

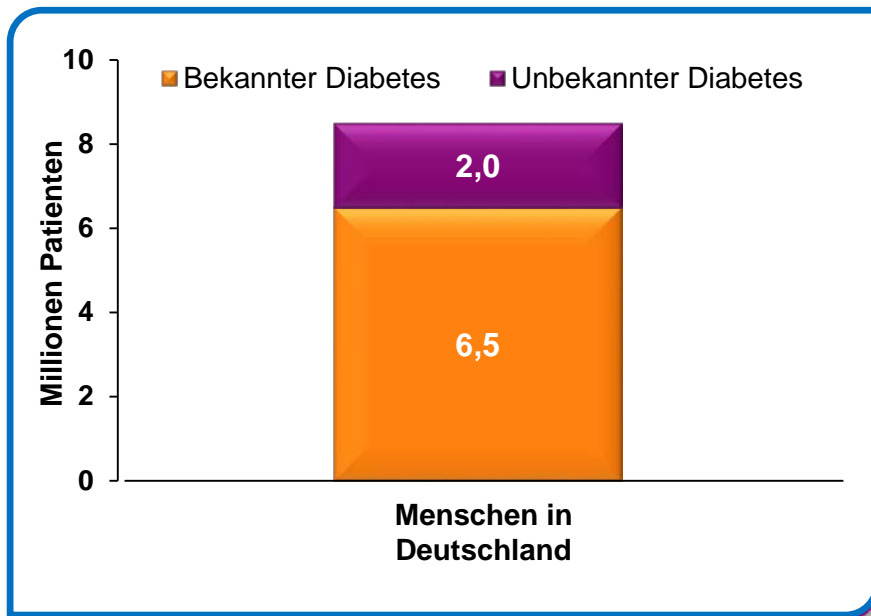
# Kurzwirksame Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus Typ-2

## Die prandiale Insulintherapie

# Diabetes Prävalenz – in Deutschland und weltweit

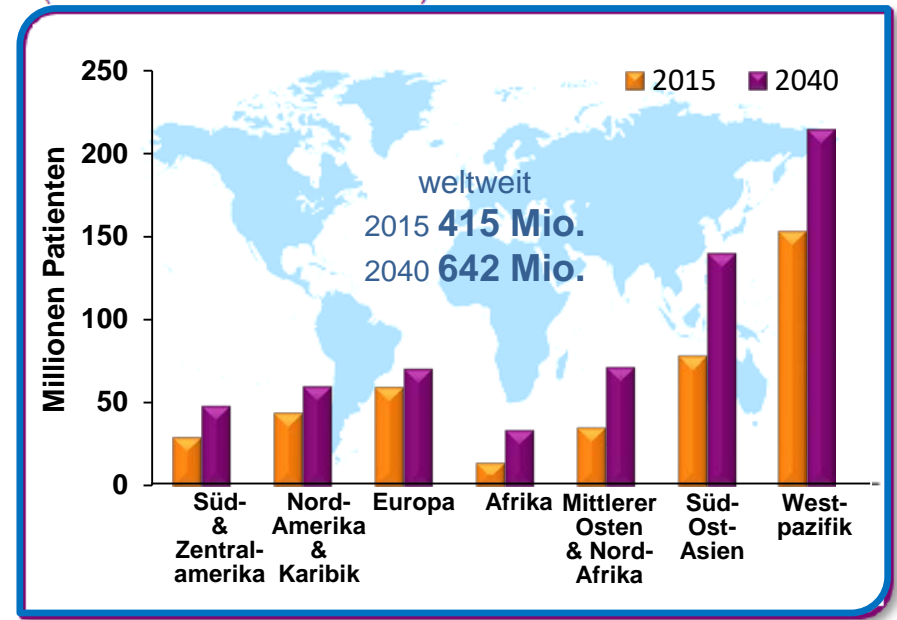
- In Deutschland haben ca. 8,5 Mio. Menschen einen Diabetes mellitus (DDG).
- Prognose für 2035: weltweit ca. 592 Millionen Diabetes-Patienten.

## Prävalenz bekannter und unerkannter Diabetes mellitus :



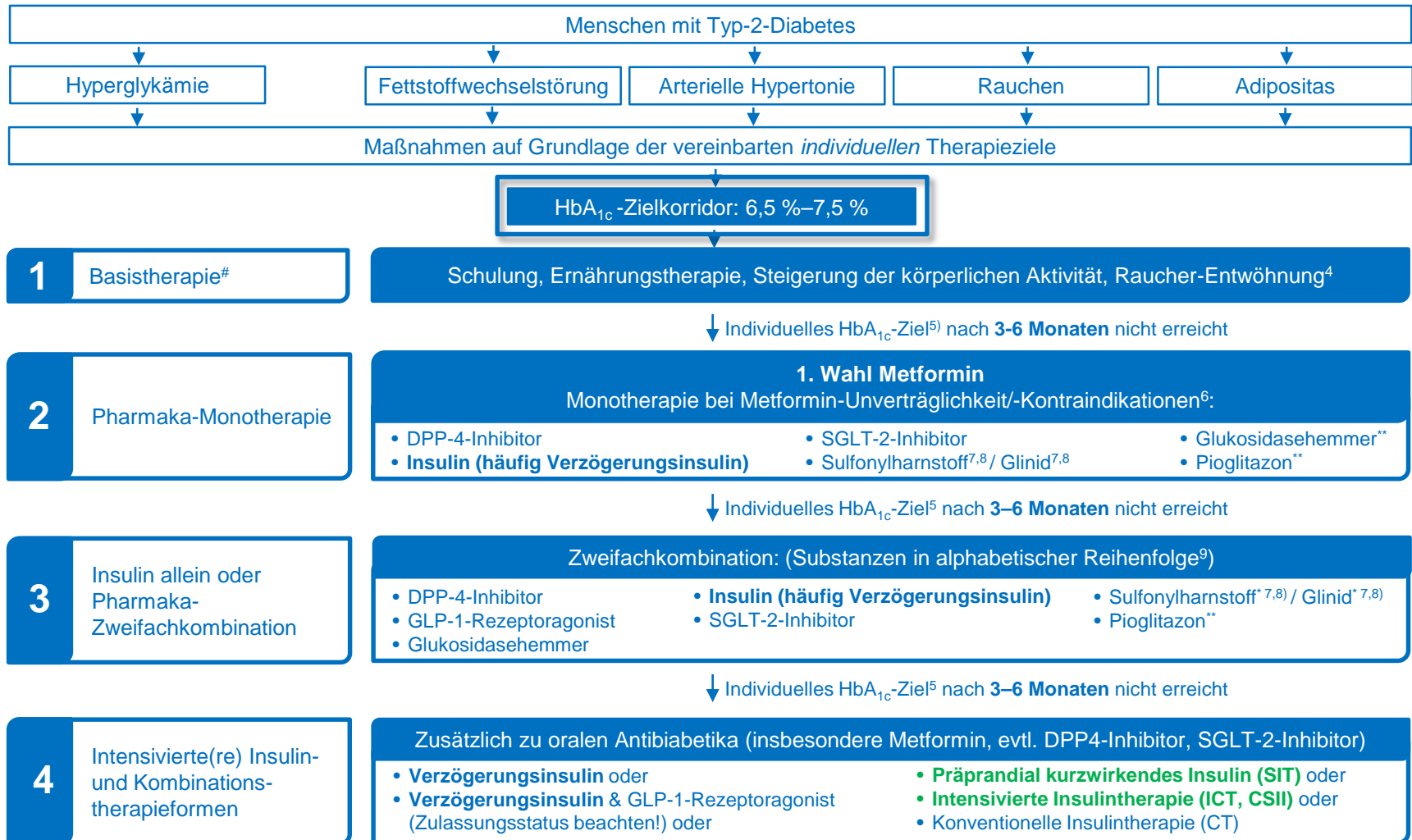
Mod. nach 1).

