

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

**Aktuelles: Insulintherapie 2019 –
pathophysiologisch basiert und
patientenorientiert**

Mihaljevic R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2019; 26

(9-10), 265-268

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Insulintherapie 2019 – pathophysiologisch basiert und patientenorientiert

R. Mihaljevic

Der Typ-2-Diabetes (T2D) ist eine komplexe, multifaktorielle und progrediente Erkrankung mit weltweit stark ansteigender Prävalenz, die gemäß Leitlinien durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel definiert wird [1]. Allerdings nimmt die Pathogenese des T2D bereits lange vor dieser Manifestation ihren Anfang und legt bereits in diesem frühen, noch asymptomatischen Stadium die Basis für die Entstehung diabetischer Spätkomplikationen [2].

Die wichtigsten pathogenetischen Faktoren für die Entstehung eines T2D sind einerseits die Insulinresistenz, die durch einen daraus resultierenden erhöhten Insulinbedarf zur „Erschöpfung“ der Betazelle und damit zur Betazell-Dysfunktion führt; andererseits die gesteigerte hormonelle Aktivität und das inflammatorische Geschehen im viszeralen Fettgewebe. Letzteres stellt einen bedeutenden Trigger für die Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Atherosklerose, Dyslipidämie und Bluthochdruck dar (Abb. 1) [3].

Darüber hinaus kommt es durch Glukotoxizität zur Schädigung zahlreicher Endorgane, was ebenfalls für die Entstehung von Kardiomyopathie [4], diabetischer Polyneuropathie [5] sowie Retinopathie, Nephropathie, KHK und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen [6] bereits früh im Diabetesverlauf verantwortlich ist.

In Anbetracht dieses komplexen Entstehungsbildes ist eine frühzeitig eingeleitete, multifaktorielle, individuell angepasste und konsequent durchgeführte Therapie erforderlich.

Die Behandlungsziele sollen gleichermaßen die Normalisierung des:

- Blutzuckers,
- Blutdrucks,
- Fettstoffwechsels

verfolgen, wobei Langzeitsicherheit, Nebenwirkungsprofil und Anwendungsmodus eingesetzter Wirkstoffe, sowie Therapieakzeptanz, individuelle

Verträglichkeit und Risikoprofil auf der Ebene jedes einzelnen Patienten unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Diabetes-Monitoring – von Standard bis Zukunft

HbA_{1c} ist nicht nur ein etablierter Marker für die glykämische Stoffwechsellage [1], sondern erwies sich auch als Prädiktor für die Entwicklung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [7] und korreliert mit dem Auftreten makro- und mikrovaskulärer Komplikationen sowie der Mortalität [8]. Ein HbA_{1c}-Anstieg um 1 % erhöht das Mortalitätsrisiko um bis zu 22 % [9], die Stoffwechsoptimierung führte in der Langzeitbeobachtung zu einem Mortalitätsbenefit [10].

Als Standard-Parameter widerspiegelt HbA_{1c} die Hyperglykämie, gibt jedoch keine Auskunft über Hypoglykämien und Blutzuckerschwankungen.

Außerdem bestehen aus internistischer Sicht wesentliche Erkrankungen bzw. Zustände, die zu falschen HbA_{1c}-Werten führen:

- Hämolytische Anämien,
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel,

- Bluttransfusionen,
- Chronische Niereninsuffizienz und EPO-Therapie,
- Schwangerschaft.

Kontinuierliche Glukose-Messsysteme (CGMS) liefern hingegen wertvolle ergänzende Informationen über den HbA_{1c}-Wert hinaus. Die kontinuierliche Glukosemessung kann entweder mittels „Continuous Glucose Monitoring“ (CGM; automatische Datenübertragung an das Empfangsgerät oder die Insulinpumpe) oder „Flash Glucose Monitoring“ (FGM; Übertragung der Daten beim Scannen des Sensors) erfolgen. Die Anwendung von CGM führt u. a. zu einer HbA_{1c}-Senkung von durchschnittlich –0,5 % [11–13], zur Reduktion von Hypoglykämien bei gleichem HbA_{1c} [14].

