

Insulin-Therapie bei Typ-2-Diabetes

Konventionell, supplementär oder intensiviert?

Jeder von uns Hausärzten kennt den Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus Typ 2: meist im mittleren Alter und übergewichtig, mit überwiegend sitzender oder Pkw-fahrender Lebensweise. Natürlich versuchen wir alle zur Änderung der Lebensführung zu motivieren. Im weiteren Verlauf stellt sich dann aber, wenn sich der Diabetes nicht befriedigend einstellen lässt, die Frage nach dem weiteren Vorgehen. Wie lange kann ich welchen HbA_{1c}-Wert tolerieren? Wann beginne ich mit der Insulin-Therapie und wie gehe ich hierbei praktisch vor?

STEPHAN MAXEINER

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, bei dem eine Insulin-Therapie baldmöglichst nach Diagnosestellung erforderlich und eine Therapie mit oralen Antidiabetika zwecklos ist, entwickelt sich der Diabetes mellitus Typ 2 meist über das metabolische Syndrom und mehrere Jahre. Schon bei Diagnosestellung haben die Patienten als Folge der schon seit Jahren bestehenden Insulin-Resistenz mehr oder weniger ausgeprägte makrovaskuläre Veränderungen. In den letzten Jahren sehen wir immer jüngere Typ-2-Diabetiker, einerseits durch die intensivere Suche nach der Erkrankung, andererseits durch die Änderung der Lebensstilfaktoren in unserer Wohlstandsgesellschaft mit immer weniger körperlicher Bewegung und Über- und Fehlernährung.

Insulin-Resistenz steigt mit dem Alter

Der wesentliche Insulin-Resistenzfaktor ist das Alter. Etwa zehn Jahre nach den ersten erhöhten Blutzuckerwerten geht die Schere zwischen Insulin-Resistenz und Insulin-Produktion so weit auseinander, dass orale Antidiabetika nicht mehr ausreichend wirken und eine Insulin-Therapie erforderlich ist, will

Merksätze

- Die Insulin-Resistenz steigt mit dem Alter. Beeinflussen kann man nur die Geschwindigkeit der Verschlechterung – im Wesentlichen durch Bewegung.
- Orale Antidiabetika haben eine zum Teil lange Liste an unerwünschten Nebenwirkungen und Kontraindikationen.
- Die Mehrzahl der Patienten möchte keine Aufklärung über evidenzbasierte Studien, sondern sucht Hilfe bei jemandem, dem sie vertrauen können.
- Nüchternwerte über 200 mg/dl oder HbA_{1c}-Werte über 10 Prozent sind kurzfristig nicht mit Bewegung und Änderung des Essverhaltens zu beseitigen.
- Die Kombination Basalinsulin plus orales Antidiabetikum ist geeignet für Patienten mit hohen Nüchtern-BZ-Werten.
- Bei der supplementären Insulin-Therapie (SIT) werden kleine Mengen Normalinsulin vor den drei Hauptmahlzeiten gegeben.
- Menschen mit Typ-2-Diabetes benötigen Basalinsulin nur zur Nacht, keinesfalls über Tag.

man annähernd normale Stoffwechselfparameter erreichen. Beeinflussen kann man nur die Geschwindigkeit der Verschlechterung – und zwar im Wesentlichen durch Bewegung.

Wird die Diagnose nicht zu spät gestellt, sollte die Therapie zunächst mit dem Versuch beginnen, die Lebensstilfaktoren zu ändern. Dies ist eine eher verhaltenstherapeutische Intervention, bei der die dringend erforderliche strukturierte Diabetikerschulung nur der Startschuss ist. Diese Schulungen werden mittlerweile von allen gesetzlichen Krankenkassen bezahlt, nur noch einige Beihilfestellen haben Probleme damit.

