

INSULINTHERAPIE BEI TYP-2-DIABETES – FÜR WEN UND WANN?

Dr. med. Stefan Gölz

Facharzt für Innere Medizin - Diabetologie; Diabetologe DDG
amedes MVZ für Esslingen GmbH, Esslingen

1 EINLEITUNG

Die Prävalenz von Diabetes nimmt weltweit seit Jahren immer weiter zu. Nach Angaben der *International Diabetes Federation* waren 2021 537 Millionen Erwachsene von Diabetes betroffen [IDF 2021]. In Deutschland betrug die Anzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) 2021 rund 8,5 Millionen, Tendenz steigend. Die Dunkelziffer wird auf weitere ca. 2 Millionen geschätzt. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen genetische Einflüsse, Adipositas und Bewegungsmangel [DDG 2021, IDF 2021]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, besonders betroffen ist die Altersgruppe zwischen 75 und 79 Jahren [DDG 2021].

Aktuelle Studienergebnisse machen deutlich, dass Diabetes-Patienten keine homogene Gruppe darstellen und unterschiedlich stark von den verfügbaren Therapieoptionen profitieren [Ahlqvist et al. 2018, Wagner und Fritsche 2020]. Ein neues Konzept zur Klassifizierung von Diabetes-Subtypen, bei dem die individuelle Pathologie der Patienten stärker berücksichtigt wird als bisher, wurde 2018 von Ahlqvist et al. vorgestellt [Ahlqvist et al. 2018]. Die Arbeitsgruppe identifizierte fünf Diabetes-Subtypen mit typischen pathologischen Merkmalen und charakteristischen Risikoprofilen (näher vorgestellt in Abschnitt 2.2). Das Modell konnte inzwi-

schen durch weitere Studien bestätigt werden [Pigeyre et al. 2022] und könnte zukünftig als Grundlage für eine differenziertere Behandlung von Diabetes-Patienten dienen. Ein entscheidender Faktor ist dabei die verbliebene β -Zellfunktion bei den Patienten und die damit verbundene Fähigkeit zur Insulinsekretion. Während Diabetes-Subtypen mit intrinsischem Insulinmangel bereits früh im Krankheitsverlauf eine Insulinbehandlung benötigen, sind für Patienten mit starker Insulinsekretion zu Beginn der Erkrankung andere Therapiemaßnahmen besser geeignet. Durch die stärkere Berücksichtigung der individuellen Pathologie lässt sich das Risiko für Komplikationen wie Retinopathien, Neuropathien, Nephropathien oder kardiovaskuläre Komplikationen wirksam senken.

Die vorliegende Fortbildung gibt einen Überblick über die neue Art der Klassifizierung und stellt einen darauf basierenden neuen Therapiealgorithmus vor, der im Vergleich zur klassischen T2D-Therapie eine gezieltere Behandlung ermöglicht. Die Frage „Insulin – ja oder nein?“ lässt sich durch Anwendung der neuen Methode zukünftig im Praxisalltag etwas leichter beantworten und sollte es Behandlern erleichtern, die Therapie passend auf den Patienten zuzuschneiden.

2 PATHOPHYSIOLOGIE

2.1 ZENTRALE PROZESSE DER T2D-PATHOGENESE

Bei der Entwicklung eines T2D können unterschiedliche Faktoren eine Rolle spielen. Bestimmte genetisch bedingte Voraussetzungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken. Dabei spielen u. a. Gene eine Rolle, die für die Insulin- oder β -Zellfunktion, die Pankreas-Entwicklung, die Insulinspeicherung oder die Insulinsekretion notwendig sind [Grant et al. 2009]. Zu den größten Risikofaktoren gehören jedoch starkes Übergewicht und fehlende Bewegung. Darüber hinaus steigt das Risiko an T2D zu erkranken mit zunehmendem Alter, da die β -Zellfunktion und die Insulinsekretion im Laufe des Lebens abnehmen [Chang und Halter 2003].

An der Entstehung und Progression von T2D sind pathologische Prozesse in mehreren Organen beteiligt. Die zwei zentralen Mechanismen sind (1) eine zunehmende Insulinresistenz der Muskel-, Leber- und Fettzellen und (2) die abnehmende Funktion der β -Zellen im Pankreasgewebe, die mit einer Insulininsuffizienz einhergeht. Weitere pathologische Veränderungen manifestieren sich im Magen-Darm-Trakt, im Gehirn und in den Nieren [Cornell 2015].

Bei den meisten T2D-Patienten steht am Beginn der Erkrankung die Entwicklung einer Insulinresistenz. Der erhöhte Insulinbedarf kann anfangs meist über einen relativ langen Zeitraum durch eine vermehrte Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas kompensiert werden. Ein T2D manifestiert sich erst, wenn der Insulinbedarf die Insulinsekretionskapazität der β -Zellen übersteigt. Dabei kommt es zu einer Glukoseintoleranz und schließlich zu einem langfristigen Anstieg des Nüchternblutzuckers [Tabák et al. 2009, Wysham und Shubrook 2020].

Im Krankheitsverlauf tritt bei nahezu jedem Patienten früher oder später ein (Funktions-)Verlust der β -Zellen auf. Der Mechanismus hinter diesem Vorgang ist noch nicht vollständig verstanden. Vermutlich spielen mehrere Prozesse eine Rolle. So kommt es offenbar zu einer Beeinträchtigung der β -Zellfunktion durch oxidativen Stress infolge des veränderten Glukosemetabolismus. Hierbei

führen inflammatorische Prozesse und metabolischer Stress aufgrund von Insulinresistenz, Hyperglykämie und/oder Hyperlipidämie zu einer Überlastung der β -Zellen und schließlich zum Versagen der Zellfunktion [Back und Kaufman 2012, Evans-Molina et al. 2013, Halban et al. 2014]. Zu Beginn der Erkrankung scheinen diese Prozesse noch reversibel zu sein und können durch Ernährungsmaßnahmen wie eine kalorienrestriktive Diät beeinflusst werden [Lim et al. 2011, Steven et al. 2016]. Neben zellulärem Stress kann ein Verlust der β -Zellfunktion auch durch eine Dedifferenzierung oder Transdifferenzierung in andere Zelltypen entstehen, die unter dem Einfluss metabolischer Entgleisungen auftreten [Talchai et al. 2012]. Auch dieser Prozess ist zunächst reversibel. So zeigen Studien, dass sich die Zellen unter normalisierten Blutglukosekonzentrationen zu funktionellen β -Zellen redifferenzieren [Brereton et al. 2014, Laybutt et al. 2007, Wang et al. 2014]. Ab einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von etwa zehn Jahren scheint jedoch ein *Point of no Return* erreicht zu sein: Zelluläre Veränderungen sind dann nicht mehr umkehrbar [White et al. 2016]. Infolge der Überlastung kommt es zur Apoptose und Reduktion der β -Zellanzahl, wobei auch genetische und Umwelteinflüsse die Zellanzahl zusätzlich negativ beeinflussen können [Wysham und Shubrook 2020]. So kann die β -Zellmasse bei T2D-Patienten um bis zu 60 % reduziert sein [Butler et al. 2003, Clark et al. 1988, Rahier et al. 2008].

