

Grundprinzipien bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern

## Insulintherapie bei Diabetes

Insulin ist die Therapie für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und fortgeschrittenen Typ 2. Der Bedarf des seit 1982 gentechnisch hergestellten Hormons ist abhängig von der Insulinsekretionsmenge und der Insulinresistenz des Patienten. Typ 1 Diabetiker (Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene) müssen ihren Insulinbedarf vollständig mit Insulin decken, während Typ 2 Diabetiker (eher Erwachsene) erst allmählich im Krankheitsverlauf mit zunehmendem Beta-Zell-Zerfall und zunehmender Insulinresistenz mit Insulin behandelt werden müssen. In diesem Bericht werden die Grundprinzipien der funktionellen Insulintherapie bei Typ 1 Diabetiker beschrieben und anschliessend wird kurz auf die Insulintherapie bei Typ-2- Diabetiker eingegangen.



Dr. med.  
Christoph Saner  
Bern



Prof. Dr. med.  
Primus-E. Mullis  
Bern



L'insuline est le traitement pour les patients atteints de diabète sucré de type 1 et de type 2 avancé. La nécessité de l'hormone génétiquement modifiée depuis 1982 dépend de la quantité de la sécrétion de l'insuline et de la résistance à l'insuline du patient. Les diabétiques de type 1 (enfants, adolescents et jeunes adultes) doivent satisfaire pleinement leurs besoins en insuline avec de l'insuline, tandis que les diabétiques de type 2 (des adultes plutôt) doivent être traités comme la maladie progresse graduellement avec l'augmentation de l'échec des cellules bêta et la résistance à l'insuline en augmentant l'insuline. Dans ce rapport les principes de base de l'insulinothérapie fonctionnelle chez les patients diabétiques de type 1 sont décrits, puis l'insulinothérapie chez des diabétiques de type 2 est brièvement discutée.

### Epidemiologie Typ 1 Diabetes

Typ 1 Diabetes tritt weltweit mit einer Prävalenz von ca. 0.4% auf, dafür werden sowohl genetische Faktoren (zu ca. 50%) als auch Umweltfaktoren verantwortlich gemacht (1). Die Inzidenz zeigt dabei eine erhebliche Varianz auf, welche einerseits einem polar-äquatorialen Gradienten (Nord-Süd) folgt, in noch grösserem Ausmass aber Ethnie bedingt ist. Dies konnte in der WHO DIAMOND Studie bei Kindern und Jugendlichen < 14 Jahren aus 57 Ländern zwischen 1990–1999 aufgezeigt werden. Als Beispiel daraus findet sich in China eine Inzidenz von 0.1/100 000 pro Jahr, während sie in Finnland bei 40.9/100 000 liegt. Während der genannten Beobachtungsperiode konnte zudem eine globale Zunahme der Typ 1 Diabetes Inzidenz von 2.8% gezeigt werden. Für unser Beispiel aufgegriffen lag die Inzidenzzunahme in der Schweiz während 1995-1999 bei 2.1% (2).

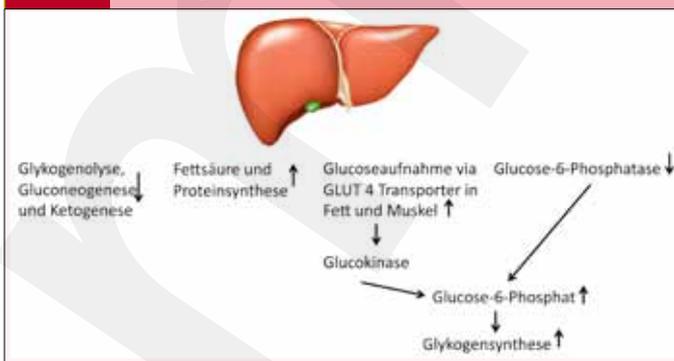
### Insulin

Beim Gesunden wird Insulin von der Bauchspeicheldrüse, einem Organ mit hauptsächlich exokriner Funktion, hergestellt. Die endokrine Tätigkeit dieses Organs beschränkt sich auf einen Gewichtsanteil von ca. 2%. Insulin wird dabei von den Betazellen der Langerhans'schen Inselzellen gebildet. Der hauptsächlich Stimulus zur Insulinproduktion ist die Glucose (3). Nach entsprechender Nahrungsaufnahme steigt der Glucose-Gehalt im Blut an und wird via den GLUT2 Transporter in die Langerhans'schen Betazellen aufgenommen. Dies führt nachfolgend zur Insulinproduktion.