Lange Liste an Nebenwirkungen

Durch diese Intervention lässt sich der HbA_{1c} um bis zu 3,5 Prozentpunkte absenken und der Beginn einer medikamentösen

Behandlung möglicherweise um Jahre verzögern. Für die Therapie mit oralen Antidiabetika stehen verschiedene Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Die Differenzialtherapie mit oralen Antidiabetika soll hier nur insoweit Erwähnung finden, als diese Medikamente eine zum Teil lange Liste an unerwünschten Nebenwirkungen und Kontraindikationen haben. Hierdurch können sie oft nur in geringer Dosis oder überhaupt nicht gegeben werden. Besonders die Niereninsuffizienz mit der im zunehmenden Alter sinkenden Obergrenze des Kreatinin-Normwertes darf nicht missachtet werden. Bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahres ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika immer problematisch. Sehr schnell kann die bisher kompensierte Niereninsuffizienz zum Beispiel im Rahmen eines schweren Infektes dekompensieren oder sich eine bisher nicht erkannte Herzinsuffizienz verschlechtern.

Nicht nur HbA_{1c} messen

Gemäss den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) sollten Sie einen HbA_{1c} unter 6,5 Prozent bei Ihren Patienten anstreben. Bei Werten über 7,0 Prozent länger als ein Quartal ist eine Intervention erforderlich. Der HbA_{1c} ist leider ein relativ unzuverlässiger Wert. Zum einen ist der Referenzbereich je nach verwendeter Methode unterschiedlich, zum anderen ist die Streuung bei zum Beispiel an aufeinander folgenden Tagen abgenommenen Blutproben mit +/-0,5 Prozentpunkten leider erheblich. Daher sollten Sie immer auch den Blutzucker bestimmen, und zwar nicht nur nüchtern, sondern auch postprandial etwa zwei Stunden nach einer Mahlzeit.

Werden erhöhte Blutzucker-/HbA_{1c}-Werte festgestellt, sollten Sie noch einmal gemeinsam mit dem Patienten in einem ausführlichen Gespräch ausloten, ob noch Reserven bezüglich einer Änderung der Lebensstilfaktoren oder der oralen Medikation bestehen. Der Tenor der Gesprächs muss sein: Diabetes wird mit zunehmendem Alter immer schlechter; die Geschwindigkeit der Verschlechterung können Sie allerdings beeinflussen, und zwar im Wesentlichen durch körperliche Bewegung.

Nicht drohen, sondern anbieten

Irgendwann wird eine Insulin-Therapie erforderlich werden. Eine Drohung nach dem Muster «wenn Sie nicht weiter abnehmen, müssen Sie spritzen» wird den unausweichlichen Schritt zur Insulin-Therapie einige Monate später erheblich erschweren. Vielmehr sollte unser Angebot sein, den Patienten auf diesem Weg unterstützend zu begleiten. Der Verlauf des entscheidenden Wechsels der Therapie hängt wesentlich von der Ver-

trauenssituation des Patienten zu seinem Arzt ab. Die Mehrzahl der Patienten möchte keine Aufklärung über evidenzbasierte Studien, sondern sucht Hilfe bei jemandem, dem sie vertrauen können. Meist ist die Einleitung einer Insulin-Therapie ja nicht sofort erforderlich, sondern man hat noch einige Wochen oder Monate Zeit, die Entscheidung reifen zu lassen. Hilfreich können hierbei Vereinbarungen wie folgende sein:

- *Sie versuchen noch einmal ein Viertel Jahr alle Möglichkeiten von mehr Bewegung und geeigneterem Essen auszuschöpfen. Sollte der HbA_{1c}-Wert dann nicht unter 7 Prozent sein ...*
oder
- *Wir versuchen einmal für vier Wochen eine Behandlung mit Insulin. Sollten Sie dann noch unüberwindliche Hindernisse sehen, werde ich mir etwas anderes überlegen. (In die Situation, dies tun zu müssen, bin ich noch nie gekommen!)*

Nach Abwägung der Möglichkeiten und Alternativen erlebe ich immer wieder, dass Patienten spontan sagen: «Dann fangen wir doch am besten gleich an!»