## Hochrechnung Prävalenz des Diabetes weltweit : (Alterskohorte 20-79 Jahre)



Mod. nach 2).

# Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus nach DDG/ DGIM<sup>3)</sup>



Zur Bewertung der einzelnen Insulintherapieformen siehe Langfassung;

\* Siehe kritische Wertung der Evidenz für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen in Langfassung;

\*\* Diese beiden Substanzen spielen eine geringe Rolle in den Verordnungszahlen. Pioglitazon wird über die GKV nicht mehr erstattet;

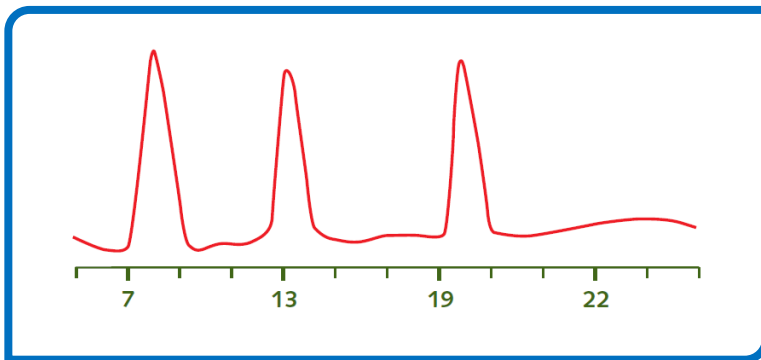
# gilt zusätzlich auch für alle weiteren Therapiestufen;

Abbildungen mod. nach 3).

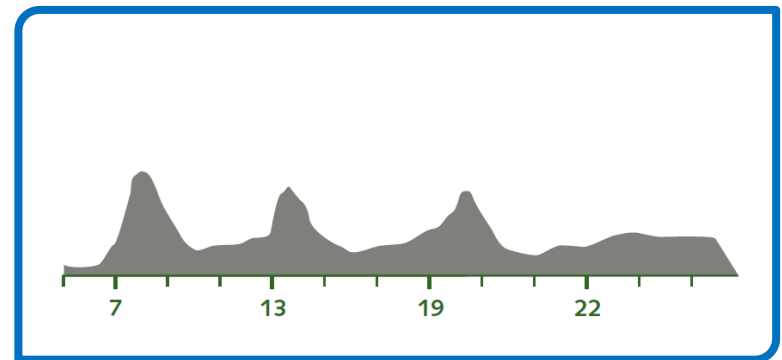
# Postprandialer Blutzucker (ppBZ)

- Die durch Kohlenhydratzufuhr bedingte Insulinausschüttung hat die Verwertung und Speicherung der Glukose aus der Nahrung zum Ziel.
- Bei gesunden Personen mit normaler Glukosetoleranz steigt der ppBZ selten über 140 mg/dl (7,8 mmol/l) an und normalisiert sich binnen zwei bis drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme.
- Typ-2-Diabetespatienten weisen eine gestörte Insulinsekretion auf. Zudem wird die hepatische Glukoseproduktion sowohl im Nüchtern- als auch im postprandialen Zustand aufgrund einer reduzierten Insulinsekretion nur unzureichend gehemmt.

Insulinausschüttung beim Gesunden



...und beim Typ-2 Diabetespatienten



# Normale und diabetische Insulinausschüttung

- Postprandiale Hyperglykämien steigern bereits bei Nicht-Diabetespatienten das kardiovaskuläre Risiko.<sup>10,11)</sup>
- In der Phase des Prädiabetes (einer gestörten Glukosetoleranz) treten zunächst erhöhte postprandiale Blutzuckerspitzen auf, während der Nüchternblutzucker (NBZ) im Normbereich bleibt. Bereits in dieser Phase erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte steigt das kardiovaskuläre Risiko.<sup>12)</sup>
- Im Verlauf der Diabetesprogression folgt einige Jahre später die Erhöhung des Nüchternblutzuckerspiegels, so dass ein manifester Diabetes mellitus vorliegt.

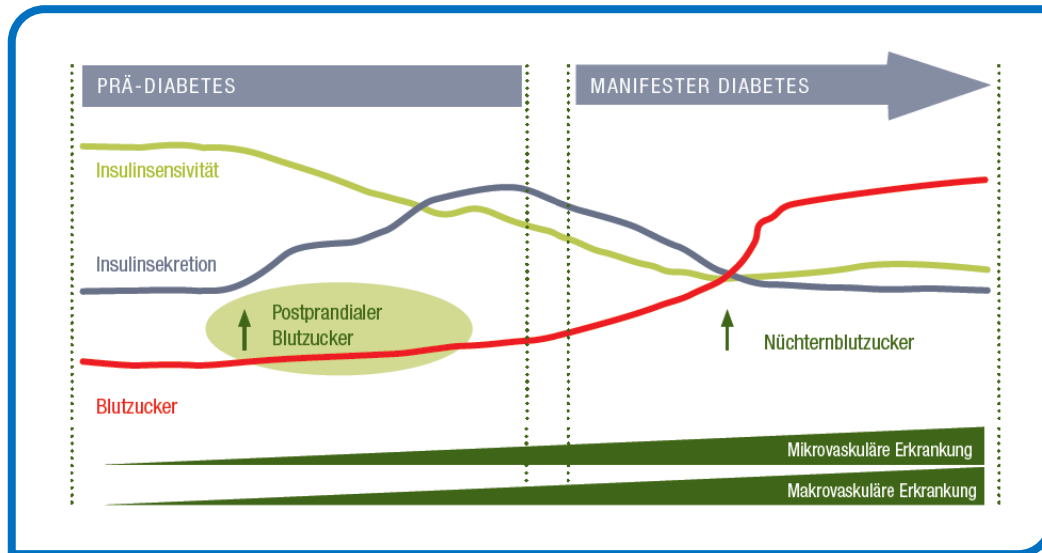
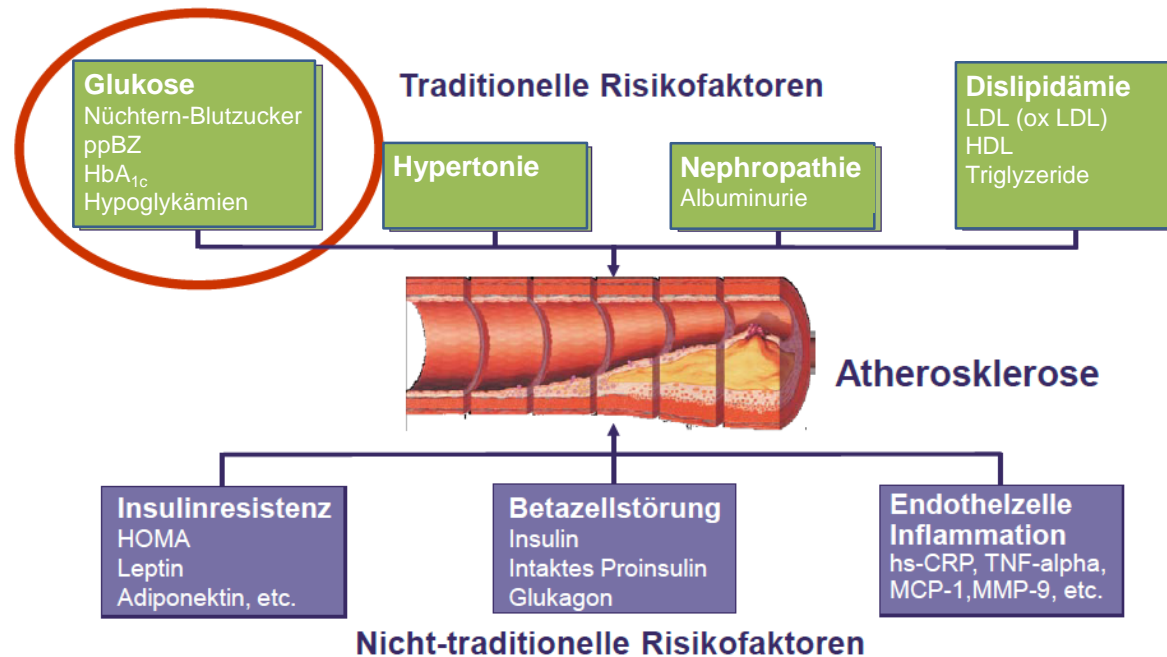