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose besteht ein erheblicher Verlust der β -Zellfunktion um etwa 40 – 50 % (Abbildung 1) und diese nimmt in den folgenden Jahren weiterhin jährlich um etwa 4 – 5 % ab [Bretzel et al. 2009, Holman 1998, UKPDS 1995]. Mit dem Verlust der β -Zellfunktion sinkt die Kapazität zur Insulinsekretion und damit die Fähigkeit zur intrinsischen Blutzuckerkontrolle. Die Sekretionsfähigkeit hat direkte Auswirkungen auf die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie. Denn mit der Abnahme der β -Zellfunktion verringert sich auch die Wirksamkeit von Antidiabetika, die auf das Inkretin-System wirken, um eine Stimulation der Insulinsekretion zu erreichen, wie z. B. *Glucagon-like-Peptide-1*-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) [Wysham und Shubrook 2020]. Für eine ausreichende Blutzuckerkontrolle wird dann eine Insulintherapie notwendig.

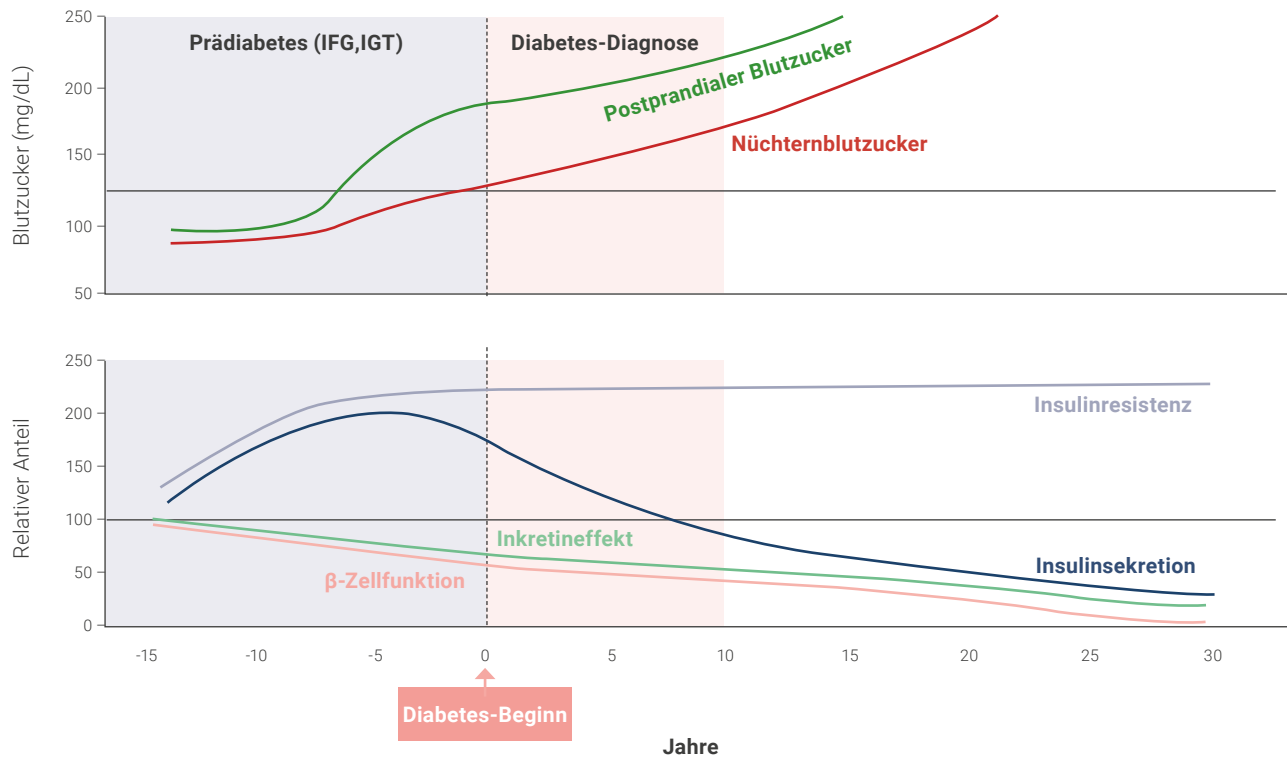


Abbildung 1: Verlauf der T2D-Pathogenese: Entwicklung von Blutglukose, β -Zellfunktion, Insulinresistenz und Insulinlevel; modifiziert nach [Mazze et al. 2007, Wysham und Shubrook 2020].

2.2 NEUE KLASSIFIKATION VON DIABETES-SUBTYPEN

Innerhalb des Diabetes-Patientenkollektivs unterscheidet sich das Risikoprofil und der Krankheitsverlauf zum Teil erheblich. So ist die Fähigkeit zur Kompensation einer Insulinresistenz individuell unterschiedlich und der Verlust der β -Zellen schreitet nicht bei jedem gleich schnell voran.

Ahlqvist *et al.* schlugen 2018 eine neue Klassifizierung von Diabetes-Patienten vor, in die mehrere Krankheitsparameter und Patientencharakteristika einfließen, wodurch eine stärkere Differenzierung des Patientenkollektivs ermöglicht wird [Ahlqvist *et al.* 2018]. Für die Klassifizierung wurden die Parameter HbA_{1c} (Langzeitblutzucker), Insulinsekretion (abgeschätzt nach dem *Homeostasis-Model-Assessment*-[HOMA]-2-B-Index aus Nüchtern-C-Peptid und Glukose), Insulinsensitivität (abgeschätzt nach dem HOMA2-S-Index aus Nüchtern-C-Peptid und Glukose), Alter, Body-Mass-Index

und der Glutamatdecarboxylase-(GAD-)Antikörperstatus berücksichtigt [Ahlqvist *et al.* 2018]. Anhand dieser Parameter lassen sich fünf Diabetes-Subtypen („Cluster“) mit jeweils charakteristischen Eigenschaften unterscheiden: SAID (*Severe Auto-Immune Diabetes*), SIDD (*Severe Insulin-Deficient Diabetes*), SIRD (*Severe Insulin-Resistant Diabetes*), MOD (*Mild Obesity-related Diabetes*) und MARD (*Mild Age-Related Diabetes*) (Tabelle 1). Der SAID-Typ entspricht im Wesentlichen dem Typ-1-Diabetes bzw. dem *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* (LADA), wobei dieser Begriff wissenschaftlich nicht definiert ist. Er betrifft ca. 6 – 15 % der Patienten und tritt meist bei jüngeren, schlanken Erwachsenen auf. Typisch ist eine Zerstörung der β -Zellen im Pankreas und ein daraus resultierender absoluter Insulinmangel sowie die Nachweisbarkeit von Autoimmunantikörpern. Auch Patienten vom Typ SIDD sind in der Regel schlank und weisen einen ausgeprägten Insulinmangel auf, jedoch ohne dass eine Autoimmunpathologie vorliegt. Etwa 8 – 20 % der Patienten lassen sich diesem Subtyp zuordnen. Patienten vom Typ SIRD (11 – 17 %)

sind in der Regel übergewichtig und zeigen eine deutliche Insulinresistenz. Ebenfalls (stark) übergewichtig sind MOD-Patienten, die einen Anteil von 18 – 23 % ausmachen. Trotz des hohen Übergewichts besteht bei ihnen jedoch nur eine mäßige Insulinresistenz mit metabolisch eher mildem Verlauf. Die größte Gruppe (34 – 47 %) bilden die Patienten mit altersbedingtem Diabetes (MARD), auch sie zeigen einen metabolisch eher milden Verlauf bei moderatem Gewicht [Ahlqvist et al. 2018].