### Wirkung von Insulin

Die Hauptwirkorte von Insulin sind die Leber sowie das Muskel- und Fettgewebe. Die Leber (Glykogenspeicher) stellt das zentrale

ABB. 1 Wirkung von Insulin in der Leber



Abbildungen: Dr. med. C. Saner

Organ zur Bereitstellung von Glucose für den Organismus dar. Obwohl die Glykogenolyse in beinahe jedem Gewebe stattfinden kann, besitzen nur die Leber und die Nierenzellen das zur Entlassung der Glucose in die Blutbahn nötige Enzym, die Glucose-6-Phosphatase.

Insulin hemmt auf direktem Wege die hepatische Glykogenolyse durch Hemmung der Glykogen- Phosphorylase und auf indirektem Wege die hepatische Gluconeogenese (Abb. 1).

Insulin erhöht zudem die Glucoseverwertung aus der Blutbahn durch Einbau des GLUT-4 Transporters in die Zellmembran von Muskel und Fettgewebe.

Im Fettstoffwechsel führt Insulin zu einer Verschiebung von Triglyceriden von der Muskelzelle zur Fettzelle. Dies geschieht durch eine gewebespezifische Stimulierung der Lipoprotein-Lipase am Kapillarendothel vom Fettgewebe und eine Hemmung desselben Enzyms im Endothel des Muskelgewebes. Damit werden postprandial triglyceridreiche Chylomikronen im Fettgewebe zu Fettsäuren abgebaut und diese dann im Fettgewebe entweder oxidiert oder gespeichert. Für die Veresterung der Fettsäuren in den Fettzellen steht vermehrt Glycerol-3-Phosphat aus der insulinabhängig gesteigerten Glykolyse bereit. Schliesslich hemmt Insulin die hormonsensitive Lipase und damit die Lipolyse von bereits gespeicherten Triglyceriden (Abb. 2).

Unter hypoinsulinämen Zuständen (fasten oder schlecht eingestellter Diabetes mellitus Typ1) liegt ein Überangebot an freien Fettsäuren vor, was in der Leber zur Anhäufung von Ketonkörpern führt. Diese Ketonkörper können von extrahepatischen Geweben wie Herz und Skelettmuskulatur, sowie unter Extrembedingungen vom Hirn als Energiesubstrat kurzzeitig verwendet werden. Wie beschrieben kann dieser Zustand durch Insulin unterbrochen werden, womit auch erklärt ist, weshalb der Typ 2 Diabetiker durch die Hyperinsulinämie relativ lange ketoseresistent ist.

Im Proteinstoffwechsel hemmt Insulin den Proteinabbau und erhöht die Proteinsynthese (Abb. 3).

### Grundprinzipien der Zuckereinstellung

Ziel der Blutzuckereinstellung ist die Prävention der mit Diabetes assoziierten Spätfolgen mikrovaskulärer (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) und makrovaskulärer (kardiovaskulärer) Erkrankungen. Der Weg zu diesem Ziel beinhaltet eine möglichst euglykämie Blutzuckereinstellung, dies mit konsequentem Vermeiden von Hypoglykämien. Durch die DCCT/EDIC Gruppe konnte zwischen 1983–1993 sowie in einer Nachfolge-Studie bis 2005 gezeigt werden, dass die funktionelle Insulintherapie (Basis-Bolus System) zum Erreichen der Zielvorgabe einer konventionellen klar überlegen ist (4).

