

# Diabetesmanagement: Strategien für die Insulintherapie



Die Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern kann dann indiziert sein, wenn sich mit Lebensstiländerung als auch unter der Therapie mit oralen Antidiabetika keine erfolgreiche Blutzuckerkontrolle erreichen lässt. Doch mit welchem Insulin-Regime sollte man beginnen? Und gibt es Strategien zur Reduktion des Insulinbedarfs?

Prof. Dr. med. Burkhard L. Herrmann, Bochum

Die pathophysiologische Grundlage zur Einleitung der Therapie mit Antidiabetika bzw. Insulin bei Typ-2-Diabetikern ist die initiale Insulinresistenz. Diese entwickelt sich fast immer auf dem Boden des Übergewichts bzw. der Adipositas, verbunden mit einer nachlassenden und inadäquaten endogenen Insulinsekretion (Beta-Zell-Defizit). Bereits in diesem frühen Stadium (Prä-Diabetes) wird auch mikrovaskulären (Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie) und makrovaskulären (KHK, Apoplex) Komplikationen der Weg bereitet.

## Nach Basistherapie und Metformin: Insulin als Option

Nach der Basistherapie (Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung) und Einleitung einer Metformin-Therapie ist eine Insulintherapie als zweite Stufe eine mögliche Option neben anderen oralen Antidiabetika. Zu diesen zählen etwa DPP4-Hemmer, SGLT2-Hemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glukosidasehemmer sowie GLP-1-Analoga. Der Einsatz der Insulintherapie erfolgt hier nach den Gesellschaften DDG/DGIM, DEGAM/AkdÄ leitliniengerecht.

Die Insulintherapie erfordert wegen der häufigen Anpassung

der Dosis, zum Teil bezogen auf die Kohlenhydrateinheiten, zwangsläufig eine Blutzuckerselbstmessung. Neben der Hypoglykämiegefahr führt die Gabe von Insulin bei Typ-2-Diabetikern zu einer tendenziellen Gewichtszunahme, die eigentlich unerwünscht ist und die Insulinwirkung herabsetzt.

Die verfügbaren Insuline können in kurz- und langwirksame Insuline sowie in Human- und Analoginsuline eingeteilt werden (s. Tabelle rechts).

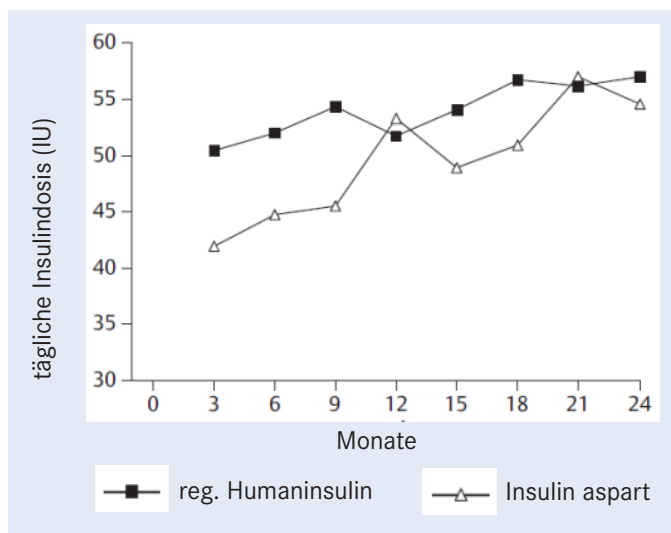
## Welches Insulin-Regime wirkt besser: BOT oder SIT?

Welches Insulin-Regime ist nun effektiver: eine basalunterstützte orale Therapie mit einem langwirksamen Insulinanalogon (BOT) oder eine supplementäre



In der APOLLO-Studie war in der BOT-Gruppe auch die Zahl der Injektionen niedriger als in der SIT-Gruppe.

Insulintherapie mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon (SIT)? Dieser Frage ging die APOLLO-Studie nach (Bretzel et al., Diabetes Care 2009). Verglichen wurde die einmal tägliche Behandlung mit dem langwirksamen Basalinsulin Insulin glargin zu einer prandialen Strategie, bei der dreimal täglich das kurzwirksame Insulinanalogon Lispro zu den drei Hauptmahlzeiten injiziert wurde. Das Ergebnis: Die Basalinsulintherapie mit dem Analoginsulin Glargin war durch stärkere Senkung des Nüchternblutzuckerspiegels der prandialen Insulintherapie mit Lispro signifikant überlegen (-76 mg/dl versus -31 mg/dl).



Humaninsulin im Vergleich mit Analoginsulin: Erforderliche tägliche Insulindosis im zweijährigen Therapieverlauf.