Die beschriebenen Subtypen unterscheiden sich zum Teil stark hinsichtlich der im Vordergrund stehenden Komplikationen, die infolge der Diabeteserkrankung auftreten. Entsprechend sollte die Behandlung auf die bestehenden Risiken abgestimmt werden. Bei den Insulinmangel-Subtypen SAID und SIDD treten häufig mikrovaskuläre Komplikationen wie Retinopathien und Neuropathien auf, während der SIRD-Typ bereits sehr früh im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie entwickelt, mit schneller Progression zu einer terminalen Niereninsuffizienz [Wagner und

Fritsche 2020]. Bei den Subtypen SIDD und SAID ist folglich die rechtzeitige Einleitung einer Insulintherapie empfehlenswert bzw. sogar unbedingt erforderlich. Ergebnisse aus der ORIGIN-Studie weisen darauf hin, dass eine Insulintherapie bei den beiden genannten Gruppen eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung besitzt als eine Standardbehandlung, bei der zunächst orale Antidiabetika und GLP-1-RA eingesetzt werden [Pigeire et al. 2022]. Im Gegensatz zum SAID- und SIDD-Typ steht beim SIRD-Typ eine Insulinresistenz im Vordergrund. Er spricht nur unzureichend auf eine Insulintherapie an und sollte daher vorzugsweise mit oralen Antidiabetika und GLP-1-RA behandelt werden. Insbesondere ist bei diesen Patienten aufgrund des hohen Risikos für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz schon früh im Krankheitsverlauf auf eine Nierenprotektion zu achten. Diese Unterschiede sind wichtig, um eine optimale glykämische Kontrolle zu erreichen, die zentraler Bestandteil der Diabetestherapie ist. Ein unzureichend kontrollierter Blutzucker kann das Risiko dieser Patienten für die genannten Komplikationen und Folgeerkrankungen erheblich erhöhen.

Tabelle 1: Eigenschaften und Risikoprofil von Diabetes-Subtypen: Prävalenz, Besonderheiten und häufige Komplikationen nach Diabetes-Subtyp; modifiziert nach [Wagner und Fritsche 2020]. MARD: *Mild Age-Related Diabetes*; MOD: *Mild Obesity-Related Diabetes*; SAID: *Severe Auto-Immune Diabetes*; SIDD: *Severe Insulin-Deficient Diabetes*; SIRD: *Severe Insulin-Resistant Diabetes*.

Typ	Prävalenz	Besonderheiten	Komplikationen
1/SAID	6 – 15 %	entspricht T1 D im Erwachsenenalter, schnelle Progression und Insulinbedürftigkeit	Retinopathie
2/SIDD	8 – 20 %	ausgeprägter Insulinmangel ohne Autoimmunpathologie; wird lange falsch therapiert, da nicht richtig erkannt	hohes Retinopathie- und Neuropathierisiko
3/SIRD	11 – 17 %	deutliche Insulinresistenz, hohe Fettleberprävalenz	sehr hohe Rate an diabetischer Nephropathie mit schneller Progression in terminale Niereninsuffizienz
4/MOD	18 – 23 %	hoher BMI mit mäßiger Insulinresistenz, metabolisch milder Verlauf	keine klaren Unterschiede, evtl. Makroangiopathie
5/MARD	34 – 47 %	altersbedingter Diabetes, metabolisch milder Verlauf	keine klaren Unterschiede, evtl. Makroangiopathie

2.3 BEDEUTUNG DER GLYKÄMISCHEN KONTROLLE

Die am häufigsten verwendete Methode zur Überwachung des Blutzuckers ist die Messung des HbA_{1c}-Werts, der Auskunft über die durchschnittliche Blutzuckerkonzentration der vergangenen 2 – 3 Monate gibt. Lange Zeit galt international und national ein HbA_{1c}-Wert von maximal 7 % (50 mmol/mol) als Zielwert. In der 2021

erschienenen Fassung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zu T2D wird ein deutlich breiterer Zielkorridor für den HbA_{1c}-Wert von 6,5 – 8,5 % in Abhängigkeit von der individuellen Patientensituation angegeben. Dies kann den Eindruck erwecken, dass die glykämische Kontrolle bei der T2D-Therapie an Stellenwert verloren hat. Präzisere Angaben hierzu machen die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetischen Gesellschaft (DDG). Ihnen zufolge sollte für die meisten Patienten

weiterhin ein HbA_{1c}-Zielbereich von 6,5 bis maximal 7,5 % (48 – 58 mmol/mol Hb) angestrebt werden. Lediglich bei älteren Menschen mit multiplen Komorbiditäten und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung können HbA_{1c}-Werte bis 8,0 % (< 64 mmol/mol) bzw. seltener auch bis 8,5 % (< 69 mmol/mol) in Einzelfällen tolerabel sein, wenn andere Therapieziele im Vordergrund stehen. Falls das Hypoglykämie-Risiko unter der aktuellen Medikation gering ist, können laut DDG mit dem Patienten auch niedrigere HbA_{1c}-Zielwerte unter 6,5 % vereinbart werden [Landgraf et al. 2021].

Die Risiken, die durch eine langfristige Erhöhung des Blutzuckerspiegels entstehen, sollten nicht unterschätzt werden. Studien zeigen, dass bei T2D-Patienten eine starke Assoziation zwischen erhöhten HbA_{1c}-Werten und dem Mortalitätsrisiko besteht. Während das Risiko bei Werten um 48 mmol/mol (6,5 %) am geringsten ist, steigt es bereits bei geringer Überschreitung dieses Wertes steil an: Bei HbA_{1c}-Werten um 75 mmol/mol (9,0 %) ist das Risiko bereits um etwa das 1,5-Fache erhöht [Rawshani et al. 2018]. Ein HbA_{1c}-Wert außerhalb des empfohlenen Zielbereichs ist darüber hinaus bei T2D-Patienten der bedeutendste Prädiktor für einen Schlaganfall [Rawshani et al. 2018]. Die Langzeitergebnisse der *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) deuten darauf hin, dass sich durch eine rechtzeitige Senkung des HbA_{1c} (möglichst direkt nach der Diagnose) das Mortalitätsrisiko und das Risiko für einen Myokardinfarkt langfristig reduzieren lässt. So war das Risiko für die Gesamtmortalität bei Senkung

des HbA_{1c}-Wertes um 1 % direkt nach der Diagnose vs. zehn Jahre nach der Diagnose um das 7-Fache reduziert. Das Risiko für einen Myokardinfarkt sank bei früher glykämischer Kontrolle um das 3-Fache [Lind et al. 2021]. Auch das Risiko für schwere kardiale Ereignisse (MACE: kardialer Tod, Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom) zeigte in kardiovaskulären Endpunktstudien eine negative Korrelation mit dem HbA_{1c}-Wert [Ambrosi et al. 2020]. Eine häufige Komplikation bei T2D ist außerdem die diabetische Retinopathie. Auch hier kann das Risiko durch eine gute glykämische Kontrolle reduziert werden. So lässt sich durch Senkung des Blutzuckers das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie verlangsamen und einem Verlust der Sehkraft entgegenwirken [Chew et al. 2010].