### Die funktionelle Insulintherapie (FIT) = Basis-Bolus System

Insulin muss nach wie vor subkutan gespritzt werden. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden mehrere verschiedene Inulinanaloge mit unterschiedlichem Wirkungseintritt und unterschiedlicher Wirkungsdauer entwickelt. Ziel der funktionellen Insulintherapie ist es, dem Patienten im Alltag grösstmögliche Unabhängigkeit zu ermöglichen. In Abbildung 4 sehen Sie schematisch aufgeführt die zeitlichen Wirkcharakteristika des Basis-Bolus Systems am Beispiel der verwendeten Insulinanaloga Detemir und Aspart. Einige, weitere verwendete Insuline und ihre Wirkcharakteristika sind in Abbildung 6 dargestellt.

ABB. 2 Wirkung von Insulin im Fettgewebe

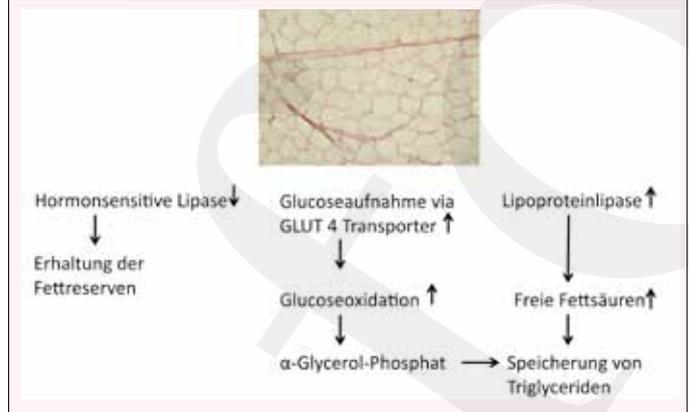


ABB. 3 Wirkung von Insulin im Muskelgewebe

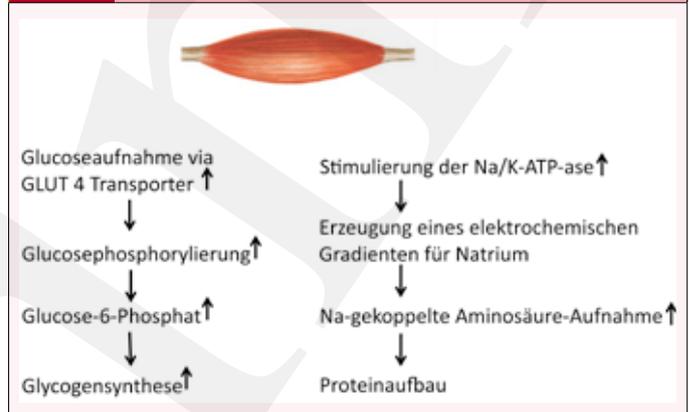


ABB. 4 Schematische Darstellung des Basis-Bolus Schema

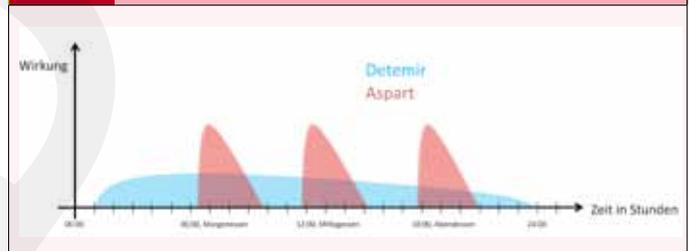
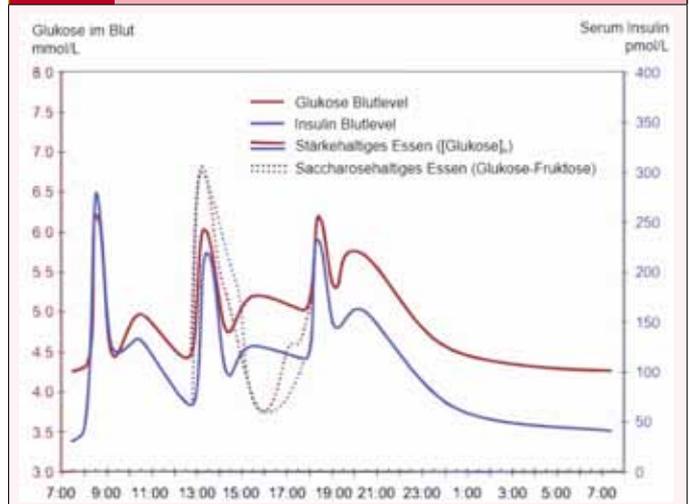
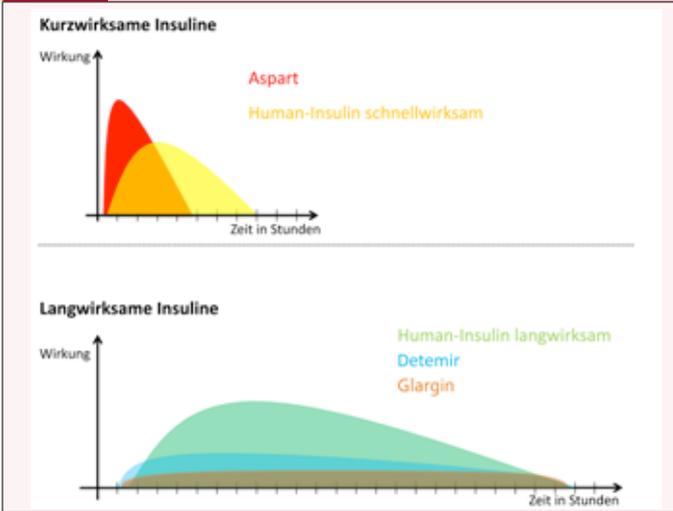


ABB. 5 Glucose und Insulinprofil im Tagesverlauf. Entnommen und angepasst aus (3)



**ABB. 6** Schematische Darstellung einiger schnell- und kurzwirksamer Insuline



**TAB. 1** Charakteristika zur Evaluation des HbA1c-Zielbereiches

Patientenhaltung/Compliance
Verträglichkeit gegenüber Hypoglykämien
Erkrankungsdauer
Lebenserwartung
Komorbiditäten
Vorhandene kardiovaskuläre Komplikationen
