

## **Insulintherapie heute: Eine effektive und praktikable Option für die Praxis.**

Dr. med. Erik Wizemann, Diabetesschwerpunktpraxis Herrenberg  
112. DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) Wiesbaden 2006

1995 wurde die Zahl der Typ 2 Diabetiker mit 135 Mio. weltweit berechnet. Glaubhafte Hochrechnungen deuten darauf hin, dass wir im Jahre 2025 mit 300 Mio. (1) Betroffenen rechnen müssen. Neben dem ausgeprägten Leid der Betroffenen führt eine solche Entwicklung zu einer erheblichen finanziellen Mehrbelastung des Gesundheitswesens. Die Code-2 Studie (2) zeigte den Zusammenhang zwischen mikro- und makrovaskulären Komplikationen und finanziellen Mehrbelastungen bei Typ 2 Diabetes auf. Qualität in der Diabetestherapie, die auf Vermeidung von Komplikationen zielt, ist somit für Patienten und das Gesundheitswesen essentiell.

Greift man die antihyperglykämische Therapie des Typ 2 Diabetes aus dem multifaktoriellen Therapiebedürfnis dieser Erkrankung heraus, so muss neben dem Bestreben optimale Blutzucker (BZ) Verläufe zu erzielen (3), die Therapie ein hohes Maß an Sicherheit vor Unterzuckerungen gewährleisten.

Folgende Zielbereiche sollten angestrebt werden:

HbA1c: < 6,5%  
nüchtern BZ: 80 - 100mg/dl (4,4 – 5,6 mmol/l)  
postprandialer BZ: 80 – 135mg/dl (4,4 – 7,5 mmol/l)

Je näher sich eine Therapie am physiologischen Bedarf orientiert, desto erfolgreicher und schneller können sowohl die Therapieziele erreicht, als auch unerwünschte Ereignisse wie Hypoglykämien vermieden werden.

Der Insulinbedarf eines Menschen wird bestimmt durch die Fähigkeit seiner Zellen auf Insulin zu reagieren. Mit zunehmendem Körpergewicht und verminderter körperlicher Aktivität nimmt die Insulinempfindlichkeit deutlich ab (4). Besonders ausgeprägt scheint dies bei einer abdominell betonten Fettverteilung zu sein. Die BZ-Werte bleiben jedoch zunächst noch im Normbereich. In der Entstehung des Typ 2 Diabetes kommt es aber frühzeitig zu einem Einbruch der ersten, schnellen Phase der Insulinsekretion, ohne dass die Insulinempfindlichkeit zwingend weiter abnimmt. Als Folge können erhöhte Blutglukosekonzentrationen bis hin zu einer diabetischen Stoffwechsellage gemessen werden. Polonsky (5) konnte sehr eindrücklich zeigen, dass bei Typ 2 Diabetikern insbesondere die Insulinsekretion um die Mahlzeiten gestört ist, während zwischen den Mahlzeiten eher normale oder gar erhöhte Insulinspiegel vorlagen. Der Verlust der phasengerechten Insulinausschüttung bei Typ 2 Diabetikern wurde bereits 1984 beschrieben (6).

L. Getty konnte 1998 zeigen, dass bei Ratten, die keine erste Phase der schnellen Insulinantwort mehr aufweisen in den ersten zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme keine wesentliche Zunahme der Glukoseaufnahme in die Zellen zu verzeichnen war, Tiere mit einer erhaltenen ersten Phase der prandialen Insulinsekretion in den ersten 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme hatten dagegen eine signifikante Zunahme der Glukoseaufnahme in die Zellen zu verzeichnen. Tiere mit künstlich gesteigerter erster Phase der Insulinsekretion zeigten sogar eine schnellere Glukoseaufnahme, die aber ebenfalls nach 120 Minuten den Ausgangswert der Glukoseaufnahme erreichte.

Ist man sich der Problematik der postprandialen BZ-Erhöhung bewusst, so bleibt, will man physiologisch, zielbewusst und sicher therapieren, nur der frühzeitige Ersatz des prandialen Insulindefizits.