Eine wirksame glykämische Kontrolle sollte demnach unbedingt angestrebt werden, um Folgekomplikationen zu minimieren. Wie die NHANES-Studie zeigte, betrug der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 % erreichten, zwischen 2007 und 2010 jedoch gerade einmal 52,2 % und sank zwischen 2011 und 2014 auf 50,9 %. Gleichzeitig stieg der Anteil mit HbA_{1c}-Werten > 9 % im gleichen Zeitfenster von 12,6 auf 15 % [Carls et al. 2017]. Obwohl immer mehr und bessere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, weisen also immer noch sehr viele Patienten einen unzureichend kontrollierten Diabetes auf. Trotz guter Fortschritte bei den Behandlungsmöglichkeiten in den vergangenen Jahren besteht somit weiterhin Verbesserungsbedarf bei der Patientenversorgung.

3 KLASSISCHER THERAPIEALGORITHMUS BEI T2D

3.1 EINSTIEG IN DIE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

In der 2021 erschienenen Neufassung der NVL zu T2D wurden die Therapieempfehlungen zur medikamentösen Therapie des Glukosestoffwechsels komplett überarbeitet [NVL 2021]. Die NVL empfiehlt nach Ausschöpfung der nicht medikamentösen Basistherapie eine medikamentöse Behandlung mit

oralen Antidiabetika oder subkutanen GLP-1-RA, die somit an Stellenwert gewonnen haben. Wichtig ist laut NVL außerdem eine stärkere Partizipation des Patienten bei der Therapieentscheidung. Unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse sollte der behandelnde Arzt gemeinsam mit dem Patienten feste Therapieziele (u. a. für den HbA_{1c}-Wert) vereinbaren [NVL 2021]. Wie oben bereits angemerkt, sollten Werte > 7,5 % nur in Ausnahmefällen toleriert

werden. Für die meisten Patienten ist weiterhin ein HbA_{1c} -Zielbereich von 6,5 – 7,5 % (48 – 58 mmol/mol) empfehlenswert [Landgraf et al. 2021].

Ein entscheidendes Kriterium für den Einstieg in die medikamentöse Therapie ist laut NVL das diabetesassoziierte kardiovaskuläre und renale Risiko des Patienten [NVL 2021]. Besteht kein besonderes Risiko hinsichtlich dieser beiden Faktoren, wird ein Therapieeinstieg mit Metformin (wie auch zuvor üblich) empfohlen, sofern keine Kontraindikation aufgrund einer Niereninsuffizienz besteht. Bei einem hohen Risiko für entsprechende Komplikationen sollte eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem *Sodium-Glucose-Linked-Transporter-2*-Inhibitor (SGLT2i) oder GLP-1-RA initiiert werden. Darüber, welche der beiden Wirkstoffgruppen zu bevorzugen ist, entscheidet das festgelegte Therapieziel. Im Therapiealgorithmus der NVL ist eine Überprüfung der Therapieziele alle 3 – 6 Monate vorgesehen. Wenn die vereinbarten Ziele im angestrebten Zeitrahmen verfehlt wurden, sollte eine Anpassung der Therapie vorgenommen werden, entweder durch Hinzunahme eines weiteren Antidiabetikums oder in Form eines Medikamentenwechsels.

3.2 THERAPIEINTENSIVIERUNG MIT INSULIN

Zu Beginn der Diabeteserkrankung können mit SGLT2i und GLP-1-RA oft gute Erfolge erzielt werden. Jedoch lässt sich der Blutzuckerspiegel, gemessen am HbA_{1c} -Wert, mit oralen Antidiabetika und GLP-1-RA bei den meisten Patienten nicht langfristig ausreichend kontrollieren. Hintergrund ist der fortschreitende Verlust der β -Zellfunktion, aufgrund derer nicht mehr genug Insulin produziert werden kann. Eine Insulinersatztherapie wird daher früher oder später auf dem Boden der Pathophysiologie (siehe Abschnitt 2.1) bei vielen T2D-Patienten notwendig.

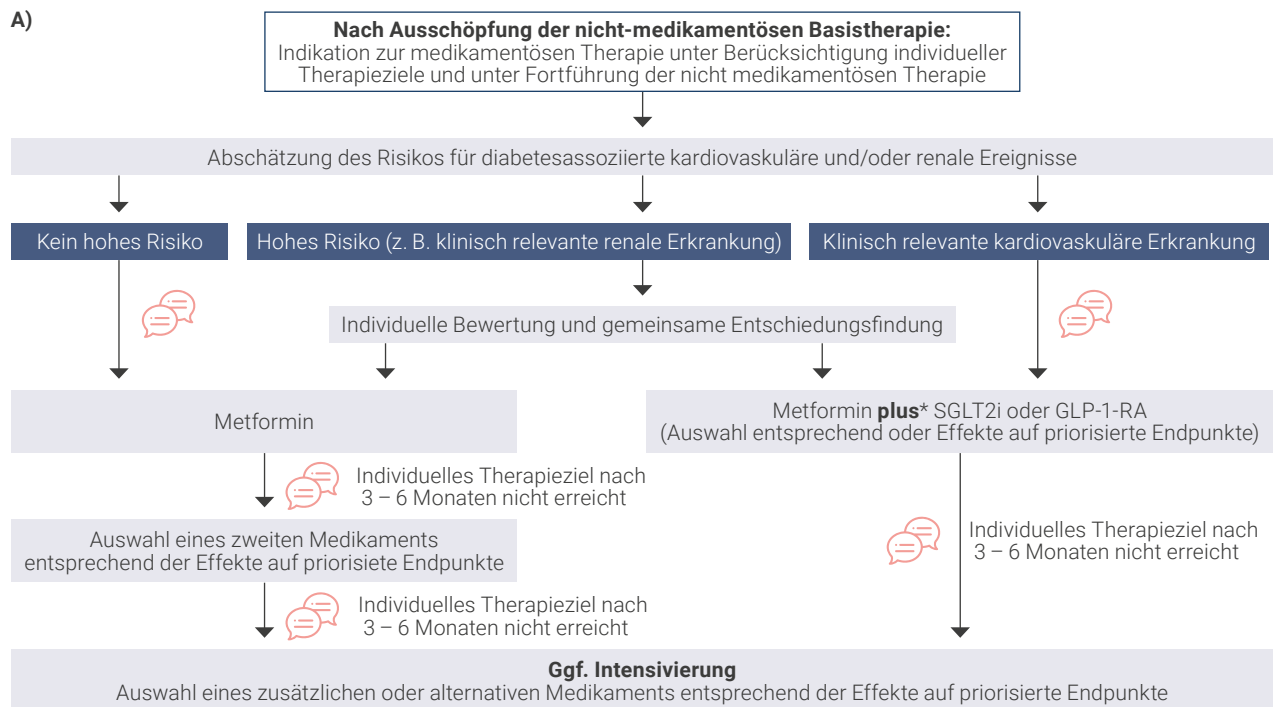
So empfiehlt die NVL die Einleitung einer Insulintherapie, wenn die Wirksamkeit oraler oder subkutan verabreichter Antidiabetika für die glykämische Kontrolle nicht mehr ausreicht (Abbildung 2) [NVL 2021]. Eine Insulin-

therapie sollte laut NVL darüber hinaus auch erwogen werden, wenn metabolische Entgleisungen vorliegen, der Patient diabetogene Medikamente (z. B. Glukokortikoide) einnimmt oder eine stark eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt (Kontraindikation für Metformin).