Umfeld, Ressourcen

Die funktionelle Insulintherapie soll möglichst die physiologische Insulinsekretion nachahmen (Abb. 5). Mit einem Basisinsulin wird versucht, den Insulingrundbedarf abzudecken. Dies geschieht meistens durch Spritzen eines langwirksamen Insulins morgens und abends. Bei der Verwendung von Detemir werden meist 2 Injektionen pro Tag nötig um ein möglichst flaches Wirkprofil zu erhalten, das Insulin Glargin kann teilweise nur einmalig pro Tag gespritzt werden.

Die Mahlzeiten sowie hyperglykämie Werte werden entsprechend ihrem Kohlenhydratgehalt mit schnellwirkendem Bolusinsulin abgedeckt. Die Vorteile dieser Therapie sind die Flexibilität bezüglich den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, der Zusammensetzung und der Menge. Der grösste Nachteil liegt beim häufigen Spritzen (2x Basisinsulin und Bolusinsulin entsprechend der Anzahl Mahlzeiten) sowie der starren Basalinsulinmenge, welche einmal gespritzt nicht mehr an den aktuellen Bedarf beispielsweise bei Sport angepasst werden kann.

Die Glucosekontrolle ist letztendlich stets eine Funktion aus dem Zusammenspiel von Insulinsensitivität (unter anderem durch Sport veränderbar), Insulinmenge und Ernährung. Die Güte der Diabeseinstellung wird in aller Regel 3-monatlich durch Messung des HbA1c Spiegels in Prozent beim Diabetologen/Endokrinologen durchgeführt und allfällige Therapieanpassungen gemacht.