Natürlich gibt es einzelne Patienten, die dem nicht zugänglich sind. Das sollten Sie gut dokumentieren, denn im Fall von Komplikationen kommen Sie eventuell in Erklärungsschwierigkeiten. Sie sollten sich nicht vom Patienten dazu verleiten lassen, orale Antidiabetika weiter oder zusätzlich zu verordnen, wenn diese nicht mehr indiziert oder sogar kontraindiziert sind, zum Beispiel Metformin bei altersbedingt zunehmender Niereninsuffizienz oder Glitazone bei Herzinsuffizienz.

Dringende Fälle

Müssen die oralen Antidiabetika (OAD) – wegen einer neu bekannt gewordenen Kontraindikation – abgesetzt werden, ist ein sofortiger Ersatz erforderlich. Gleiches gilt bei sehr hohen Blutzuckerwerten. Nüchternwerte über 200 mg/dl oder HbA_{1c} Werte über 10 Prozent sind kurzfristig nicht mit Bewegung und Änderung des Essverhaltens zu beseitigen. OAD sind meist zu schwach. In einem solchen Fall kann man mit einer Kombination aus OAD, zum Beispiel Metformin bei adipösen Patienten, und Insulin beginnen. Hat der Patient grosse Optionen zu mehr Bewegung und Gewichtsreduktion, ist es durchaus möglich, die Insulin-Dosis nach deren Ausschöpfung zu reduzieren.

Unsere Anforderungen an anspruchsvolle Insulin-Therapie-regime sind:

- *Erreichen und Erhalt stabiler Stoffwechselfparameter*
- *HbA_{1c} unter 6,5 Prozent*
- *postprandialer Blutzucker unter 160 mg/dl*
- *Nüchternblutzucker unter 120 mg/dl*
- *minimale intraindividuelle Schwankungen*
- *minimales Hypoglykämierisiko*
- *minimale Gewichtszunahme*
- *verbesserte Handhabung.*

Besonders die Gewichtszunahme unter Einleitung einer Insulin-Therapie ist eine Hemmschwelle. Sie betrifft Typ-1- und Typ-2-Diabetiker und kann vor allem die Entwicklung der Typ-2-

Supplementäre Insulin-Therapie (SIT)

- 3 x täglich Möglichkeit zur Stoffwechselkorrektur
- Bessere Gewichtskontrolle
- Dosisaufteilung 3-1-2
- Immer Dosisplan mitgegeben!

Basalinsulin plus orales Antidiabetikum

- Zielwert nüchtern: 100–120 mg/dl, drei-Uhr-Wert über 80 mg/dl
- Ein OAD, Dosisanpassung nur anhand des Nüchternwertes im Abstand von 3–5 Tagen
- Nach der Einstellungsphase BZ-Messung nur noch nüchtern und alle ein bis zwei Wochen ein Blutzucker-Tagesprofil
- Dosis immer schriftlich mitgeben
- Insbesondere wenn die Insulin-Injektion nicht durch den Patienten selbst erfolgt (Sozialstation), ist diese Therapie einfach. Mit einem lang wirksamen Analogon kann die Injektion bereits zum Abendessen erfolgen. Lantus® kann sogar alternativ morgens gegeben werden.

Diabetes verschlechtern. Durch die Wahl eines geeigneten Therapieschemas und eine begleitende Betreuung kann die Gewichtszunahme jedoch limitiert werden. Keinesfalls dürfen hohe HbA_{1c}-Werte zugunsten eines geringeren Gewichtes toleriert werden.