Neben dem frühzeitigen Bedarf an prandialem Insulin kann im Verlauf ebenfalls ein basales Insulindefizit auftreten. Nach aktueller Datenlage betrifft dies etwa 70 – 80% der insulinpflichtigen Typ 2 Diabetiker (7). Pathophysiologisch ist hierfür die nächtlich verstärkt einsetzende Glukoneogenese (8) sowie die gesteigerte Insulinresistenz der frühen Morgenstunden verantwortlich (9). Man spricht auch vom „Dawnphänomen“, etwa zwischen 7° – 9° Uhr.

Durch Worms et al. konnte in zwei Publikationen (7, 10) gezeigt werden, dass während des Tages ein basaler Insulinbedarf offenbar nicht vorliegt und Therapieregime die

hauptsächlich auf den Einsatz von Verzögerungsinsulin bauen eher kontraproduktiv zu sein scheinen.

Y. Järvinen konnte bereits 1999 zeigen (11), dass „Bedtime“ Insulinregime bei Typ 2 Diabetes äußerst problematisch sind. Um bei diesen Therapieformen HbA1c-Werte unter 6,5% zu erzielen, muß der Nüchtern BZ unter 70mg/dl (3,9 mmol/l) gesenkt werden. Dies steigert jedoch die Anzahl der zu erwartenden Hypoglykämien nicht unerheblich. Das HbA1c wird in zunehmendem Maße vom postprandialen BZ bestimmt, bewegt man sich auf den Zielbereich von HbA1c < 6,5% zu. Das HbA1c > 10,2% wird etwa zu 70% vom nüchtern BZ bestimmt, ein HbA1c unter 7,3% wird jedoch bereits zu 70% vom postprandialen BZ-Verlauf gestaltet (12)

Die therapeutische Konsequenz wäre also, bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern Metformin mit kurzwirksamem Insulin zu kombinieren, wenn keine entsprechende Kontraindikationen bestehen. Die Insulintherapie sollte den prandialen Insulinbedarf abdecken (humanes Normalinsulin oder schnell und kurzwirksames Insulinanalogon). Falls nötig kann ein Verzögerungsinsulin zur Nacht dazu kombiniert werden. Während des Tages ist mit einem basalen Insulindefizit in den meisten Fällen nicht zu rechnen. Der basale Insulinbedarf muss eher in den frühen Morgenstunden substituiert werden. Somit stellt ein NPH-Insulin vor dem Schlafen gehen, in das s.c. Gewebe des Oberschenkels appliziert, die Therapie der Wahl dar.

Solch eine Therapie wird jedoch nicht von jedem Typ 2 Diabetiker toleriert, oft wird ein einfacheres Insulin-Regime als Einstiegstherapie bevorzugt (13).

In diesen Fällen kann man die konventionelle Insulintherapie (CT) mit Mischinsulin in Kombination mit z.B. Metformin einsetzen. Tritt nun die CT mit humanem Normalinsulin den direkten Vergleich mit einer CT mit einem kurz- und schnellwirksamen Insulinanalogon an, zeigen sich folgende Vorteile der Analogon Wirkung:

- Physiologischere und bedarfsgerechtere Versorgung des prandialen Insulinbedarfs während des Frühstücks und des Abendessens.
- Geringer ausgeprägte Insulinüberhänge des Basalinsulin Anteils während des Vormittags und nachts.
- Daraus folgend niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte und ausgeglichene BZ-Verläufe zwischen den Mahlzeiten und nachts (14).
- Schnellerer Wirkeintritt (ca. 10 Minuten nach Applikation) und schnelleres Erreichen des Wirkmaximums (ca. 60 Minuten nach Applikation) (15).
- Senkung des relativen Risikos für schwere Hypoglykämien nach einer 3 monatigen Behandlungsphase um 50% (14).
- Möglichkeit der postprandialen Injektion (16)

Beim Vergleich einer CT mit einem biphasischen Insulinanalogon in Kombination mit z.B. Metformin mit einem Therapieregime bei denen ein langwirksames Insulinanalogon (Glargin) mit unterschiedlichen oralen Antidiabetika kombiniert wird (z.B. BOT), kommen erneut die erheblichen Vorteile, die die physiologischere und bedarfsgerechtere Insulinisierung der CT mit sich bringt, zum tragen .