### Upgrading der funktionellen Insulintherapie

Mehrere Studien, randomisiert kontrollierte Trials und Metaanalysen haben während der letzten Jahre den zusätzlichen Nutzen der kontinuierlichen, subkutanen Insulinapplikation mittels Insulin-

pumpe aufzeigen können. So kann mittels Insulinpumpe die jeweilige Basalrate über Stunden angepasst werden, eine Funktion welche für Sportbegeisterte das Risiko für auftretende Hypoglykämien deutlich senkt. Der Insulinbolus kann als Sofortdosis oder aber als verzögerter Bolus abgegeben werden, sodass zum Beispiel bei fettreichen Speisen Blutzuckerschwankungen passgenau entgegengewirkt werden kann. Insgesamt profitieren Typ 1 Diabetiker von einer Verbesserung des HbA1c-Wertes (-0.4%) ohne häufigeres Auftreten von Hypoglykämien bei insgesamt geringerem Insulinbedarf. Dasselbe konnte leider für Typ 2 Diabetiker und wegen zu geringer Datenlage für Kinder oder Jugendliche mit Typ 1 Diabetes in der erwähnten Metaanalyse nicht gezeigt werden (5). Wichtig dabei zu erwähnen ist jedoch, dass die Insulinpumpe allein keinesfalls die Kenntnisse des Patienten an seiner Krankheit ersetzt. Die Zeit bis zum Auftreten einer hypoinsulinämischen Ketoazidose ist bei Insulinpumpenträgern, welche nur ein schnellwirksames Insulin (als Beispiel Aspart) verwenden, deutlich geringer als bei Diabetikern, welche mit einer funktionellen Insulintherapie eingestellt sind und ein Basisinsulin „on board“ haben. So kann ein Systemfehler wie beispielsweise ein abgeknickter Infusionsschlauch oder das Vergessen den Schlauch an den subkutanen Patch anzuschliessen über Nacht bereits zur beginnenden Ketoazidose führen. Als Komplikation möglich, jedoch sehr selten kann eine Infektionen des Kathetersystems auftreten. Zudem muss jeder einzelne Diabetiker individuell selbst entscheiden, ob er oder sie den ganzen Tag ein externes Gerät auf sich tragen will.

Eine Cochrane Review bezüglich Insulintherapie bei Typ 1 Diabetiker mittels Pumpe mit verknüpftem kontinuierlichem Glucosesensoring konnte 2012 im Vergleich zur oben beschriebenen funktionellen Insulintherapie verbunden mit entsprechendem Glucose Selbstmonitoring während der 6 Monate dauernden Studienphase eine Verbesserung des HbA1c Wertes um 0.7% aufzeigen. Schon nur die Möglichkeit einer kontinuierlichen Glucosemessung (CGM) erzielte eine Verbesserung des HbA1c um 0.2% im Vergleich zur Gruppe, welche den Blutzucker per Fingerermessung durchführte (6). Die Möglichkeit, den Blutzuckerwert und dessen Tendenz (steigend oder sinkend) jederzeit ablesen zu können, verbunden mit der simplen Insulinangabe per Knopfdruck durch die Pumpe verbessert die Blutzuckereinstellung also merklich.

Das letzte Glied in dieser Kette ist das sogenannte „künstliche Pankreas“. Dabei wird die Insulinpumpe mit der kontinuierlichen Glucosemessung verknüpft. Die Insulinapplikation folgt dabei einem computergesteuerten Algorithmus. In einem Diabetes-Camp von Jugendlichen zwischen 10 bis 18 Jahren konnte das „künstliche Pankreas“ im Vergleich zur Insulinpumpe mit kontinuierlicher Glucosemessung eine stabilere Glucose – Einstellung mit geringerem Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien aufzeigen. Dies erscheint insbesondere vor der Tatsache wichtig, dass die meisten schweren Hypoglykämien und über 75% der Krampfanfälle wegen Hypoglykämien nachts auftreten (7). Ein weiterer Gedankenanstoss diesbezüglich zeigt der kürzlich erschienene Artikel im Swiss Medical Weekly unter Hot Topic, „Künstliches Pankreas – wie weit ist der Weg (noch)?“