### Analog- oder Humaninsulin?

Ob bei der Behandlung eines Typ-2-Diabetes Analoginsuline oder Humaninsuline besser wirken, wurde in einer Arbeit untersucht, in der Detemir (langwirksames Analog) plus Aspart (kurzwirksames Analog) und NPH-Insulin (langwirksames Humaninsulin) plus Regular-Insulin (kurzwirksam Humaninsulin) miteinander verglichen wurden.

In beiden Gruppen zeigten sich weder hinsichtlich der erforderlichen Insulindosen noch im Hinblick auf die Glukosewerte signifikante Unterschiede. Hervorzuheben ist allerdings, dass unter Basal-Analog-Insulinen weniger Hypoglykämien zu verzeichnen sind als bei NPH-Basal-Insulinen. Zudem entfällt bei kurzwirksamen Analoginsulinen im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulinen der Spritz-Ess-Abstand, was wiederum die Compliance der Patienten erhöht.

In einer weiteren Arbeit ließ sich u.a. zeigen, dass bei Typ-2-Diabetikern, die über einen Zeitraum von zwei Jahren Human- oder Analog-Insulin erhielten, keine signifikanten Unterschiede auftraten hinsichtlich BMI, HbA<sub>1c</sub> oder der tägliche Insulindosis (Herrmann et.al. ECED 2012, siehe Grafik links).

### SGLT-2-Hemmer mit im Boot – Insulin einsparen

Wenn man die Ergebnisse von Studien mit SGLT-2-Hemmern wie z. B. Empagliflozin im Rahmen der EMPA-REG-Studie (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) weiterführend interpretiert, ergeben sich daraus auch Hinweise, dass man ggf. gezielt Insulin einsparen bzw. sogar ganz auf Insulin verzichten kann.

SGLT-2 Hemmer inhibieren den Natrium-Glukose-Co-Transporter im Tubulussystem der Niere und führen somit zur

### Insuline und ihre Wirkungsweise

Insulin	Zeit bis Wirkeintritt	Zeit bis zum Erreichen des Wirkmaximums (h)	Wirkdauer (h)	Wirkprofil (schematisiert)
Normalinsulin (Altinsulin)	30 min – 1 h	2 – 4	4 – 6	
Schnell wirkendes Analoginsulin	0 – 15 min	1 – 1,5	3 – 5	
NPH-Verzögerungsinsulin	2 – 4 h	4 – 6 (-8)	12 – 20	
Lang wirkendes Analoginsulin	3 – 4 h	8 – 14	20 – 30	
Mischinsulin	abhängig von Charakteristik und Anteil der Komponenten			

Glukosurie. Neben der damit verbundenen Senkung des HbA<sub>1c</sub> führt dies auch zu einer Gewichtsreduktion. Dies hatte nach vierjähriger Therapie eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität von -38% zur Folge. Die Gesamtmortalität sank um 32% und die Zahl der Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz ging um 35% zurück (NEJM, 2015). Patienten, die eine Insulintherapie erhalten, können somit bei zusätzlicher Gabe von SGLT-2-Hemmern wie Empagliflozin die Insulindosen häufig reduzieren. Somit sparen SGLT-2-Hemmer auch Insulin ein.

### GLP-1-Analogon hilft Gewicht zu reduzieren

In einer weiteren aktuellen Studie mit Typ-2-Diabetikern ließ sich außerdem durch den Gewichts-reduzierenden Effekt der einmal wöchentlichen Gabe des GLP-1-Analogons Dulaglutid die Wirkung des Basalinsulins Insulin glargin verbessern (AWARD-9, 2016). Weitere Erkenntnis für das praktische

Diabetesmanagement: Insulin glargin senkt bei Typ-2-Diabetikern auch die Rate an Hypoglykämien, wenn dieses in Form des höher konzentrierten U300 im Vergleich zum U100 injiziert wird (Banadonna et al., Edition, 2016).

### Fazit für Praxis

Basalinsulin ist bei Typ-2-Diabetikern als Add-on-Therapie zu oralen Antidiabetika/ GLP-1-Analoga die derzeit favorisierte Therapieform. Wenngleich die Hypoglykämierate bei Basal-Analoginsulinen im Vergleich zu NPH-Insulinen niedriger ist, zeigen sich keine Unterschiede in Bezug auf Insulindosis, HbA<sub>1c</sub> und BMI-Verlauf. Außerdem lässt sich durch die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Hemmers wie Empagliflozin die tägliche Insulindosis reduzieren. ■

Prof. Dr. med. Burkhard L. Herrmann  
 Endokrinologie/Diabetologie  
 Innovationspark Springorum  
 www.endo-bochum.de  
 E-Mail: info@endo-bochum.de