Abbildung: Entwicklung des Typ-2-Diabetes, mod. nach 13).

➔ **Mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen nehmen mit zunehmender Diabetesdauer zu!**

# Rationale für die Reduktion des ppBZ bei Typ-2-Diabetes mellitus

Die stringente Kontrolle des ppBZ bei einem Typ-2-Diabetes ist von großer Bedeutung, da die regelmäßige Entgleisung nach einer Mahlzeit mit schweren Akut- und Folgekomplikationen (z. B. kardiovaskuläre Morbidität) verbunden ist.

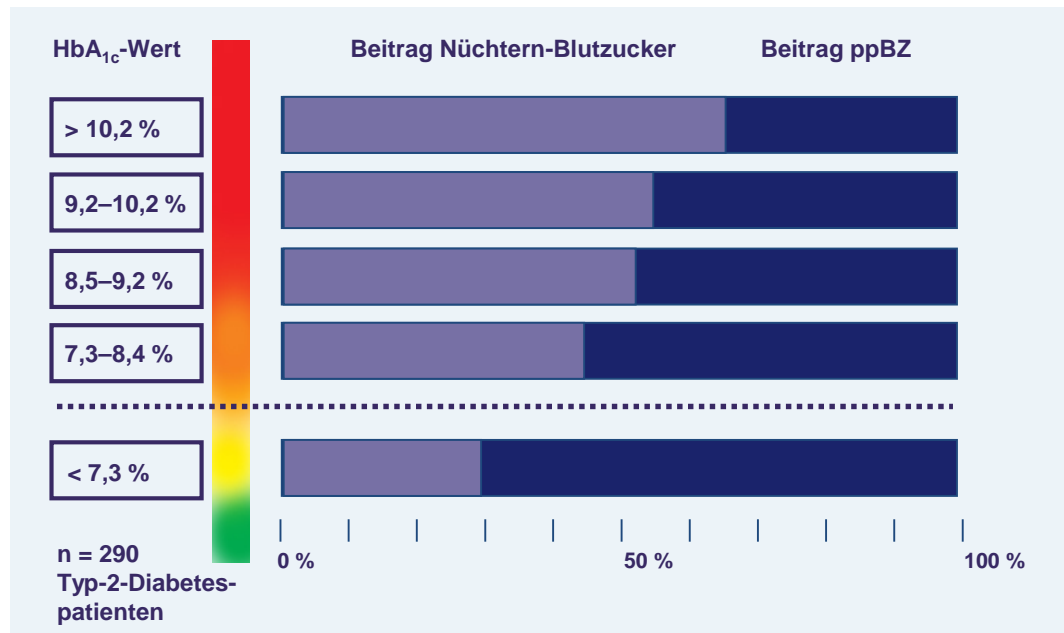


Mod. nach 14).

**Zu hohe ppBZ-Werte stellen einen eigenständigen Risikofaktor für Folgeschäden dar!**

# Rationale für die Reduktion des ppBZ bei Typ-2-Diabetes mellitus

- Je niedriger der  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert ist, desto höher ist der Einfluss der postprandialen Blutglukose auf dessen Auslenkung.<sup>15)</sup>



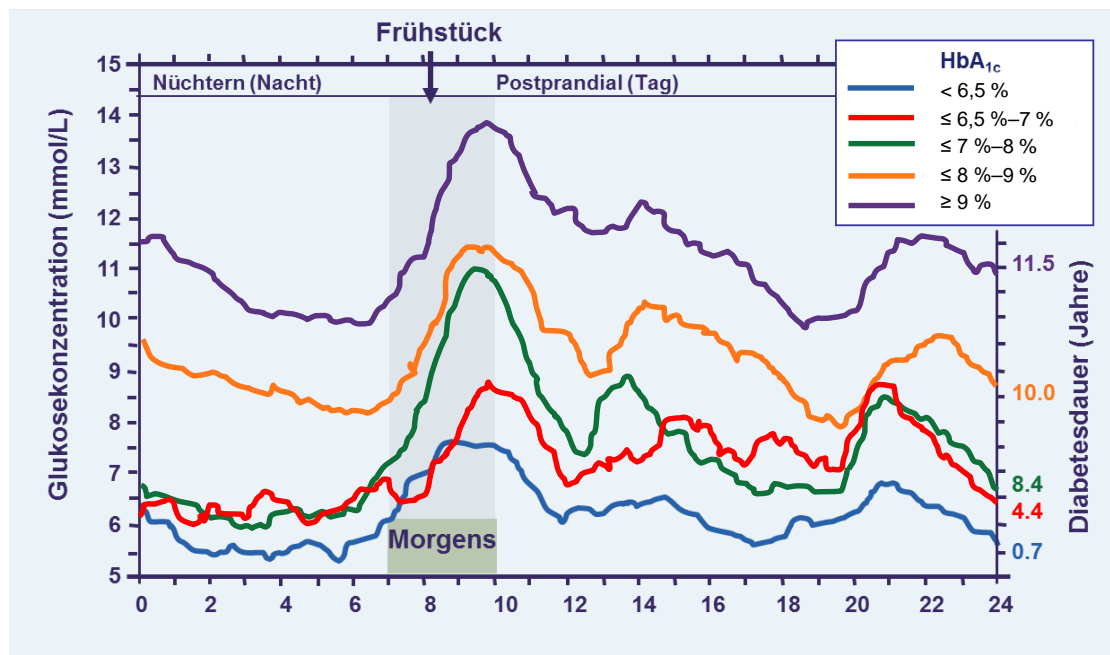
Mod. nach 15).