„Time in Range“ (TiR) gibt die Zeit in einem Glukose-Zielbereich von 70–180 mg/dl an und gilt als wichtiger neuer Zielparameter bei CGM. 10 % weniger Zeit im Glukose-Zielbereich entsprechen einer HbA_{1c}-Erhöhung um ca. 0,5 % und erhöhen das Risiko für Mikroalbuminurie um 40 % und für Retinopathie um 64 % [15]. Aus praktischer Sicht gilt die Faustregel: mindestens 70 % der Zeit soll der Zielbereich zwischen 70 und 180 mg/dL liegen (Tab. 1).

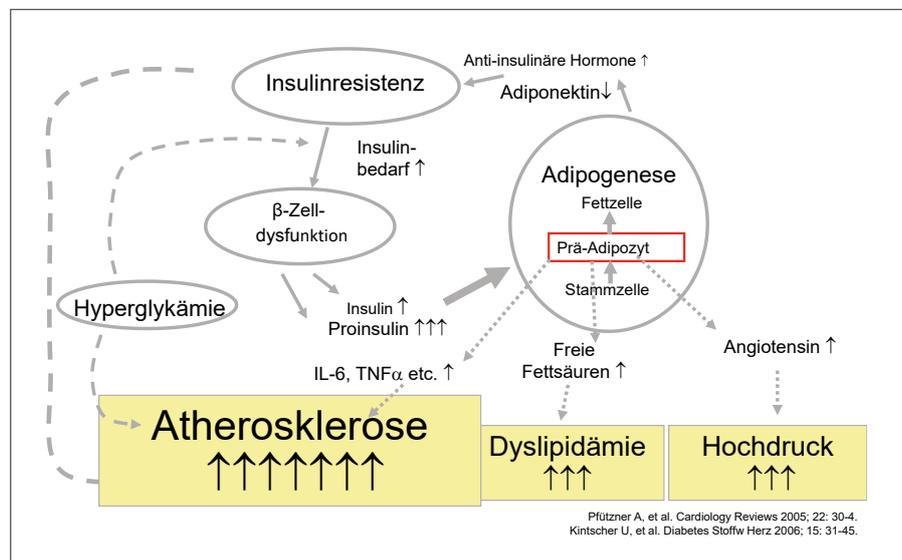


Abbildung 1: Insulinresistenz, Beta-Zelldysfunktion & Adipositas. ©sanofi-aventis GmbH

Tabelle 1: Time in Range (TiR) – Zielbereiche und Limits nach dem ATTD-Konsens 2019.

Diabetes-Population	TiR-Zielbereich	TiR-Limit unterhalb des Zielbereichs (%)	TiR-Limit oberhalb des Zielbereichs (%)
Diabetes T1 und T2	Ziel: 70–180 mg/dl: > 70 %	< 4 % unter 70 mg/dl < 1 % unter 54 mg/dl	(so gering wie möglich)
Diabetes T1 und T2 (Gebrechliche, besondere Risiken)	Ziel: 70–180 mg/dl ≥ 50 %	< 1 % unter 70 mg/dl	≥ 90 % unter 250 mg/dl
Diabetes T1 Schwangerschaft	Ziel: 63–140 mg/dl > 70 %	< 4 % unter 63 mg/dl	< 25 % über 140 mg/dl
Diabetes T2 Schwangerschaft/ Gestationsdiabetes	Ziel: 63–140 mg/dl 85 %–90 %	< 4 % unter 63 mg/dl	< 10 % über 140 mg/dl

Glykämische Variabilität (GV) ist ein Maß für die Blutzuckerschwankungen und errechnet sich u. a. aus Standardabweichungen vom Mittelwert, Variationskoeffizient und Amplitude der glykämischen Exkursionen. Eine hohe GV ist u. a. mit wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität [16] sowie diabetischer Neuropathie assoziiert [17].