Konventionelle Insulin-Therapie

Etwa die Hälfte der Insulin-behandelten Typ-2-Diabetiker werden in Deutschland mit ein- oder zweimaliger Gabe eines Kombinationsinsulins behandelt. Die meistverwendete Fixkombination enthält etwa 30 Prozent Normal- und 70 Prozent NPH-Insulin. Neueinstellungen auf dieses Schema erfolgen jedoch kaum noch. Bei der Kombinationstherapie ist die Insulin-Menge zum Frühstück zu gering, am späten Vormittag und am frühen Abend zu hoch. Daher funktioniert eine konventionelle Insulin-Therapie nur bei entsprechender Anpassung des Essensplanes. Zwischen Frühstück und Mittagessen dürfen nicht mehr als vier Stunden liegen, sonst treten Hypoglykämien auf. Eine Zwischenmahlzeit ist erforderlich, was das Gewicht angeht jedoch kontraproduktiv.

Basalinsulin plus orales Antidiabetikum

Diese Therapieform ist geeignet für Patienten, die insbesondere hohe Nüchternwerte haben, deren BZ-Werte über Tag aber 200 mg/dl nicht wesentlich überschreiten.

Man beginnt mit 8 bis 12 IE eines Verzögerungsinsulins zur Nacht in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten. Bei normalgewichtigen Patienten sind 6 IE gelegentlich schon ausreichend. Unter DMP-Bedingungen wählt man ein NPH-Insu-

Strukturierte Diabetikerschulung

Jedem Patienten sollten Sie eine strukturierte Diabetikerschulung anbieten. Patienten mit einmaliger fester Insulin-Injektion werden mit dem Programm zur konventionellen Insulin-Therapie geschult. Für die SIT-Therapie gibt es ein spezielles zertifiziertes Schulungsprogramm. Eine erneute Schulung ist bei Erweiterung der Therapie auf eine ICT indiziert.

lin. Die Injektion erfolgt zwischen 22 und 24 Uhr in die Lateralseite des Oberschenkels. Lang wirksame Analoga können bereits zum Abendessen gespritzt werden, Insulin Glargin (Lantus®) sogar zum Frühstück. Die Dosis wird alle drei Tage um 4 IE gesteigert. Einmal wöchentlich sollten Sie den Patienten kontaktieren, gegebenenfalls auch telefonisch.

Auf Hypoglykämien achten!

Nach einigen Tagen müssen die Patienten ihren Blutzucker auch einmal nachts um drei Uhr messen. Der Wert darf 60 mg/dl nicht unterschreiten. Zielwert sind 80–120 mg/dl vor dem Frühstück. Sollten nächtliche Hypoglykämien bei gleichzeitig noch unbefriedigenden Nüchternwerten auftreten, ist ein lang wirksames Insulin-Analogon indiziert. Für Glargin und Detemir (Levemir®) ist ein geringeres Hypoglykämierisiko bei gleichzeitig niedrigeren Nüchternwerten nachgewiesen.

Die notwendige Insulin-Dosis liegt selten unter 20 IE, 40 IE sind bei adipösen Patienten üblich und auch 60 IE sind nicht selten. Wenn die Nüchternwerte unter 140 mg/dl sinken, kann man die Anzahl der oralen Antidiabetika auf eins senken. Günstigerweise behält man den Sulfonylharnstoff bei, bei adipösen Patienten ist aber auch Metformin unter Beachtung der Kontraindikationen geeignet.

Durch das schrittweise Auftitrieren ist das Hypoglykämierisiko gering. Langsamer als oben beschrieben sollten Sie nicht titrieren, da sonst alle Beteiligten frustriert sind. Es kann durchaus passieren, dass bis zu einer Dosis von 30 IE keine Senkung des Nüchternzuckers auftritt. Dann ist der Arzt gefordert, den Patienten zur weiteren Steigerung zu motivieren. Irgendwann wird die Glukoneogenese der Leber gestoppt. Meist kann mit einer Therapie aus einem Basalinsulin in Kombination mit oralen Antidiabetika über ein bis drei Jahre eine gute Stoffwechseleinstellung erreicht werden.