Trotz des Vorliegens normwertiger Nüchternblutglukose kann ein erhöhter  $\text{HbA}_{1c}$ -Wert vorliegen.

# Progression des Typ-2-Diabetes mellitus

- Die postprandiale Blutzucker-Erhöhung geht der Nüchtern-Blutzucker-Erhöhung voraus.



Mod. nach 16).

Die Auslenkung des ppBZ hat insbesondere bei kurzer Diabetesdauer eine größere Bedeutung als bei lange bestehendem Diabetes mellitus.<sup>16)</sup>



# Prandiale Insulintherapie

- Die prandiale Insulintherapie ist eine häufig gewählte Möglichkeit zum Einstieg in die Insulintherapie und wird auch Supplementäre Insulintherapie (SIT) genannt.
- Bei der SIT kommen präprandiale Insulininjektionen ohne Basalinsulin zum Einsatz (ggf. unter Beibehaltung oraler Antidiabetika).<sup>3)</sup>

## Wer ist für die prandiale Insulintherapie geeignet?

- Patienten, bei denen die Therapieziele mit anderen Maßnahmen (Lebensstiländerungen und/oder orale Antidiabetika) nicht zu erreichen sind.<sup>3)</sup>
- Wenn Nüchtern glukosewerte im Zielbereich vorliegen und die Werte insbesondere postprandial erhöht sind.<sup>3)</sup>
- Wenn mehrmals am Tag Insulininjektionen möglich sind.



**Primäres Problem im Blutzuckertagesprofil sind die postprandialen BZ-Werte.**

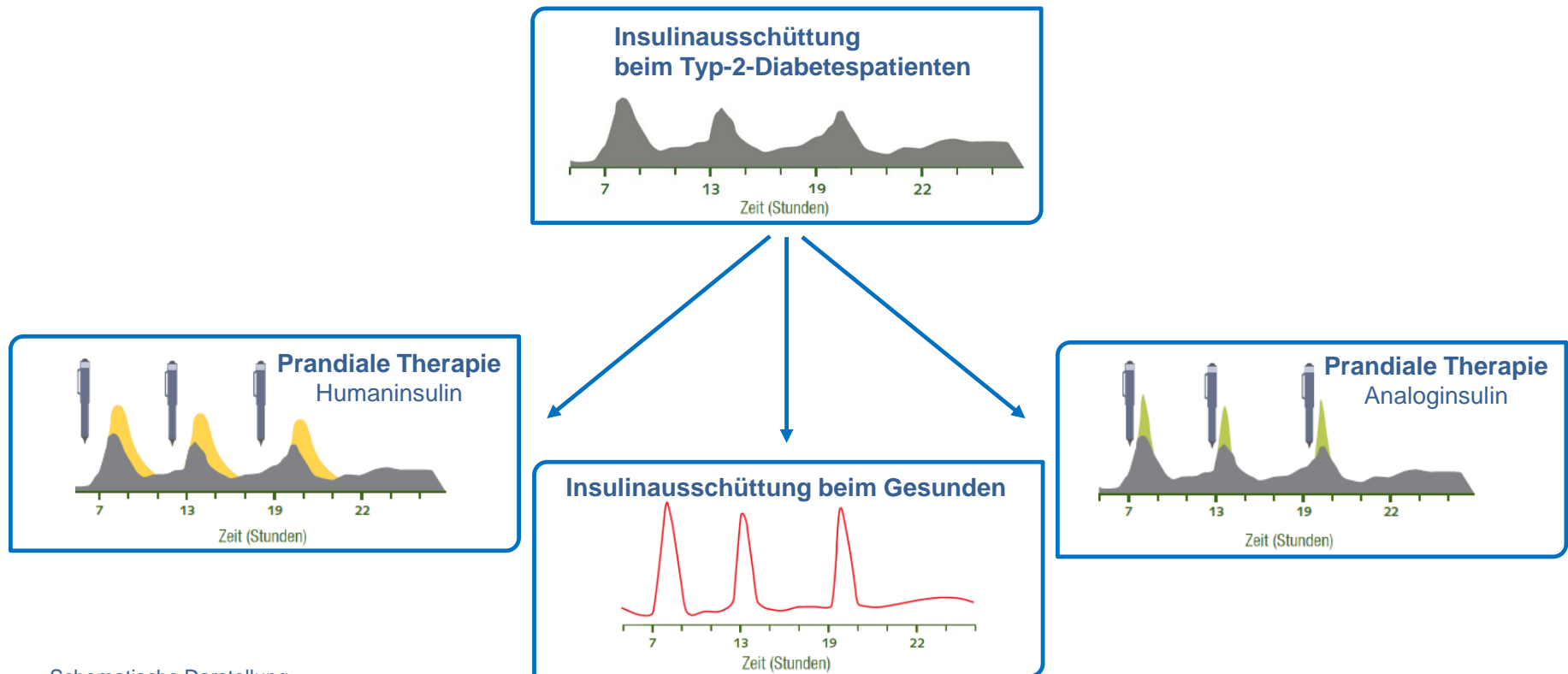
# Vorteile der prandialen Insulintherapie

- Hohe flexible Gestaltung hinsichtlich der Nahrungsaufnahme in Bezug auf Zeitpunkt und Menge:
  - Mahlzeiten können verschoben oder auch ausgelassen werden.
  - Menge des Kohlenhydratanteils kann variiert werden.
- Häufig wird die prandiale Insulintherapie als Einstieg in eine intensivierete Insulintherapie (ICT) genutzt. Zu dieser muss dann übergegangen werden, wenn die endogene Insulinsekretion nicht mehr ausreicht, um normwertige Nüchternblutglukosewerte zu erzielen.

# Prandiale Insulintherapie

## Human- und Analoginsulinwirkung vs. Nicht-Diabetespatienten

- Ziel der Therapie ist, einen Insulinspiegel herzustellen, der einem gesunden Menschen möglichst nah kommt. Möglichkeiten hierzu bieten neben Humaninsulin vor allem die kurzwirksamen Analoginsuline (z. B. Insulinglulisin).