Neben den Routineparametern können spezifische Biomarker Hinweise auf den Schweregrad der diabetischen Erkrankung, den individuellen Phänotyp und die Prognose liefern sowie eine pathophysiologisch orientierte Therapie unterstützen:

- Erhöhtes intaktes Proinsulin nach Glukosestimulation kann bei normoglykämischen Personen das Risiko für die Entwicklung eines T2D innerhalb von 5 Jahren prognostizieren [18].
- Adiponektin ist ein Biomarker für die Aktivität des viszeralen Fettgewebes; erniedrigte Werte sprechen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [19].
- hsCRP gilt bei leicht bis moderat erhöhten Werten als anerkannter kardiovaskulärer Risikomarker [20].

■ Benefit durch gute glykämische Kontrolle

Umfangreiche Daten aus Studien, u. a. UKPDS [21], ACCORD [9], ADVANCE [22], STENO-2 [23] und VADT [24] belegen, dass eine adäquate Glukosesenkung das Mortalitätsrisiko reduziert und eine intensiviertere Therapie der Standardtherapie diesbezüglich überlegen ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass der Befund einer Mortalitätserhöhung unter intensivierter Therapie nur auf jene Patienten zutrifft, die ihr

HbA_{1c}-Ziel nicht erreichen. Das Risiko, an einer Hypoglykämie zu versterben, ist bei Ansprechen auf eine intensiviertere Behandlung signifikant geringer [25, 26]. Der Benefit einer intensivierten Behandlung wird mitunter erst nach einer längeren Nachbeobachtungszeit sichtbar [24, 27]. Einer rezenten Analyse zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit T2D im Vergleich zur Normalbevölkerung kaum bzw. nicht erhöht, solange auch zusätzliche Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Hypertonie) im Zielbereich liegen [28].

■ Langwirksame Insulinanaloga als sichere Option zur Therapieintensivierung

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn die individuellen Therapieziele mit Lebensstilmaßnahmen, oralen Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten/GLP-1-Analoga nicht erreicht werden können oder Kontraindikationen gegen die orale Therapie bestehen [1].

Langwirksame Insulinanaloga der 2. Generation zeigen eine Wirkdauer von ≥ 24 Stunden, was die einmal tägliche Verabreichung und somit flexiblere Injektionszeiten erlaubt. Das im Vergleich zu herkömmlichen intermediären (NPH) und langwirksamen Insulinanaloga der 1. Generation noch flachere Wirkprofil gewährleistet eine gleichmäßige Insulinexposition und ist mit einer geringeren Hypoglykämieinzidenz assoziiert. Die geringe intraindividuelle Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulin-Exposition und -Wirkung ermöglicht eine einfachere Insulintitration und senkt ebenfalls das Hypoglykämierisiko [29].

Beispiel Insulin glargin U300: Toujeo® ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich, im sauren Milieu hingegen liegt es vollständig gelöst vor. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung, die 300 Einheiten Insulin glargin/ml enthält, neutralisiert, was zur Bildung eines Präzipitats führt [30]. Aus diesem werden kontinuierlich geringe Mengen von Toujeo® freigesetzt; die Insulinkonzentrationen im Serum zeigten sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Diabetikern eine im Vergleich zu Insulin glargin U100 (Lantus®) langsamere und länger anhaltende Resorption in der CGM-Messung, resultierend in einem flacheren Zeit-Konzentrationsprofil. Dies wurde unabhängig vom Injektionszeitpunkt beobachtet (Abb. 2) [31].

■ Schulung und Kommunikation verbessern den Therapieerfolg

Um optimierte Behandlungsergebnisse zu erzielen, ist es für den therapieführenden Arzt unerlässlich, die Kommunikation mit den Patienten zu suchen und sich zu bemühen, die eingeleiteten Maßnahmen auf Basis von deren Bedürfnissen stetig zu verbessern [32]. Ausreichende Patientenaufklärung ist bei Einführung oder Umstellung auf neue Tabletten immer notwendig, bei Einleitung injektibler Therapien wie Insulin absolut essentiell. Allerdings ist gerade beim T2D der Einstieg in die Insulintherapie dank moderner Basalanaloga sehr einfach – es handelt sich um die **BOT**-Therapie (**B**asalinsulin unterstützte **O**rale Therapie) [33].