Dabei zeigen sich bei vergleichbaren nüchtern BZ Werten signifikant niedrigere BZ Werte nach dem Frühstück, vor dem Mittagessen und nach dem Abendessen für eine konventionelle Insulintherapie mit biphasischen Insulinanaloga zum Frühstück und zum Abendessen. Dies hat ein signifikant niedrigeres HbA1c und eine geringere Gewichtszunahme zur Folge (17, 18).

Offensichtlich spielt es eine entscheidende Rolle, dass bei der konventionellen Insulintherapie mit biphasischen Mischinsulinen, eben genau der zu dieser Zeit gesteigerte prandiale Insulinbedarf bedient wird. Die Zufriedenheit der Patienten bei beiden Therapieformen war vergleichbar gut, so dass von einer guten Akzeptanz einer „Zwei-Spritzentherapie“ ausgegangen werden kann. Da es sich beim Typ 2 Diabetes, wie bereits in der UKPDS gezeigt werden konnte, um eine fortschreitende Erkrankung handelt, kann somit die konventionelle Insulintherapie (CT) auch als Einstiegstherapie für die prandiale Insulinsubstitution mit oder ohne Verzögerungsinsulin zur Nacht herangezogen werden.

Die Konventionelle Insulintherapie mit biphasischen Insulinanaloge (NovoMix30®) ist praktikabel aufgrund der zweimaligen Injektion, sicher, aufgrund der deutlich gesenkten Hypoglykämieraten und hocheffektiv, was durch die nüchtern Blutzuckerwerte und das signifikant niedrigere HbA1c im Vergleich mit einer CT mit Humaninsulinen oder einer BOT mit Glargin gezeigt werden konnte.

- (1) King H et al., Diabetes Care 1998, 1414-1431
- (2) Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. Kosten des Typ-2 Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2 Studie. Dtsch Med Wochenschr. 2001 May 18; 126(20): 585-9
- (3) Nationale Versorgungsleitlinien Diabetes mellitus Typ 2 (1. Auflage 2002) (European Diabetes Policy Group 1999)
- (4) Kahn et al Diabetologia 2003 46: 3 – 19
- (5) Polonsky KS et al. N Engl J Med 1988; 318: 1231 - 1239
- (6) Ward WK et al. Diabetes Care 1984; 7: 491 – 502
- (7) F. Worms, A. Philipp, V. Hinck, R. Lundershausen: Fastentests bei insulinbehandelten Typ 2 Diabetikern, Diabetes und Stoffwechsel 11 (2002) 273 - 278
- (8) Beziehung zwischen hepatischer Glukoseproduktion und nüchtern BZ bei Typ 2 Diabetes DIABETES 1994; 43: 1440 – 1444
- (9) Demonstration of a Dawn Phenomenon in Normal Human Volunteers Bolli et al DIABETES 1984; 33
- (10) F Worms, M Tiele, A Oesterheld. Insulin Glargin bei Typ 2 Diabetes ? Vergleichende Untersuchungen unter Einbeziehung von Fastentests. Diabetes und Stoffwechsel 14, 2005; 367 - 373
- (11) Y. Järvinen; Annals of Internal Medicine, March 1999
- (12) Monnier L et al. Diabetes Care 2003; 26: 881 - 885
- (13) DAWN-Studie: Diabetes- Attitudes- Wishes and Needs. Alberti G. et al.: Pract Diab Int 2002; 19: 22 – 24
- (14) Boehm B et al.: Diabetic Medicine 19: 393-399 2002
- (15) Schmeisel GW: Schulungsbuch für Diabetiker 2002
- (16) Kapitza C et al.: Diabetologia 44 (Supl 1): A211 2002
- (17) Die EUROMIX-Studie Cinese Medical Association 7<sup>th</sup> National Endocrinology: Congress Book of Abstracts 2005; 1 (Publikation steht noch aus)
- (18) P Raskin et al. :Initiating Insulin Therapy in Typ 2 Diabetes, Diabetes Care, Vol. 28, No. 2; 260 - 265

Dr. med. Erik Wizemann  
Internist, Diabetologe DDG  
Hindenburg Str. 9/1  
71083 Herrenberg  
kontakt@dr-wizemann.de