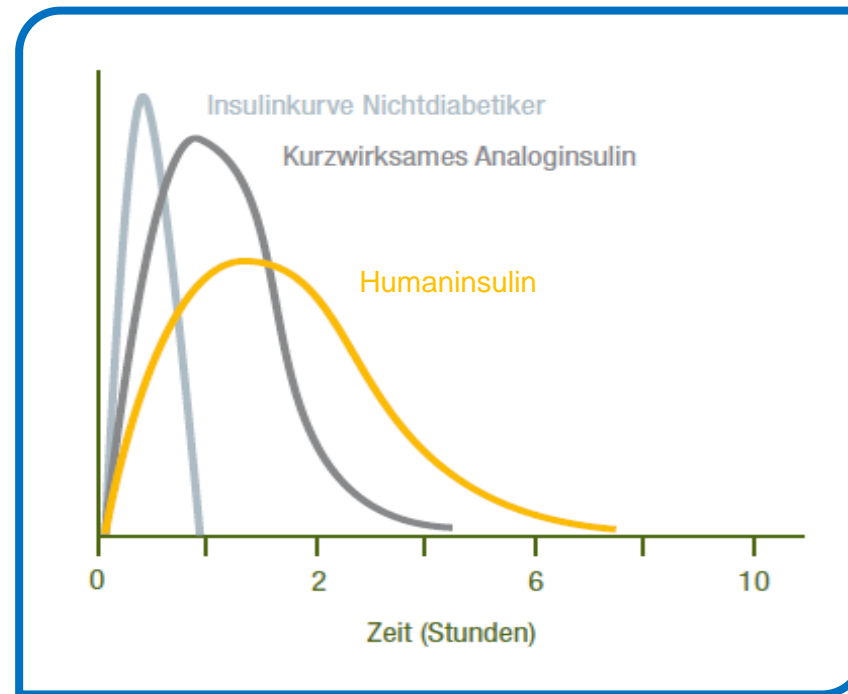


Schematische Darstellung

# Prandiale Insulintherapie

## Human- und Analoginsulinwirkung vs. Nicht-Diabetespatienten

- Ziel der Therapie ist, einen Insulinspiegel herzustellen, der dem eines gesunden Menschen möglichst nahe kommt. Möglichkeiten hierzu bieten neben Humaninsulin vor allem die kurzwirksamen Analoginsuline (z. B. Insulinglulisin).



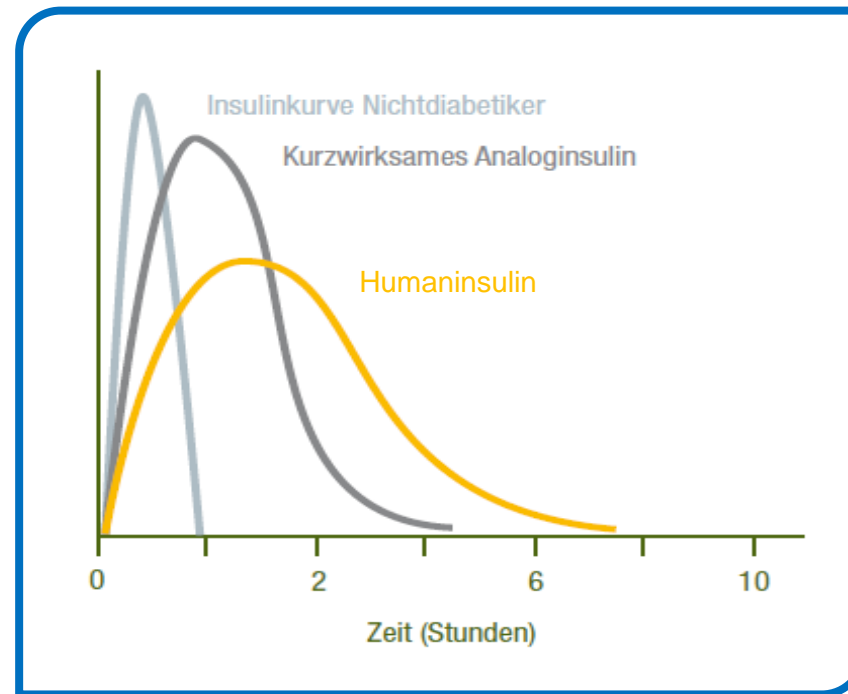
Schematische Darstellung

Abbildung: Wirkprofile von Humaninsulin, kurzwirksamem Analoginsulin und physiologischem Insulin<sup>17,18)</sup>

# Prandiale Insulintherapie

## Human- und Analoginsulinwirkung vs. Nichtdiabetespatienten

- Kurzwirksame Analoginsuline beeinflussen postprandiale Blutglukosespitzen besser als Humaninsulin.<sup>19,20)</sup>



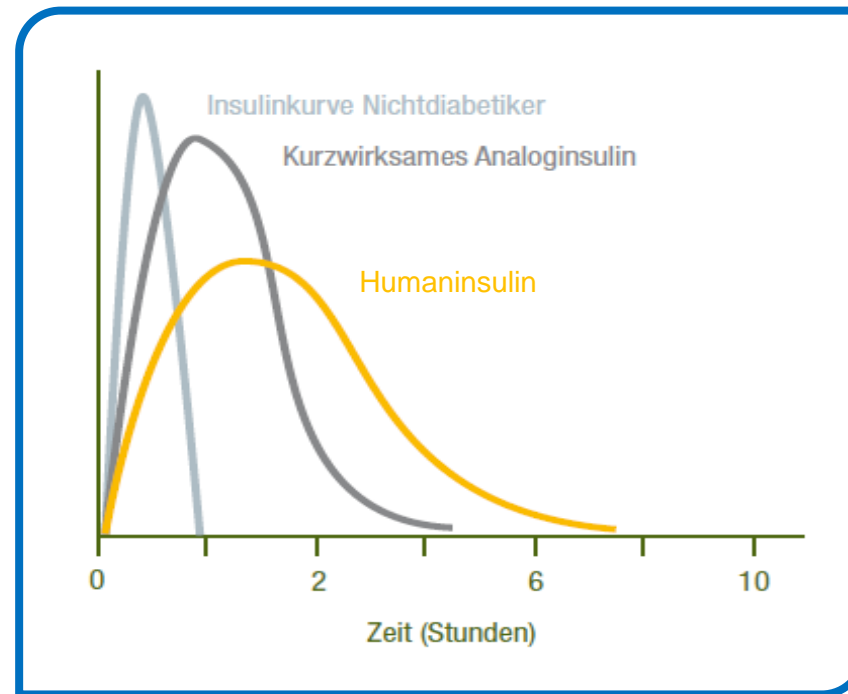
Schematische Darstellung

Abbildung: Wirkprofile von Humaninsulin, kurzwirksamem Analoginsulin und physiologischem Insulin.<sup>17,18)</sup>

# Prandiale Insulintherapie

## Human- und Analoginsulinwirkung vs. Nicht-Diabetespatienten

- Durch den schnellen Wirkeintritt ist bei der Verwendung von kurzwirksamem Analoginsulin kein Spritz-Ess-Abstand notwendig,<sup>21)</sup> wodurch eine höhere Flexibilität für den Patienten resultiert.