1. Vereinbarung eines individuellen Nüchternblutzuckerzieles (NBZ); meistens unter 130 mg/dL.

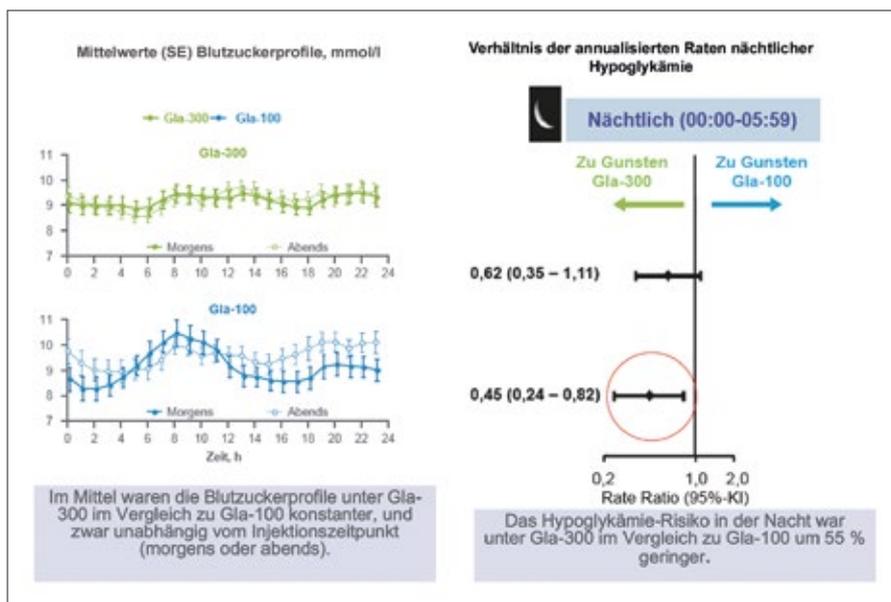


Abbildung 2: CGM-Vergleiche Gla-100 vs. Gla-300 und Auswirkung auf die Hypoglykämien. Mod. nach [31]. ©sanofi-aventis GmbH

2. Verabreichung eines Basalinsulins (zusätzlich zu den bestehenden Tabletten) am einfachsten mittels eines Fertipens: 6–10 Einheiten als Startdosis (auf der Grundlage der geltenden Erstattungsregeln sollten zunächst NPH-Insuline zum Einsatz kommen; Umstellung auf überlegene Basalinsulinanaloge ist nach wiederholten [mindestens zwei] nächtlichen Hypoglykämien möglich).
3. Regelmäßige NBZ-Selbstkontrolle
4. Selbständige Basalinsulin-Dosisanpassung seitens des Patienten auf Basis des gemessenen NBZ-Wertes um 1–2 Einheiten (1–2-mal wöchentlich) bis zur Zielerreichung.

Die unlängst publizierte BRIGHT-Studie [34] zeigt sehr plakativ die hohe Wirksamkeit einer BOT-Therapie bei Menschen mit T2D, mit einer Diabetesdauer von 10 Jahren, vorhertherapiert mit multiplen oralen Antidiabetika (Abb. 3).

Fazit

- Typ-2-Diabetes ist eine komplexe, multifaktorielle und progrediente Erkrankung, welche ein konsequentes multifaktorielles Management bedarf.
- Der frühzeitige Beginn einer adäquaten (intensivierten) Glukosesenkung senkt das Mortalitätsrisiko.