### Typ 2 Diabetes und Insulin

Euglykämie stellt auch für Patienten mit Typ 2 Diabetes das erste Ziel jeglicher Therapieform dar. Dies gilt spätestens seit der UKPDS Studie, einer multizentrischen, randomisiert kontrollierten, prospektiven Langzeitstudie, welche zwischen 1977–1997 in 23 engli-

schen Städten durchgeführt wurde. Es zeigte sich dabei, dass eine intensiviertere Diabetestherapie mit einem Sulfonylharnstoff, Insulin oder Metformin sowohl das HbA1c senken kann als auch das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen (Retino-, Neuro-, Nephropathie) vermindern kann. In einem Follow-up 2007 konnte sogar eine Risikoreduktion für makrovaskuläre Ereignisse gezeigt werden, wobei dieser Effekt in der ADVANCE Studie (bezüglich Diabetes grösste klinische Studie mit über 11 000 Teilnehmer) nicht gezeigt werden konnte. In der ACCORD Studie (Action to control cardiovascular risk in Diabetes) wurde die Therapieintensität mit einem sehr ambitionierten Ziel-HbA1c von <6% auf die Spitze getrieben. Aufgrund einer Zunahme der Mortalität um 22%, dies hauptsächlich kardiovaskulärer Genese, musste dieser Therapiearm vorzeitig abgebrochen werden. Dabei muss erwähnt werden, dass die Studienteilnehmer teilweise bereits unter kardiovaskulären Krankheiten litten und einen langjährigen, in unklarem Ausmass behandelten Diabetes mellitus Typ 2 hatten. Ausserdem traten deutlich mehr Hypoglykämien auf, ob diese aber ursächlich an der höheren Mortalität verantwortlich sind konnte nicht bewiesen werden.

Entsprechend wurden 2012 durch die ADA (American Diabetes Association) sowie die EASD (European Association for the Study of Diabetes) ein Position Statement verfasst (8). Demnach gehört eine standardisierte Ernährungs- sowie Diabetesberatung zur Basistherapie eines jeden Typ 2 Diabetes. Dazu gehört die Empfehlung, eine Gewichtsreduktion von 5 bis 10% sowie körperliche Aktivität über mindestens 150 min pro Woche anzustreben. Der HbA1c-Zielwert muss für und mit jedem Patienten individuell angepasst werden. Zur Abschätzung ob ein HbA1c Wert von  $\leq 7\%$  oder eher ein Zielwert um 8 bis 9% vereinbart werden kann hängt von verschiedenen Patientencharakteristika ab (Tab. 1).

Bei fortschreitender Krankheitsdauer und nach Ausschöpfen aller erwähnten Lifestyle-Massnahmen führt in der Regel kein Weg an einer pharmakologischen Therapie vorbei. Im Krankheitsverlauf muss wegen zunehmendem Beta-Zell-Zerfall sowie Insulinresistenz Insulin injiziert werden, wobei Hypoglykämien sowie eine Gewichtszunahme möglichst zu vermeiden sind. Begonnen wird typischerweise mit einem Basisinsulin, wobei Insuline mit flacheren Wirkkurven und längerer Wirkdauer insbesondere wegen dem Risiko nächtlicher Hypoglykämien im Vorteil sind (siehe Abbildung 6, Wirkcharakteristika verschiedener Insuline). Neu auf dem Markt erschien im März 2013 ein ultralang wirksames Insulin De-

gludec mit dem möglichen Vorteil einer weiteren Risikoreduktion für Hypoglykämien (9). Im weiteren Krankheitsverlauf bedürfen Typ 2 Diabetiker eines prandialen Insulins um dem Glucoseanstieg nach der Nahrungsaufnahme entgegen zu wirken. Dies kann einerseits mit Mischinsulinen (fixer Anteil eines schnellwirksamen Insulins gemischt mit einem NPH Insulin) oder aber in Form eines Basis-Bolus Prinzips analog der funktionellen Insulintherapie wie oben beschrieben durchgeführt werden.