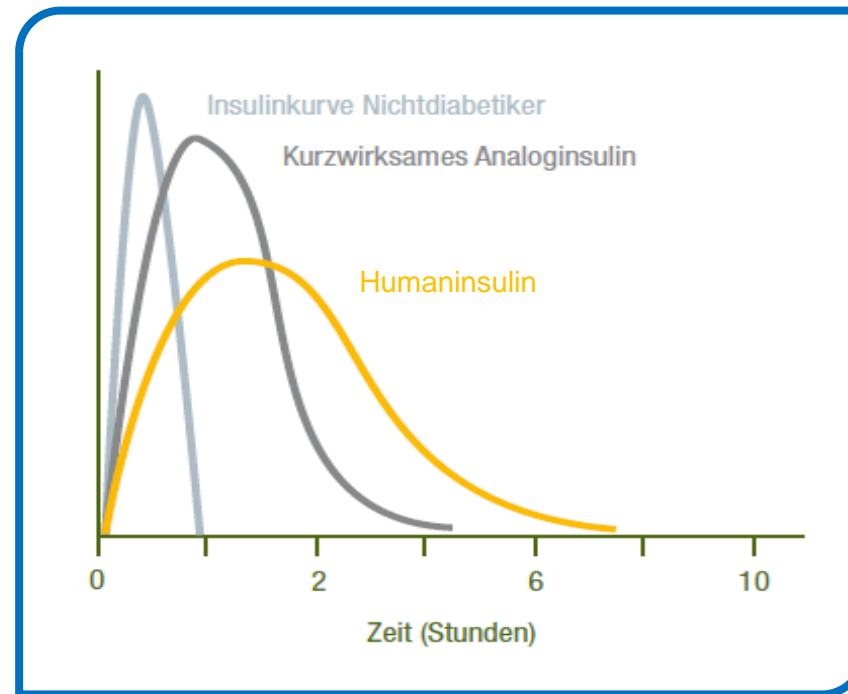
Schematische Darstellung

Abbildung: Wirkprofile von Humaninsulin, kurzwirksamem Analoginsulin und physiologischem Insulin.<sup>17,18)</sup>

# Prandiale Insulintherapie

## Human- und Analoginsulinwirkung vs. Nicht-Diabetespatienten

- Unter kurzwirksamen Insulinanaloga sind Hypoglykämien seltener als unter Humaninsulin.<sup>19,22,23</sup> Dies kann die Therapiesicherheit erhöhen.



Schematische Darstellung

Abbildung: Wirkprofile von Humaninsulin, kurzwirksamem Analoginsulin und physiologischem Insulin.<sup>17,18)</sup>

# Vorgehen bei der Einstellung auf die prandiale Insulintherapie bei vorbestehender Behandlung mit oralen Antidiabetika (OAD)<sup>24)</sup>

Einstellung hier am Beispiel von Insulinglulisin gezeigt:

- Metformin beibehalten, Sulfonylharnstoffe und Glinide absetzen.
- Körpergewicht und BMI ermitteln\*, Startdosis ermitteln (siehe Tabelle unten).
- Initiale Insulinmengen am Tag im Verhältnis 2 : 1 : 1.<sup>25)</sup>
- Dosis des kurzwirksamen Insulins alle 1–2 Tage um 1–2 E steigern, bis der individuelle Zielwert erreicht ist.

**Tabelle** ▶  
**Startdosis**

**Tabelle** ▶  
**Dosisanpassung**

Bei den Tabellen handelt es sich um Hintergrundinformationen, die nicht Bestandteil der Lernerfolgskontrolle sind.

\* Bei Insulinglulisin ist eine fixe Dosis (BE-unabhängig) möglich.



# Ermittlung der Startdosis\*, hier am Beispiel von Insulinglulisin

		Insulinglulisin-Dosis zu den Mahlzeiten		
KG (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	morgens	mittags	abends
70	< 30	6	3	3
	> 30	7	4	4
80	< 30	6	3	3
	> 30	8	4	4
90	< 30	7	4	4
	> 30	9	5	5
100	< 30	8	4	4
	> 30	10	5	5
110	< 30	9	4	4
	> 30	11	6	6
120	< 30	10	5	5
	> 30	12	6	6
130	< 30	10	5	5
	> 30	13	7	7
140	< 30	11	6	6
	> 30	14	7	7

\* Fixe Dosierung (BE-unabhängig); Berechnungsgrundlage der Einstiegsdosis: Verteilung der Tagesdosis auf Mahlzeiten im Verhältnis 2 : 1 : 1. Nach Empfehlung von Dr. med. Thorsten Siegmund, Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselzentrum am ISAR Klinikum, München, und Dr. med. Stephan Kress, Vinzentius-Krankenhaus, Landau. Alle angegebenen Werte dienen der Orientierung, die exakte Einstellung muss individuell erfolgen.

# Richtwerte zur Dosisanpassung\*, hier am Beispiel von Insulinglulisin


Blutzuckerwert vor Mahlzeit		Insulinglulisin	
mg/dl	mmol/l	zusätzl. Einheiten**	Spritz-Ess-Abstand
< 80	< 4,4	+ 0	erst essen, dann spritzen
80–119	4,4–6,6	+ 0	0 min
120–159	6,7–8,8	+ 1	10 min
160–199	8,9–11,0	+ 2	15 min
200–239	11,1–13,3	+ 3	20 min
240–279	13,4–15,5	+ 4	20 min
> 279	> 15,5	+ 6	20 min

\* Nach Empfehlung von Dr. med. Thorsten Siegmund, Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselzentrum am ISAR Klinikum, München, und Dr. med. Stephan Kress, Vinzentius-Krankenhaus, Landau. Alle angegebenen Werte dienen der Orientierung, die exakte Einstellung muss individuell erfolgen.

\*\* Angegebene Dosis zur Mahlzeitendosis hinzurechnen und zusammen mit dieser spritzen.

# Blutzuckerselbstmessung in der prandialen Insulintherapie

- Blutzuckerselbstmessung (SMBG) durch den Patienten ist essentielle Grundlage der Insulintherapie und somit Bestandteil des erfolgreichen Diabetes-Managements.<sup>26)</sup>
- Ziel ist es, strukturiert zu messen, zu dokumentieren sowie entsprechende Konsequenzen für die Therapie abzuleiten.<sup>27)</sup>
- Gerade in der Einstellungsphase ist es sinnvoll, ein Blutzuckertagesprofil, z. B. ein 4- bis 7-Punkte-Tagesprofil, zu erstellen. Das 7-Punkte-Tagesprofil hat sich als wirksam herausgestellt.<sup>28)</sup>
- Zusätzlich wird das Messen in Sondersituationen, wie z. B. bei Hypoglykämiesymptomen, bei Krankheit und auf Reisen empfohlen.<sup>27)</sup>



Es hat sich gezeigt, dass nicht nur die Selbstkontrolle an sich, sondern auch die Häufigkeit einer BZ-Messung einen Einfluss auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert hat.<sup>29)</sup>

# Erstellung eines Blutzuckertagesprofils

- Für ein Blutzuckertagesprofil (z. B. ein 7-Punkte-Tagesprofil) wird der Blutzucker üblicherweise nüchtern bzw. präprandial und 1–2 Stunden postprandial nach den Hauptmahlzeiten gemessen.<sup>3)</sup>

	Vor dem Frühstück	Nach dem Frühstück	Vor dem Mittagessen	Nach dem Mittagessen	Vor dem Abendessen	Nach dem Abendessen	Vor dem zu Bett gehen/Nachts
Mo	X	X	X	X	X	X	X
Di	X	X	X	X	X	X	X
Mi	X	...					