Darüber hinaus eignet sich der Einsatz einer Insulintherapie, wenn schon früh im Krankheitsverlauf sehr hohe HbA_{1c} -Werte vorliegen. Je höher der HbA_{1c} -Wert ist, desto eher sollte Insulin angewendet werden, um eine gute glykämische Kontrolle zu erreichen.

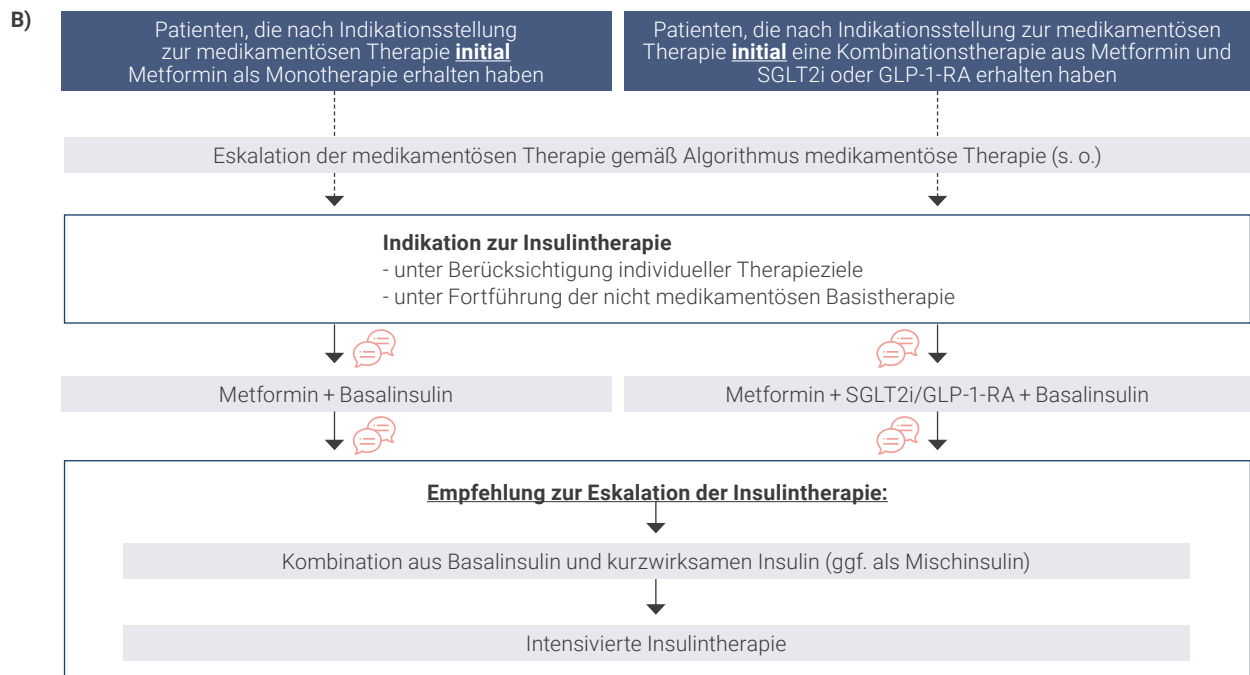
Bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit HbA_{1c} -Werten deutlich außerhalb des Zielbereichs (z. B. > 1,5 %) bei Diagnosestellung wird eine initiale Kombinationstherapie, ggf. unter Verwendung von Mehrfachkombinationen einschließlich Insulin empfohlen [Landgraf et al. 2021]. Wird durch die Insulintherapie der HbA_{1c} -Wert ausreichend gesenkt, sollte in regelmäßigen Abständen eine Anpassung der Therapie geprüft werden. Die Insulintherapie muss nicht zwingend fortgeführt werden, es sollten auch mögliche Deeskalationsstrategien erwogen werden [Landgraf et al. 2021].

Der SIDD-Subtyp nach der Klassifikation von Ahlqvist *et al.* wird in der NVL als Kandidat für eine frühe Insulintherapie genannt, der Zeitpunkt ist nicht näher spezifiziert. Diese Patienten benötigen jedoch wesentlich früher eine Insulintherapie als im NVL-Therapieschema vorgesehen. Wird bei diesen Patienten die Insulintherapie nicht rechtzeitig eingeleitet, kann dies zu Folgekomplikationen wie Retinopathien oder Neuropathien führen. In Studienanalysen der neuen Diabetes-Subtypen zeigte sich, dass insbesondere der SIDD-Subtyp häufig falsch therapiert wird. Nach dem klassischen Schema erhält er wie die anderen T2D-Patienten zunächst nur Metformin und andere orale Antidiabetika, mit denen der Blutzucker bei diesem Subtyp nur unzureichend bzw. über einen kurzen Zeitraum kontrolliert wird. Mit einer Insulintherapie wird bei diesen Patienten zu oft zu lange gewartet [Wagner und Fritsche 2020]. Die hohe Inzidenz von diabetischen Retinopathien bei den SIDD-Patienten ist vermutlich durch Hyperglykämien bedingt, die in dieser Gruppe häufiger auftreten [Ahlqvist et al. 2018, Wagner und Fritsche 2020].



*Bei einem HbA_{1c} von $\leq 7\%$ liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patienten mit schwerer Stoffwechseldekomensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.



Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe sind zu beachten (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion).

= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

Abbildung 2: A) Therapiealgorithmus für den Einstieg in die medikamentöse Therapie und **B)** Therapiealgorithmus für den Einstieg in die Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes; modifiziert nach [NVL 2021]. SGLT2i: *Sodium-Glucose-Linked-Transporter-2-Inhibitor*; GLP1-RA: *Glucagon-like-Peptide-1-Receptor-Agonist* 7 -

4 NEUER THERAPIEALGORITHMUS AUF BASIS DER INSULINSEKRETION

4.1 DIABETES-SUBTYPEN-BESTIMMUNG IN DER PRAXIS

Bei der Anwendung des klassischen Therapiealgorithmus der NVL besteht die Gefahr der Unterbehandlung für Patienten, die bereits zu Krankheitsbeginn einen starken Insulinmangelzustand aufweisen. Um diese Patientengruppe gezielt behandeln zu können, muss sie im Praxisalltag identifiziert werden. Eine aufwendige Charakterisierung der Patienten, wie sie im Studienkontext durchgeführt wird, ist dabei nicht praktikabel. Jedoch steht mit einer von Fritsche *et al.* entwickelten Methode inzwischen eine einfache Möglichkeit zur Verfügung, um eine Subtypenbestimmung auch in der Praxis schnell vorzunehmen [Fritsche *et al.* 2022]. Die Methode basiert auf dem wesentlichen Unterscheidungskriterium der Subtypen, der endogenen Insulinsekretion, die in den Studien anhand des HOMA2-B-Index abgeschätzt wurde. Fritsche *et al.* konnten zeigen, dass das Verhältnis von Nüchtern-C-Peptid/Nüchtern glukose (CGR) eine gute Korrelation mit dem HOMA2-B-Index aufweist [Fritsche *et al.* 2022]. Dabei zeigen CGR-Werte < 2 einen Insulinmangelzustand bei Patienten an, bei Werten > 5 hingegen besteht kein relativer Insulinmangel. Zum Vergleich: Das mediane Nüchtern-CGR in der Population von gesunden Individuen mittleren Alters liegt bei 5,3 [Fritsche *et al.* 2022]. CGR-Werte < 2 finden sich bei den beiden Insulinmangel-Subtypen SAID und SIDD, Werte > 5 hingegen beim SIRD-Typ. Die Subtypen MOD und MARD lassen sich im mittleren Bereich bei einem CGR von 2–5 einordnen.