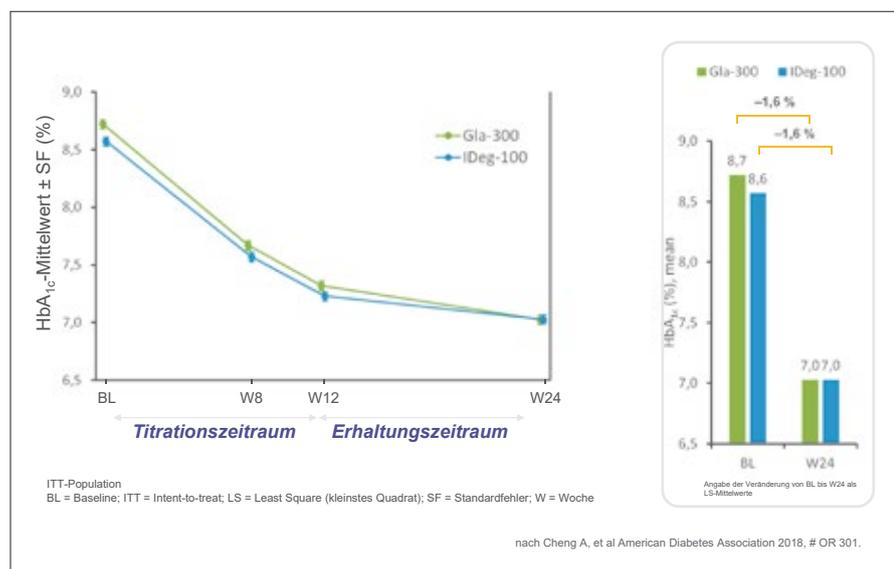


Abbildung 3: Starke Blutzuckersenkung mit Basalinsulin nach nicht erfolgter Zielerreichung mit oralen Antidiabetika. ©sanofi-aventis GmbH

- Insulintherapie ist bei klinischen Zeichen eines Insulinmangels (plötzlicher Gewichtsverlust ohne Einleitung diätetischer Maßnahmen und/oder Training; Heißhunger, Durst, vermehrtes Harnlassen, Leistungsabfall, hohe Blutzuckerwerte z. B. > 300 mg/dL), bzw. bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder nicht effizienter Wirkung oraler Antidiabetika indiziert.
- Langwirksame Insulinanaloge der 2. Generation wie z. B. Toujeo® zeigen eine gleichmäßige Insulinexposition, sind mit einem geringen Hypoglykämierisiko assoziiert und ermöglichen eine einfache Insulintitration.

Literatur:

1. Clodi M, et al. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): S27–S38.
2. Pfützner A, et al. Pioglitazone: an antidiabetic drug with cardiovascular therapeutic effects. Exp Rev Cardiovasc Ther 2004; 4: 445–59.
3. Pfützner A, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1925–31.
4. Huynh K, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther 2014; 142: 375–415.
5. Feldmann EL, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Neuron 2017; 93: 1296–313.
6. Sasso FC, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. JAMA 2004; 291: 1857–63.
7. Selvin E, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010; 362: 800–11.
8. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405–12.
9. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.
10. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837–53.
11. Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with Type 1 Diabetes using insulin injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 371–8.
12. Lind M, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with Type 1 Diabetes treated with multiple daily insulin injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 379–87.
13. Polonski WH, et al. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with Type 1 Diabetes: Further findings from the DIAMOND Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2017; 40: 736–41.
14. Haak T, et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy 2017; 8: 573–86.
15. Beck RW, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care 2019; 42: 400–5.
16. Yoon J. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. Diabetes Complications 2017; 31: 390–4.
17. Jun JE, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 70.

18. Pfützner A, et al. Elevated intact proinsulin levels during an oral glucose challenge indicate progressive β -cell dysfunction and may be predictive for development of Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1307–12.
19. Hotta K, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Ather Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–9.
20. Ridker PM, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65.
21. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
22. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
23. Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
24. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
25. Hemmingsen B, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.
26. Seaquist ER, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 2012; 35: 409–14.
27. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
28. Rawshani A, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633–44.
29. Becker RHA, et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.
30. Toujeo®-Fachinformation. Stand Juni 2019.
31. Bergenstal RM, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in adults with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 2017; 40: 554–60.
32. Pinsky JE, Dassau E. Predictive low-glucose suspend to prevent hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 271–6.
33. Karuza T, Mihaljevic R. BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 10: 17–9.
34. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Roman Mihaljevic
sanofi-aventis GmbH Österreich
Head of Medical Affairs Diabetes
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail: roman.mihaljevic@sanofi.com
www.sanofi.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)