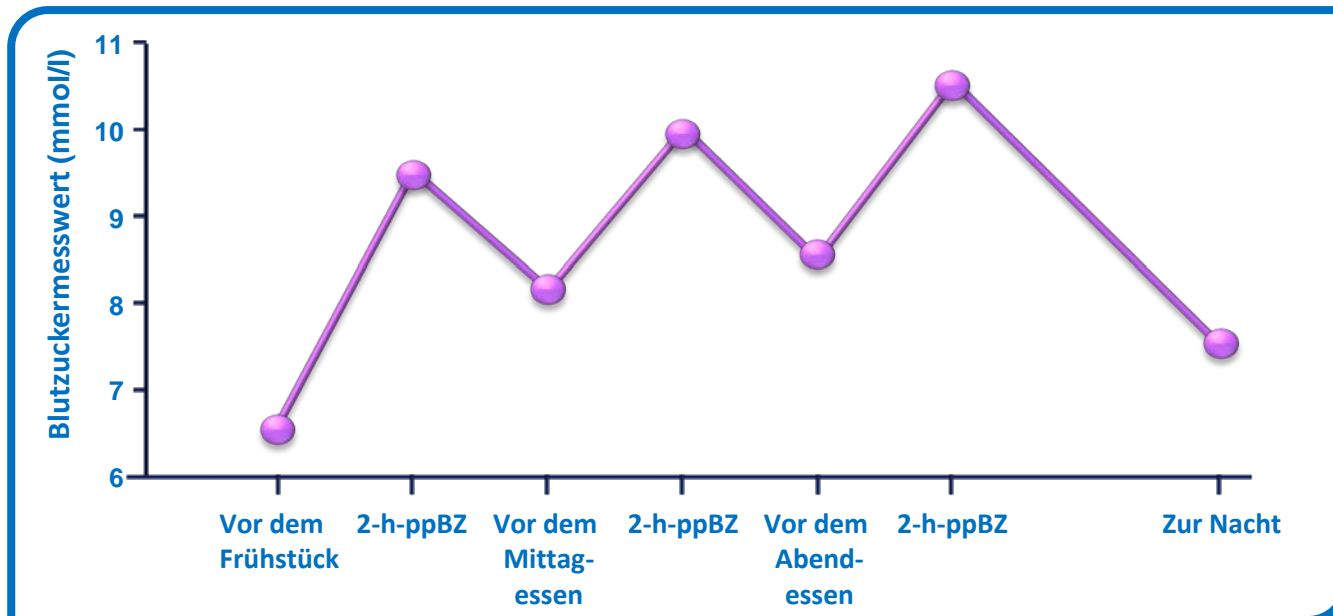


Abbildung: Beispiel eines 7-Punkte-Tagesprofils.

# Erstellung eines Blutzuckertagesprofils

- Auch wenn nach einer Mahlzeit ein Testzeitraum zwischen 1–4 Stunden möglich ist, wird die Bestimmung des 1–2 Stundenwertes empfohlen.

	Vor dem Frühstück	Nach dem Frühstück	Vor dem Mittagessen	Nach dem Mittagessen	Vor dem Abendessen	Nach dem Abendessen	Vor dem zu Bett gehen/Nachts
Mo	X	X	X	X	X	X	X
Di	X	X	X	X	X	X	X
Mi	X	...					

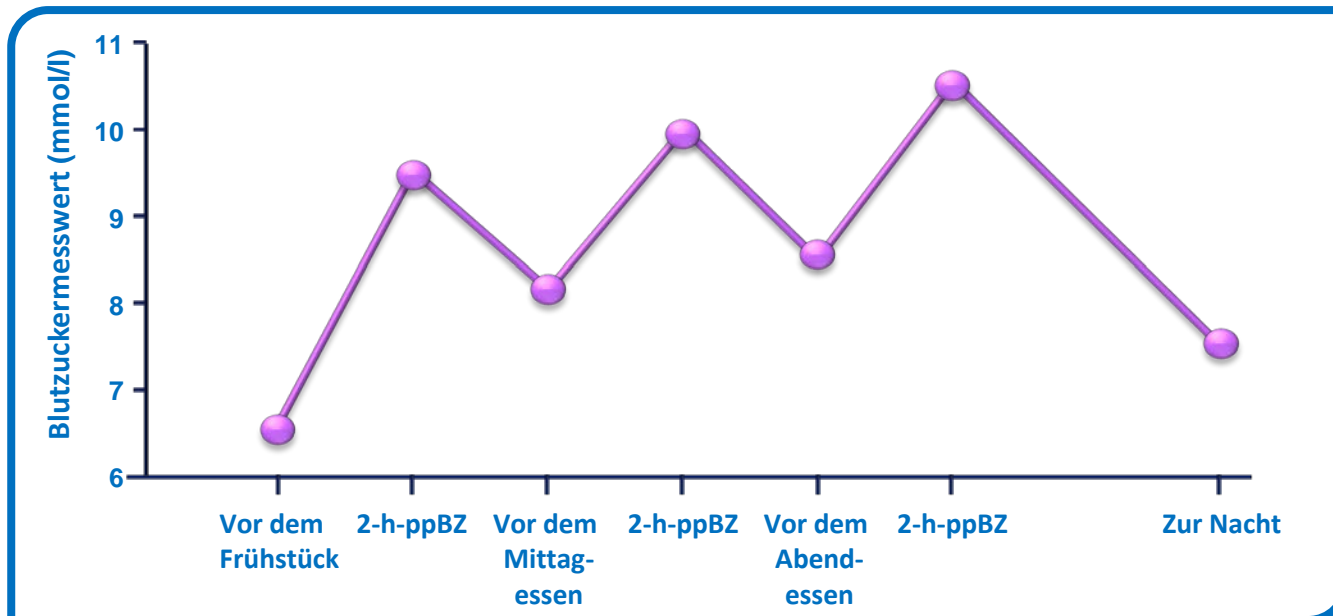


Abbildung: Beispiel eines 7-Punkte-Tagesprofils.