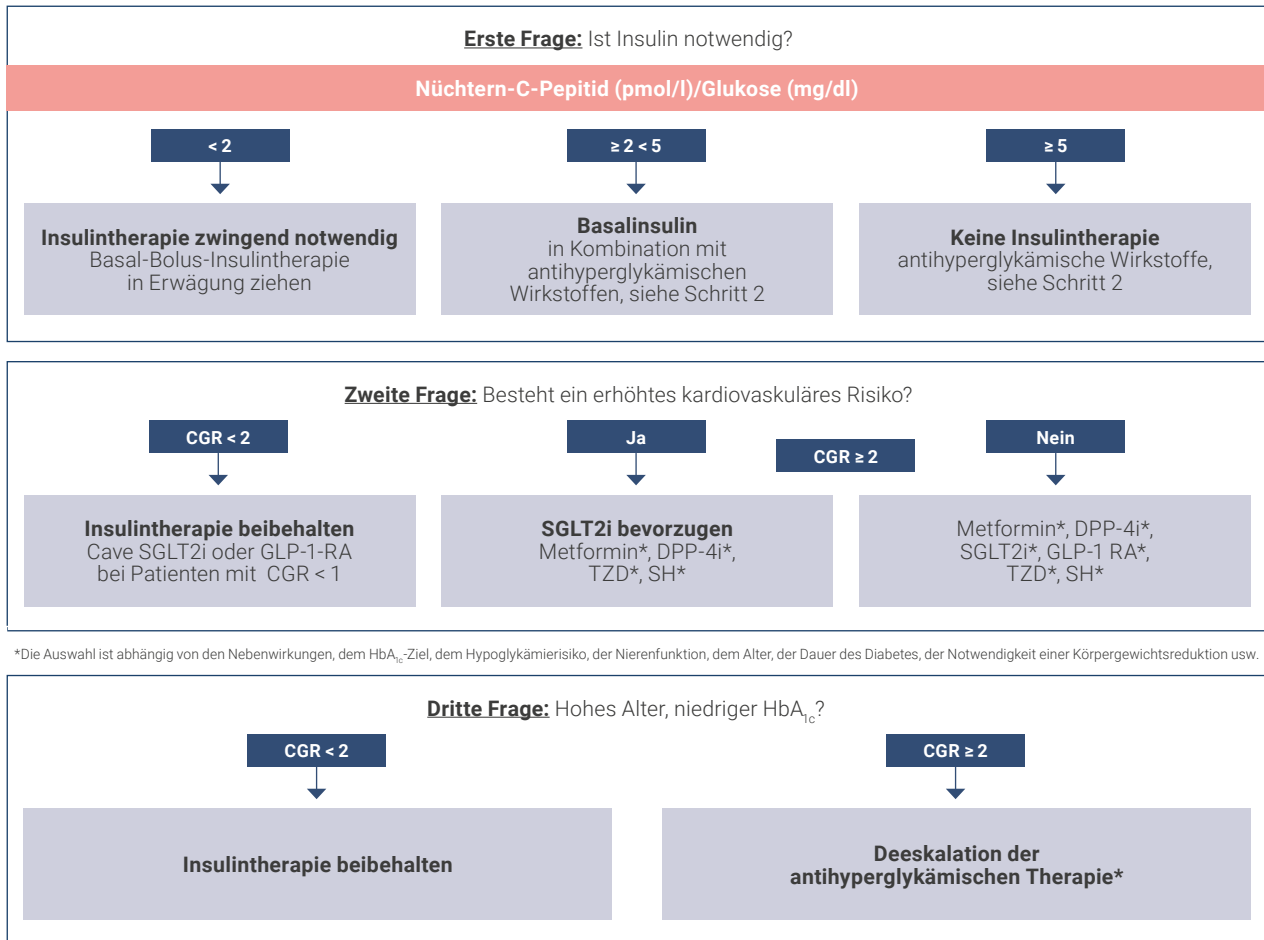
4.2 THERAPIEALGORITHMUS AUF BASIS DES CGR

Fritsche *et al.* schlagen auf Basis des CGR einen Therapiealgorithmus vor, der Hilfestellung gibt, wann eine Insulintherapie notwendig bzw. möglich ist und

wann sie eher vermieden werden sollte (Abbildung 3). Eine intensivierete Insulintherapie ist demnach bei CGR-Werten < 2 zwingend erforderlich (also bei SIDD und SAID). Je niedriger der CGR-Wert ist, desto eher kann eine Basal-Bolus-Insulintherapie (Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamem Insulin) angezeigt sein (siehe Abschnitt 5). Bei Werten ≥ 2 und < 5 ist die Kombination eines Basalinsulins mit einem oralen Antidiabetikum oder GLP-1-RA empfehlenswert (MOD- und MARD-Subtypen). Nicht empfohlen wird eine Insulintherapie bei Patienten, die einen CGR-Wert ≥ 5 aufweisen (SIRD-Patienten). In einem zweiten Schritt sollte das kardiovaskuläre Risiko der Patienten berücksichtigt werden. Liegt ein entsprechendes Risiko vor, bieten sich primär SGLT2i und GLP-1-RA an, für die ein Schutz vor kardiovaskulären Komplikationen gut belegt ist. Dies ist unabhängig vom vorliegenden HbA_{1c}-Wert. Zuletzt spielt auch das Alter der Patienten eine Rolle. Bei vergleichsweise milder Ausprägung der Erkrankung kann insbesondere bei älteren Betroffenen (MARD) auch eine Deeskalation der Therapie erwogen werden, solange der CGR-Wert ≥ 2 liegt [Fritsche *et al.* 2022].

Mithilfe der CGR-Abschätzung lässt sich die Therapie somit präziser auf die individuelle Stoffwechselsituation der Patienten zuschneiden, als dies bei dem Therapiealgorithmus der NVL der Fall ist. Eine Einschränkung zur Anwendung dieser Methode besteht bei Patienten, die eine glomeruläre Filtrationsrate unter 50 ml/min/1,73 m² aufweisen, da das C-Peptid über die Nieren ausgeschieden wird und der Wert bei eingeschränkter Nierenfunktion die Aussagekraft verliert. Darüber hinaus sollte der CGR-Wert nicht in einem Zustand akuter metabolischer Dekompensation berechnet werden, wie z. B. einem Plasma-Nüchtern glukose-Wert über ~250 mg [Fritsche *et al.* 2022].

Drei praktische Schritte für das Hyperglykämie-Management bei Diabetes



*Die Auswahl ist abhängig von den Nebenwirkungen, dem HbA_{1c}-Ziel, dem Hypoglykämierisiko, der Nierenfunktion, dem Alter, der Dauer des Diabetes, der Notwendigkeit einer Körpergewichtsreduktion usw.