Supplementäre Insulin-Therapie (SIT)

Sie gründet auf dem Prinzip, kleine Mengen Normalinsulin vor den Mahlzeiten zu geben. Insulin-Wirkung und Kohlenhydrataufnahme fallen zeitlich zusammen. Das Hypoglykämierisiko wird ebenso wie der postprandiale Blutzuckeranstieg vermindert. Die Gewichtszunahme ist bei diesem Therapieschema geringer als unter der konventionellen Insulin-Therapie. Dreimal täglich kann der Patient aktiv seinen Blutzuckerspiegel angehen. Mit einer Bolustherapie wie beim Typ-1-Diabetiker hat diese Insulin-Gabe allerdings nichts zu tun: Sie ist erheblich unkomplizierter zu handhaben.

Bei Blutzuckerwerten zwischen 100 und 200 mg/dl ist eine Anpassung der Insulin-Dosis nicht erforderlich. Bei Blutzuckerwerten über 200 mg/dl wird die Dosis pro 50 mg/dl um je 20 Prozent gesteigert. Wenn die Kohlenhydratmenge pro Mahlzeit zwischen 3 und 6 KE (10–12 g KH) liegt, muss die Dosis ebenfalls nicht angepasst werden. Bei Blutzuckerwerten unter 100 mg/dl kann dieselbe Insulin-Menge, jedoch 15 bis 30 Minuten nach Mahlzeitenbeginn, injiziert werden. Ansonsten sollte der

Spritz-Ess-Abstand zirka 15 Minuten betragen. Bei weniger als 3 KE muss die Dosis um 30 bis 50 Prozent reduziert werden, bei Mahlzeiten über 6 KE muss die Dosis um 30 Prozent gesteigert werden. Eine unregelmässige Zwischenmahlzeit, wie zum Beispiel ein Stück Kuchen beim Geburtstag von Tante Berta, kann mit 4–6 IE Normalinsulin ohne vorherige Blutzuckermessung abgedeckt werden.

Die Insulin-Dosis sollte über Tag nach dem Verhältnis 3:1:2 verteilt werden, zum Beispiel 12:4:8 IE. Ich gebe den Patienten einen Dosisplan nach diesen Regeln mit. Im Wochenabstand passe ich die Insulin-Dosis an die gemessenen Werte an. 36:12:24 IE sind nicht ungewöhnlich.

Das Schema empfiehlt sich für Menschen mit unregelmässigem Tagesablauf, bei denen die Nahrungsmenge auch mal stärker schwankt, im Wesentlichen also bei jüngeren Patienten. Das Schema ist allerdings so einfach, dass auch ältere Patienten damit gut zurechtkommen. Es ist auch im Altersheim oder bei geistig behinderten Menschen mit unregelmässiger Nahrungsaufnahme geeignet. Das Unterzuckerungsrisiko ist durch den Zusammenhang zwischen Insulin-Injektion und Kohlenhydrataufnahme minimiert.

Auf lange Sicht ICT

Beide vorgenannten Therapieschemata funktionieren allerdings nur etwa ein bis drei Jahre: Dann sind die Blutzuckerwerte bei der Therapie mit Basalinsulin abends zu hoch und bei der Behandlung mit Normalinsulin vor den Mahlzeiten steigt der Nüchternwert über 120 mg/dl an. Dann muss die Therapie erweitert werden.

Insulin-Behandlung einleiten – die Angst nehmen

Menschen haben Angst, sich selbst ein Medikament zu injizieren. Daher sollte man sie bei der ersten Injektion unterstützen. Wenn Sie die Notwendigkeit der Insulin-Behandlung mit dem Patienten herausgearbeitet haben, packen Sie die Gelegenheit beim Schopf und beginnen sofort. Jetzt kommt die Stunde der Diabetesassistentin oder der versierten Arzthelferin:

Der Patient muss einige Dinge sofort lernen:

- Blutzuckerselbstkontrolle
- Insulin-Selbstinjektion

Man sollte den Patienten nicht mit zu vielen Details überschütten. Wie Datum und Uhrzeit des Blutzuckermessgerätes programmiert werden, ist an diesem Tag unbedeutend. Wichtig ist, dass die Blutentnahme nur mit einer Lazettierhilfe und nur an den Seiten der Fingerendglieder erfolgt, nicht an den Fingerspitzen.