# Anforderungen an das Blutzuckermessgerät

- Es sollten Blutzuckermessgeräte verwendet werden, die einfach zu handhaben sind sowie den Qualitätsanforderungen und Messgenauigkeitskriterien der aktuell gültigen DIN EN ISO 15197<sup>27,30,31)</sup> entsprechen und somit auch stabil gegenüber Störeinflüssen wie z. B. Hämatokritschwankungen<sup>31)</sup> sind.
- Hierbei müssen laut DIN EN ISO 15197:2015<sup>31)</sup> mindestens 95 % der Messwerte innerhalb folgender Grenzen liegen:
  - für BZ-Werte  $< 100 \text{ mg/dl}$  ( $< 5,55 \text{ mmol/l}$ ) ist eine Abweichung von  $\pm 15 \text{ mg/dl}$  ( $\pm 0,83 \text{ mmol/l}$ ) vom Referenzwert erlaubt und
  - für BZ-Werte  $\geq 100 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 5,55 \text{ mmol/l}$ )  $\pm 15 \%$ .
- Moderne Blutzuckermessgeräte bieten Patienten neben einer hohen Messgenauigkeit z. T. zusätzliche Funktionen zur Motivation, ein Blutzuckertagesprofil durchzuführen.<sup>32)</sup>

# Zusammenfassung

- 1** ppBZ und NBZ tragen abhängig vom Ausgangs-HbA<sub>1c</sub>-Wert unterschiedlich stark zur HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung bei Typ-2-Diabetes mellitus bei.
  - Um einen normnahen HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Typ-2-Diabetes mellitus zu erreichen, muss zusätzlich zur NBZ-Einstellung eine effektive Kontrolle des ppBZ erfolgen.
- 2** Zu hohe ppBZ-Werte stellen einen eigenständigen Risikofaktor für Folgeschäden dar!
- 3** ***Prandiale Insulintherapie (SIT)***: mahlzeitenbezogener Einsatz eines kurzwirksamen Insulins (Humaninsulin oder Insulinanalogon) meist in Kombination mit Metformin.

# Zusammenfassung

**4 Die *prandiale Insulintherapie* ist besonders geeignet für Typ-2 Diabetespatienten mit postprandialen Hyperglykämien und bestehender Rest-Insulinsekretion.**

- Hohe Flexibilität bei der Gestaltung der Nahrungsaufnahme in Bezug auf Zeitpunkt und Menge.
- Mahlzeiten können verschoben oder ausgelassen werden, die Menge des Kohlenhydratanteils kann variiert werden.

**5 Die Häufigkeit einer BZ-Messung kann Einfluss auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert haben.**

Das 7-Punkte-Tagesprofil hat sich als wirksam herausgestellt:

- Messung nüchtern und 1–2 Stunden postprandial nach Hauptmahlzeiten.

**6 Blutzuckermessgeräte sollten den Qualitätsanforderungen und Messgenauigkeitskriterien der aktuell gültigen DIN EN ISO 15197:2015 entsprechen.**



# Quellen

- 1) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe, Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018 – Die Bestandsaufnahme, „Epidemiologie des Diabetes in Deutschland“ von E. Jakobs, W. Rathmann; erhältlich unter: [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht\\_2018.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf) ;
- 2) International Diabetes Federation, IDF Atlas Eighth Edition 2017;
- 3) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Erhältlich unter: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de); [Zugriff: 19.01.2018]; DOI: 10.6101/AZQ/0002; siehe Algorithmus A. 5 Medikamentöse Therapie des Typ -2 -Diabetes;
- 4) Lebensstilmodifizierende, nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen stellen in jeder Phase der Erkrankung der Basistherapie dar, sind jedoch häufig allein nicht zielführend. Bei Patienten, bei denen mit lebensstilmodifizierenden Maßnahmen keine ausreichend Erfolge abzusehen sind (aufgrund von Adhärenzproblemen, Schweregrad, Multimorbidität), können diese Maßnahmen sofort mit Metformin kombiniert werden;
- 5) HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 % (siehe Tabelle A. 3 „Orientierungsgrößen der Therapieziele für Erwachsene mit Typ-2-Diabetes“), S. 28 der NVL 2013. Ein HbA<sub>1c</sub>-Zielwert nahe 6,5 % soll nur dann angestrebt werden, wenn:
  - Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden;
  - der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht;
  - hypoglykämisierende Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika vermieden werden;
  - eine kürzere Diabetesdauer und keine klinisch relevanten Komorbiditäten vorliegen;
- 6) Zum therapeutischen Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen siehe Langfassung in den entsprechenden Kapiteln zur Pharmakotherapie;
- 7) Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität;

# Quellen

- 8) Bei der Gruppe der Sulfonylharnstoffe ist davon auszugehen, dass nicht alle Wirksubstanzen gleichermaßen nützen (siehe Langfassung). Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht;
- 9) Zur Dreifachkombination mit oralen Antidiabetika liegen keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sichtungsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein. Insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten;
- 10) Balkau B *et al. Diabetes Care* 1998; 21: 360–7;
- 11) DECODE Study Group. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405;
- 12) DeFronzo RA *et a. Am J Cardiol* 2011; 108: 3B–24B;
- 13) Kendall DM & Bergenstal RM. The natural history of type 2 diabetes over time. © 2003 International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota, USA;
- 14) Forst T *et al. Diabetes Obesity Metab* 2010; 12 : 437–41;
- 15) Monnier L *et al. Diabetes Care* 2003; 26: 881–5;
- 16) Monnier L *et al. Diabetes Care* 2007; 30: 263–9;
- 17) Mod. nach: Fachinformation Apidra®, Stand: Mai 2017;
- 18) Mod. nach: Ciofetta M *et al. Diabetes Care* 1999; 22: 795–800;
- 19) Anderson JH *et al. Arch Intern Med* 1997; 157: 1249–55;
- 20) Rave K *et al. Diabetes Care* 2006; 29: 1812–7;

# Quellen

- 21) Fachinformation Apidra<sup>®</sup>, Stand: Mai 2017;
- 22) Rayman G *et al.* *Diab Res Clin Prac* 2007; 76: 304–12 (nächtliche Hypoglykämien ab Monat 4 waren seltener unter Insulinglulisin als unter RHI (9,1 % versus 14,5 %;  $p=0,029$ ));
- 23) Rosenfalck AM *et al.* *Acta Diabetol* 2000; 37: 41–6;
- 24) Nach Empfehlung von Dr. med. Thorsten Siegmund, Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselzentrum am ISAR Klinikum, München, und Dr. med. Stephan Kress, Vinzentius-Krankenhaus, Landau.
- 25) Fixe Dosierung (BE-unabhängig); Berechnungsgrundlage der Einstiegsdosis: Verteilung der Tagesdosis auf Mahlzeiten im Verhältnis 2:1:1;
- 26) Schnell O *et al.* *Diabetes Technol Ther* 2011;13: 959–65;
- 27) VDBD Leitfaden zur Blutzucker-Selbstkontrolle, 1. Auflage Mai 2014;
- 28) Yang YS *et al.* *Diabetes* 2014; 63 (Suppl. 1): A4, 14–OR;
- 29) Karter AJ *et al.* *Diabetes Care* 2006; 29:1757–63;
- 30) ISO 15197:2015-12: Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung bei Diabetes mellitus; Beuth Verlag, Berlin; Dezember 2015.
- 31) Testsysteme für die In-vitro-Diagnostik – Anforderungen an Blutzuckermesssysteme zur Eigenanwendung bei Diabetes mellitus (ISO 15197:2013); Deutsche Fassung EN ISO 15197:2013;
- 32) Bedienungsanleitung MyStar Extra<sup>®</sup>, Stand: 2017.