Abbildung 3: Therapiealgorithmus auf Basis des Nuchtern-C-Peptid/Glukose-Verhältnisses (CGR). Das CGR gibt Auskunft über die Insulinsekretion des Patienten und kann in der Praxis als Therapiesteuerungsinstrument eingesetzt werden; modifiziert nach [Wagner und Fritsche 2020]. DPP4i: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; SGLT2i: *Sodium-Glucose-Linked-Transporter-2*-Inhibitor; GLP1-RA: *Glucagon-like-Peptide-1-Receptor*-Agonist, TZD: Thiazolidinedione, SH: Sulfonylharnstoff.

Insulintherapie – ab wann und für wen?

- Für Patienten, die bei Diagnosestellung hohe HbA_{1c}-Werte deutlich außerhalb des Zielbereichs aufweisen, wird eine Insulintherapie zusätzlich zur Pharmakotherapie empfohlen, um schnell eine gute glykämische Kontrolle zu erreichen. Bei ausreichender Senkung des HbA_{1c}-Wertes kann später eine Deeskalation erwogen werden.
- Bei Patienten vom SAID- oder SIDD-Subtyp liegt bereits zu Beginn der Erkrankung ein ausgeprägter Insulinmangel vor. Bei diesen Patienten sollte sofort bzw. schon sehr früh im Therapieverlauf eine Insulintherapie eingeleitet werden (abhängig vom Ausmaß des Insulinmangels und der glykämischen Kontrolle).
- Mit zunehmendem Funktionsverlust der β-Zellen tritt bei fortschreitendem Diabetes bei fast allen Patienten ein Insulinmangel auf. Eine Insulintherapie ist dann angezeigt, wenn der Blutzucker durch orale Antidiabetika/GLP-1-RA nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann.
- Keine Insulintherapie sollte bei Patienten vom SIRD-Subtyp mit hoher endogener Insulinsekretion (CRP ≥ 5) eingeleitet werden.

5 PRAKTISCHES VORGEHEN BEIM EINSTIEG IN DIE INSULIN-THERAPIE

Der Einstieg in die Insulintherapie erfolgt in der Regel mit einem langwirksamen Basalanaloginsulin (z. B. Insulin glargin). Ggf. kann eine bereits bestehende Behandlung mit einem oder mehreren oralen Antidiabetika im Sinne einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) bzw. mit GLP-1-RA beibehalten werden. Diese Variante eignet sich für den einfachen Einstieg in die Insulintherapie und wird von den Patienten in der Regel gut akzeptiert. Der Vorteil dieses Therapieansatzes liegt in dem einfachen Insulinschema mit nur einer Injektion täglich, die mahlzeitenunabhängig (jedoch jeden Tag zur gleichen

Zeit) durchgeführt werden kann. Das Risiko für eine Hypoglykämie ist bei der Anwendung eines Basalinsulins, insbesondere eines Analogons, gering. Es stehen verschiedene Varianten von Basalinsulinen zur Verfügung (Tabelle 2). Die Insulinanaloga Insulin degludec, detemir und glargin unterscheiden sich in ihrer molekularen Modifikation und sind in unterschiedlichen Formulierungen erhältlich, die das Wirkprofil beeinflussen. Insgesamt zeichnen sich die Insulinanaloga gegenüber dem klassischen NPH-(Neutral-Protamin-Hagedorn-)Insulin durch ein flacheres und gleichmäßigeres Wirkprofil aus.

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten Insulinvarianten; modifiziert nach [NVL 2021].

Insulin*	Anmerkungen
Kurzwirksame Insuline	
Normalinsulin	<ul style="list-style-type: none"> • lange Erfahrungen • Depotwirkung in höherer Dosierung
Insulinanaloga: Insulin aspart Insulin glulisin Insulin lispro	<ul style="list-style-type: none"> • schnelleres Anfluten, höhere Peakwirkung • besseres weil stabileres Pumpeninsulin
Langwirksame Insuline	
NPH	<ul style="list-style-type: none"> • lange Erfahrungen • Schwenken vor Injektion notwendig (Mischfehler möglich) • Variabilität des Wirkungsverlaufs
Insulinanaloga: Insulin degludec Insulin detemir Insulin glargin	<ul style="list-style-type: none"> • flaches und dadurch gleichmäßiges Wirkprofil • flexible Wahl der Tageszeit für die Gabe möglich

*Zu einigen Wirkstoffen sind verschiedene Formulierungen mit unterschiedlichem Wirkprofil verfügbar.

Tabelle 3: Beispiel für Titrationsschemata auf Basis von Insulin glargin 300 (Gla-300) bzw. Insulin degludec 100 (IDeg-100); modifiziert nach [Rosenstock et al. 2018].

Medianer Nüchtern-Blutzucker der letzten 3 Messungen	Dosisanpassungen, E/Tag
	Gla-300/ IDeg-100
≥ 140 mg/dl (≥ 7,8 mmol/l)	+ 6
> 120 und ≤ 140 mg/dl (6,7 – 7,8 mmol/l)	+ 4
> 100 und ≤ 120 mg/dl (5,6 – 6,7 mmol/l)	+ 2
≥ 80 und ≤ 100 mg/dl (4,4 – 5,6 mmol/l)	Keine Veränderung
< 80 mg/dl (4,4 mmol/l) oder eine symptomatische bestätigte Hypoglykämie in der vorangegangenen Woche	-2 oder nach Ermessen des behandelnden Arztes

Die benötigte Insulinmenge muss zu Beginn der Therapie mittels Titration bestimmt werden. Hierzu wird regelmäßig der Nüchtern-Blutzuckerwert bestimmt und die Insulinmenge schrittweise angepasst, um den festgelegten Zielwert zu erreichen. Ein Beispiel für ein entsprechendes Titrationsschema ist in Tabelle 3 gezeigt. Eine vom Patienten selbst vorgenommene Insulintitration kann gegenüber der Titration durch den Arzt Vorteile bieten. So zeigte eine Vergleichsstudie bessere Ergebnisse hinsichtlich der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes bei außerdem geringerer psychischer Belastung, wenn die Patienten die Titration selbst durchführten [Russell-Jones et al. 2019].

Im Therapieverlauf kann eine weitere Intensivierung der Insulintherapie notwendig werden. Hierbei können entweder kurzwirksame und langwirksame Insuline kombiniert (Basal-Bolus-Prinzip) oder ein Mischinsulin eingesetzt werden. Bei der konventionellen Insulintherapie (CT) erhält der Patient ein- bis zweimal täglich eine Kombination aus lang- und kurzwirksamem Insulin. Die CT ist einfach durchführbar, jedoch mit einem vergleichsweise hohen

Risiko für Hypoglykämien behaftet. Sie ermöglicht außerdem wenig Flexibilität bzgl. der Bedürfnisse des Patienten. Eine flexiblere Anpassung an Essens- und Bewegungsgewohnheiten der Patienten erlaubt die supplementäre Insulintherapie (SIT). Sie umfasst 1 – 3 an die konsumierten Glukose-/Kohlenhydratmengen adaptierte Injektionen (Normalinsulin oder kurzwirksame Insulinanaloge) zu den Hauptmahlzeiten. Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) wird zusätzlich zum kurzwirksamen Mahlzeiteninsulin ein langwirksames Basalinsulin injiziert. Diese Form der Insulintherapie erfordert ein häufiges Glukosemonitoring und ist mit dem größten Risiko für Hypoglykämien behaftet.