### Wann braucht der Typ 2 Diabetiker Insulin?

Als Faustregel kann bei einem initialen HbA1c von über 9% davon ausgegangen werden, dass zumindest zu Beginn eine orale Therapie alleine kaum eine zufriedenstellende Einstellung ermöglichen wird. Manchmal kann allerdings nach kurzfristiger Behandlung mit Insulin und einem oralen Antidiabetikum nach durchbrochener Glucosetoxizität die Insulintherapie sistiert werden. Bei noch höherem, initialen HbA1c Werten, Symptomen der Hyperglykämie oder Nachweis einer Ketonurie bei Diagnosestellung sollte die Behandlung mit Insulin von Beginn weg in Betracht gezogen werden. Auch hier muss der Beginn einer Insulintherapie mit dem Patienten besprochen und die Durchführbarkeit durch den behandelnden Arzt evaluiert werden.

Dr. med. Christoph Saner

Prof. Dr. med. Primus-E. Mullis

Universitätsklinik für Kinderheilkunde,

Abteilung für pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie & Metabolik,

Inselspital, 3010 Bern

christoph.saner@insel.ch

### Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Euglykämie heisst Blutzuckerwert zwischen 4 bis 8mmol/l
- ◆ Die Blutzuckereinstellung ist eine Funktion aus Insulinmenge, Insulinsensitivität und Ernährung
- ◆ Typ 1 Diabetiker müssen ihren Insulinbedarf vollständig decken. Dabei entsprechen funktionelle Insulintherapie sowie Insulinpumpentherapie teilweise mit kontinuierlichem Glucosemonitoring dem heutigen Standard
- ◆ Typ 2 Diabetiker können im Verlauf, bei zunehmendem Beta-Zell-Zerfall, ebenfalls Insulin pflichtig werden, teilweise sogar bereits bei Diagnosestellung
- ◆ Die Diabeteseinstellung und der HbA1c-Zielwert muss individuell für jeden Patienten, ob Typ 1 oder Typ 2 Diabetiker angepasst und im Verlauf evaluiert werden

#### Message à retenir

- ◆ Un taux de glucose dans le sang entre 4-8 mmol/l est appelé une euglycémie
- ◆ Le contrôle de la glycémie est une fonction de la quantité de la sensibilité à l'insuline et de la nutrition
- ◆ Les diabétiques de type 1 doivent satisfaire pleinement leurs besoins en insuline. Cette insulinothérapie fonctionnelle et la thérapie par pompe à insuline partiellement avec surveillance continue de la glycémie est en conformité avec les normes d'aujourd'hui
- ◆ Les diabétiques de type 2 peuvent nécessiter également de l'insuline dans le cours, avec l'augmentation de la désintégration bêta-cellulaire, partiellement même au moment du diagnostic
- ◆ Le contrôle du diabète et de la valeur cible de l'HbA1c doivent être ajustés individuellement pour chaque patient, à savoir si diabétique de type 1 ou de type 2 et doivent être évalués dans le cours

**Literatur:**

1. Felner, E.I., et al., Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2005. 6(4): p. 213-20
2. WHO Diamond Project Group, Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*, 2006. 23(8): p. 857-66
3. Suckale, J. and M. Solimena, Pancreas islets in metabolic signaling--focus on the beta-cell. *Front Biosci*, 2008. 13: p. 7156-71
4. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*, 1994. 125(2): p. 177-88
5. Jeitler, K., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2008. 51(6): p. 941-51
6. Langendam, M., et al., Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1: p. CD008101
7. Phillip, M., et al., Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med*, 2013. 368(9): p. 824-33
8. Inzucchi, S.E., et al., Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012. 55(6): p. 1577-96
9. Garber, A.J., et al., Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*, 2012. 379(9825): p. 1498-507