Die erste Injektion sollte der Patient selbst unter ihren oder den Augen ihrer Mitarbeiterin machen. 2 IE kann sich ein Mensch mit Typ-2-Diabetes ohne Unterzuckerungsrisiko injizieren. Sie werden merken, wie nach dieser Injektion die Spannung von dem Patienten abfällt: Er hat es geschafft und spürt, wie gering die Selbstverletzung dabei ist.

Hypoglykämie-Aufklärung

Das Hauptrisiko ist die Hypoglykämie. Daher geben Sie immer einen schriftlichen Dosisplan mit (Tabelle), um das Risiko von Überdosierungen zu vermindern. Klären Sie den Patienten darüber auf. Fordern Sie ihn auf, immer Traubenzucker mit sich zu führen. Üblicherweise kann eine Unterzuckerung durch 10–20 g Traubenzucker beseitigt werden. Klären Sie den Patienten darüber auf, dass in der Einstellungsphase Unterzuckerungssymptome bereits bei Werten deutlich über 60 mg/dl auftreten können, wenn die Blutzuckerwerte lange deutlich erhöht waren.

Ein grosses Risiko ist die Unterzuckerung während des Autofahrens. Gemäss Fahrerlaubnisverordnung ist ein Patient nach Neueinstellung bis zur Stabilisierung des Stoffwechsels nicht fahrtauglich.

Zunächst sollte man sich einen Überblick über den Blutzuckerlauf mit einem so genannten 7-Punkt-Profil verschaffen: Die Patienten werden gebeten, an zwei Tagen ihren Blutzucker jeweils vor und zwei Stunden nach Frühstück, Mittagessen und Abendessen sowie vor dem Schlafengehen zu messen. Die postprandialen Werte dürfen 200 mg/dl nicht überschreiten. So erkennen Patient und Arzt schnell Zeiten mit zu wenig Insulin. Sie werden üblicherweise keine grossen Probleme haben, den Patienten von der Notwendigkeit einer Ausweitung der Therapie zu überzeugen.

Übergangsweise kann man dann bei der Basalinsulin-Therapie zu der Mahlzeit mit dem höchsten postprandialen Wert Normalinsulin geben. Mittelfristig wird man aber bei einer intensivierte konventionellen Therapie (ICT) landen: Normalinsulin vor den Hauptmahlzeiten und Basalinsulin zur Nacht. Diese Therapie darf nicht mit einer Basis-Bolus-Therapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes gleichgesetzt werden: Die Anpassung an den Blutzucker und die Nahrungsmenge kann in viel grösseren Spannen erfolgen. Menschen mit Typ-2-Diabetes benötigen Basalinsulin nur zur Nacht, keinesfalls über Tag. Die Tagesdosis richtet sich nach der Insulin-Resistenz: 60 IE sind Standard, 100–150 IE/Tag sind nicht ungewöhnlich. ■

*Stephan Maxeiner
Internist/Diabetologe
Diabetologische Schwerpunktpraxis
D-55545 Bosenheim*

Interessenlage: Der Autor nimmt als Prüfartz seit Jahren an klinischen Studien der Insulin-Hersteller Novo, Aventis und Lilly teil. Er ist im Advisory Board für Insulin Detemir und der Predictive Studie. Für die im Rahmen dieser Tätigkeiten anfallenden Aufwendungen werden Honorare gezahlt. Gelegentliche Vorträge auf Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Diabetesbehandlung, hiervon einige auch im Auftrag pharmazeutischer Unternehmen.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt 8/2005. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.