Bei der Auswahl der Insulintherapie sollte die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden. So eignen sich abhängig vom Alltag und den Essgewohnheiten der Patienten nicht alle Therapievarianten gleichermaßen. Ziel sollte es in jedem Fall sein, durch eine partizipative Entscheidungsfindung das Vertrauen in die Therapie und die Adhärenz des Patienten zu stärken.

6 FAZIT

Die glykämische Kontrolle ist und bleibt ein zentrales Ziel der T2D-Therapie, um Folgeerkrankungen wie z. B. Retinopathien, Neuropathien oder Nephropathien zu vermeiden. Das Risiko diesbezüglich ist innerhalb der T2D-Patientenpopulation sehr unterschiedlich ausgeprägt. Nach einer neuen Klassifikation lassen sich fünf Diabetes-Subtypen unterscheiden. Hierbei besitzen die Typen SAID und SIDD, die durch einen starken Insulinmangel charakterisiert sind, ein besonders hohes Risiko für Retinopathien und Neuropathien. Diese Patienten benötigen entweder unmittelbar nach Diagnose oder bereits früh im Krankheitsverlauf eine Insulintherapie, um das Insulindefizit auszugleichen. Eine einfache Methode, um diese Patienten zu identifizieren, ist die Bestimmung des CGR-Werts, der eine Abschätzung der endogenen Insulinsekretion und damit der bestehenden β -Zellfunktion ermöglicht. Wenn bereits eine starke Einschränkung der β -Zellfunktion vorliegt, reicht die Wirksamkeit von OAD und

GLP-1-RA in der Regel nicht mehr aus, um den Blutzucker zu kontrollieren. Dies wird bei dem auf dem CGR-Wert basierenden Therapiealgorithmus berücksichtigt. Somit kann eine gezieltere Behandlung der Diabetes-Patienten im Vergleich zum klassischen Therapiealgorithmus, bei dem die Therapie mit Insulin unabhängig vom Patientenprofil erst sehr spät im Krankheitsverlauf eingesetzt wird, erfolgen. Liegt bereits bei Diagnosestellung ein HbA_{1c}-Wert vor, der den Zielwert weit übersteigt, ermöglicht Insulin eine rasche Senkung des HbA_{1c}-Wertes und das Erreichen einer langfristig guten glykämischen Kontrolle. Als einfacher Einstieg in die Insulintherapie eignet sich ein langwirksames Basalinsulin (ggf. zusammen mit einem oralen Antidiabetikum oder GLP-1-RA z. B. im Rahmen einer BOT). Zur Intensivierung der Therapie kann das Basalinsulin im späteren Verlauf mit einem kurzwirksamen Insulin zu den Mahlzeiten kombiniert werden (Basal-Bolus-Prinzip).

7 LITERATUR

- Ahlqvist E**, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(5):361 – 9
- Ambrosi P**, Daumas A, Villani P, et al. Glycosylated hemoglobin as a surrogate for the prevention of cardiovascular events in cardiovascular outcome trials comparing new antidiabetic drugs to placebo. *Cardiology* 2020;145(6):370 – 4
- Back SH**, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu Rev Biochem* 2012;81:767 – 93
- Brereton MF**, Iberl M, Shimomura K, et al. Reversible changes in pancreatic islet structure and function produced by elevated blood glucose. *Nat Commun* 2014;5:4639
- Bretzel RG**, Eckhard M, Landgraf W, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents: basal or prandial insulin? The APOLLO trial and beyond. *Diabetes care* 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S2 60-S5
- Butler AE**, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(1):102 – 10
- Carls G**, Huynh J, Tuttle E, et al. Achievement of glycosylated hemoglobin goals in the US remains unchanged through 2014. *Diabetes Ther* 2017;8(4):863 – 73
- Chang AM**, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(1):E7 – 12
- Chew EY**, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(3):233 – 44
- Clark A**, Wells CA, Buley ID, et al. Islet amyloid, increased A-cells, reduced B-cells and exocrine fibrosis: quantitative changes in the pancreas in type 2 diabetes. *Diabetes Res* 1988;9(4):151 – 9
- Cornell S**. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:621 – 32
- DDG**. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf, abgerufen am: 08.04.2022
- Evans-Molina C**, Hatanaka M, Mirmira RG. Lost in translation: endoplasmic reticulum stress and the decline of β -cell health in diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15 Suppl 3(0 3):159 – 69
- Fritsche A**, Heni M, Peter A, et al. Considering insulin secretory capacity as measured by a fasting C-peptide/glucose ratio in selecting glucose-lowering medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022;130(3):200 – 4
- Grant RW**, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications. *Diabetes Care* 2009;32(6):1107 – 14
- Halban PA**, Polonsky KS, Bowden DW, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014;37(6):1751 – 8
- Holman RR**. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40 Suppl:S2 1 – 5
- IDF**. International Diabetes Federation – Diabetes Atlas 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>, abgerufen am: 14.04.2022
- Landgraf R**, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021;16(S 02):S1 68-S2 06
- Laybutt DR**, Hawkins YC, Lock J, et al. Influence of diabetes on the loss of beta cell differentiation after islet transplantation in rats. *Diabetologia* 2007;50(10):2117 – 25
- Lim EL**, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54(10):2506 – 14
- Lind M**, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA(1c) values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44(10):2231 – 7
- Mazze R**, Strock E, Simonson G, et al. Staged diabetes management: a systematic approach, 2nd edition. John Wiley and Sons, 2007
- NVL**. Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage>, abgerufen am: 22.02.2022
- Pigeyre M**, Hess S, Gomez MF, et al. Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia* 2022;65(1):206 – 15
- Rahier J**, Guiot Y, Goebbels RM, et al. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10 Suppl 4:32 – 42
- Rawshani A**, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379(7):633 – 44
- Rosenstock J**, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018;41(10):2147 – 54
- Russell-Jones D**, Dauchy A, Delgado E, et al. Take control: a randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1615 – 24
- Steven S**, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016;39(5):808 – 15
- Tabák AG**, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009;373(9682):2215 – 21

Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell* 2012;150(6):1223–34

UKPDS. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44(11):1249–58

Wagner R, Fritsche A. Pathologisch-genetisch orientierte Diabetes-Reklassifizierung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2020;145:601–8

Wang Z, York NW, Nichols CG, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation in diabetes and redifferentiation following insulin therapy. *Cell Metab* 2014;19(5):872–82

White MG, Shaw JA, Taylor R. Type 2 diabetes: the pathologic basis of reversible beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 2016;39(11):2080–8

Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med* 2020;132(8):676–86

IMPRESSUM

AUTOR

Dr. med. Stefan Gözl

Facharzt für Innere Medizin - Diabetologie; Diabetologe DDG
amedes MVZ für Esslingen GmbH, Esslingen

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Beratungstätigkeiten für Abbott Diabetes Care, Berlin Chemie - Menarini, Medtronic, Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Evivamed, MSD

Vortragstätigkeiten für Abbott Diabetes Care, Berlin Chemie - Menarini, Roche Diabetes Care, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, MSD, Ascensia, Astra Zeneca, Böhringer, Lilly, Amgen

Ehrenamtliche Tätigkeiten: Leitlinienkommission „Therapie des Typ 1 Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Kommission Digitalisierung der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Diabetologie Baden-Württemberg (ADBW), 2. Vorsitzender

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Barbara Knapp & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Sanofi Aventis Deutschland mit insgesamt 21.848,- € (KWMEDIPOINT: 13.198,- €; MedLearning: 8.650,- €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.