73 HR
U/d (Insulindosis pro Tag), HR (Hazard Ratio)		

Mit zunehmender täglicher verabreichter Insulindosis steigt das Risiko einer Karzinomentstehung. Diese Zunahme kann in der Kombination mit Metformin bis zu einer gewissen Dosis verhindert werden.

### Mit welchem Insulinregime?

Einen Hinweis, mit welchem Insulinschema wir eine Behandlung bei T2DM beginnen können liefern uns die Resultate der 4-T Studie. Die Wirksamkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Insulinbehandlungen wurde in 58 Arztpraxen in UK und Irland miteinander verglichen. Etwas über 700 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, welche den HbA1c Zielwert von 7% nicht erreicht haben und bisher mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff behandelt worden sind. In den drei Untersuchungsarmen wurde ein Biphasisches mit einem Prandialem und Basalinsulin Regime miteinander verglichen (Gruppe A: NovoMix30% 2 Spritzen/d, Gruppe B: NovoRapid 3 Spritzen/d, Gruppe C: Levemir 1-2 Spritzen/d). Das Metformin wurde belassen. Als Zielwerte wurde ein HbA1c von <7%, ein Blutzucker nüchtern von 4-5.5mmol/l und ein Blutzucker 2 Stunden nach dem Essen von 5-7mmol/l definiert und zur Titration verwendet. Das HbA1c war zu Beginn der Studie bei 8.5%.

Resultate (Holmann et al, 4-T Study Group, N Engl J Med 2009; 361:1736-1747):

Gruppe	A	B	C
HbA1c zu Beginn	8.6%	8.6%	8.4%
HbA1c nach 3 Jahren	7.1%	6.8%	6.9%
SMBG nach 3 Jahren	-3.1 mmol/l	-3.7 mmol/l	-3.2 mmol/l
Hypoglykämien/Jahr	3	5.7	1.7
Körpergewicht	+5.7kg	+6.4kg	+1.7kg

Die Zielwerte wurden mit der Bolus und Basalen Insulingabe besser erreicht als bei der Basis-Bolus Insulintherapie. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass der HbA1c Ausgangswert bei dem Studienarm mit Basalinsulin 0.2% tiefer war als bei den beiden anderen. Die absolute Senkung war dementsprechend beim Bolusregime am höchsten. Für den Beginn mit einer Basalinsulintherapie spricht aber die geringere Hypoglykämie Gefährdung und die geringere Gewichtszunahme. Das Metformin sollte immer beibehalten werden, sofern keine Niereninsuffizienz (Kreatininclarence  $\geq 60$  ml/min) vorliegt.

Bei einer weiteren Eskalation der Insulintherapie, welche auch in der vorliegenden Studie bei dreiviertel der Patienten notwendig war, würde ich wie folgt vorgehen. Bei Patienten mit einem ganz

geregelten Tagesablauf was die Ernährung (Kohlenhydrate/Mahlzeit, Anzahl Mahlzeiten/3 mit Zwischenmahlzeiten) und das Bewegungsverhalten betrifft, kann ein Zweispitzenschema mit einem Mischinsulin sinnvoll sein. Bei allen anderen würde ich eine Basis-Bolus Therapie vorziehen.

Bei der Durchsicht von Studien fällt mir immer wieder auf, dass die Patientenschulung (wurde überhaupt eine durchgeführt? was war der Inhalt, Dauer und Methodik?) nicht erwähnt wird, obwohl das Studienresultat davon abhängig ist! Bei der Patientenschulung wird der Lebensstil des Patienten reflektiert und optimiert, was nachweislich zu einer zusätzlichen von der Therapie unabhängigen Senkung des HbA1c führt, bei einer gleichzeitigen Abnahme der Zahl von schweren Hypoglykämien. Deshalb ist bei Beginn einer Insulinbehandlung immer eine Beratung bei einer Diabetesfachschwester und Ernährungsberaterin angebracht.

Resultate (Sämann a et al, Diabetologia 2005,48:1965-1970, Implementation of a structured treatment and teaching programme for intensified insulin therapy for patients in Germany 1993-2004):

In diese Untersuchung wurden 9583 Patienten eingeschlossen, ihr Durchschnittsalter betrug 38 Jahre und die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 13.4 Jahre. Es wurde dabei der alleinige Effekt einer strukturierten und standardisierten Diabetesberatung evaluiert. Ergebnis:

1. HbA1c Reduktion von 8.1 auf 7.3% (p=0.0001).
2. Schwere Hypoglykämien Reduktion von 0.37 auf 0.14 pro Patient und Behandlungsjahr(p=0.0001).

**Dr. med. F. Benno J. Weissenberger**  
 FMH, Endokrinologie und Diabetologie  
 Hardstrasse 111, 4052 Basel  
 www.diabetes-basel.ch

### Take-Home Message

- ◆ Kein Beginn einer Insulintherapie ohne Schulung des Patienten!
- ◆ Bei einer Klinik mit absolutem Insulinmangel ist eine Insulinbehandlung zwingend
- ◆ Die Insulinbehandlung ist bei fehlender Zielwerterreichung unter OAD und Lebensstilveränderung zu beginnen
- ◆ Eine Insulinbehandlung bei einem T2DM ist nie falsch
- ◆ Insulinanaloge sind vorzuziehen und Metformin sollte bei fehlender Niereninsuffizienz immer belassen werden
- ◆ Die Insulintherapie kann mit einem Basalinsulin begonnen werden. Eine Eskalation ist aber innert einem kürzeren Zeitabschnitt zu erwarten
- ◆ Die Intensivierung der Insulintherapie kann mit einem Mischinsulin (gleichmässiger Lebensstil) oder Basis-Bolus Therapie (unregelmässiger Lebensstil) erfolgen