Artikel online veröffentlicht: 01.03.2021

Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig

Insulin – 100 years and still relevant

OPEN ACCESS

Autoren
Rüdiger Landgraf[1], Jens Aberle[2]

Institute
1 Vorstand, Deutsche Diabetes Stiftung, Düsseldorf, Germany
2 Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Schlüsselwörter
Insulin, Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, ICT

Key words
insulin, type 1 diabetes, type 2 diabetes, intensive insulin therapy

eingereicht 08.01.2021
akzeptiert 08.02.2021
online publiziert 01.03.2021

Bibliografie
Diabetologie 2021; 16: 149–161
DOI 10.1055/a-1386-0011
ISSN 1861-9002
© 2021. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commecial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Rüdiger Landgraf
Deutsche Diabetes Stiftung (DDS), Büro: Kölner Landstr. 11, 40591 Düsseldorf, Germany
ruediger.landgraf@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

In der Behandlung des Typ-1-Diabetes ist die Therapie mit Insulin auch 100 Jahre nach seiner Entdeckung weiterhin eine lebensnotwendige Therapie. Der pharmakologische Fortschritt hat die Behandlung erheblich erleichtert und nähert sich der physiologischen Insulin-Sekretion zunehmend an. In der Behandlung des Typ-2-Diabetes hingegen ist die Insulin-Therapie bei den meisten Patienten zunächst nicht notwendig. Lebensstil-Interventionen und moderne Nicht-Insulin Antidiabetika können häufig zu einer lang andauernden Kontrolle der Erkrankung führen. Die Heterogenität des Typ-2-Diabetes führt jedoch dazu, dass einige Patienten früh von einer Insulin-Therapie profitieren. Auch beim Typ-2-Diabetes können moderne Insulin Präparate die Insulin-Behandlung deutlich erleichtern, auch in Kombination mit anderen Antidiabetika. Einleitung und Begleitung einer Insulin-Therapie gehören somit weiterhin zu den Kernaufgaben der Diabetologie.

ABSTRACT

Even 100 years after the first injection, insulin therapy remains vital in the treatment of type 1 diabetes. Pharmacologic innovations have facilitated insulin therapy and narrowed the gap to physiological insulin secretion. In type 2 diabetes insulin treatment is not required in most patients early after diagnosis. Modern antidiabetics and lifestyle therapy can lead to a long standing control of the disease. However, type 2 diabetes is a heterogenous disease and a patients with a deficit in insulin secretion benefit from an early initiation of insulin supplementation. Also combination with other antidiabetics has evolved. Therefore indicating and supporting insulin treatment remains a core component of diabetology.

Seit der Entdeckung des Insulins vor hundert Jahren und seiner klinischen Einführung in die Therapie des Diabetes ist dieses Stoffwechselhormon bisher die wichtigste Errungenschaft in der Diabetologie und für Millionen von Menschen mit Diabetes lebensrettend und lebenslang notwendig [1]. Bis zur Einführung von Humaninsulin – gentechnologisch produziert im Jahr 1982, wurden mehr oder weniger reine Rinder- und Schweine-Insulin-Präparationen unterschiedlicher Galenik klinisch angewandt. Die Verfügbarkeit von Humaninsulin in beinahe unbegrenzter, aber kostspieliger Menge war ein Meilenstein in der Insulin-Substitutionstherapie. Damit konnte erstmals der Slogan „das falsche Insulin, am falschen Ort, zur falschen Zeit, in einer physiologisch inkorrekten Dosis“ abgewandelt werden, denn es war nun möglich, zumindest natives Insulin zu substituieren. Mit der Neuentwicklung des ersten schnell wirkenden Insulinanalogons (lispro) 1996 und dem ersten lang wirkenden Insulin glargin im Jahr

2000 folgten weitere schnell wirkende Insulinanaloga (aspart, glulisin), das faster Insulin aspart (fiAsp) 2017, Insulin lispro 200 und kürzlich ultraschnelles Insulin lispro (URLI) 2020, sowie lang wirkende Insuline (detemir (2004), degludec (2014), glargin 300 (2015), glargin 100 Biosimilar (2017)) [2–24]. Damit haben sich die Möglichkeiten einer individualisierten Insulinbehandlung von Menschen mit Diabetes wesentlich erweitert und es wurden die Möglichkeiten geschaffen, eine Basis-Bolus-Strategie der Insulinsubstitution umzusetzen. Dennoch wird an einer Reihe von neuen Insulinpräparationen geforscht, um die bisherigen Probleme einer physiologischeren Insulinsubstitution und für den Patienten einfacheren und angenehmeren Anwendung zu lösen: noch schneller (z. B. BioChaperone® Insulin lispro 300) und noch länger wirkende Insulinanaloga (z. B. pegyliertes Insulin lispro oder Insulin icodec [25]) sowie andere Applikationsformen (oral, nasal, inhalativ, dermal). Ein ganz neuer Ansatz sind glukosesensitive (sog. „Smart") Insuline mit dem Ziel einer glukoseabhängigen Insulinfreisetzung (GRIs), wie z. B. mechanische GRIs, polymer- und matrixbasierte GRIs, molekulare GRIs [26, 27]. Damit wäre für viele Patienten ein weiterer Schritt in Richtung Normalisierung des Stoffwechsels und weitgehend uneingeschränkter Lebensqualität ohne Glukosemonitoring und schwere Unterzuckerungen getan.

Die kritische Frage bleibt jedoch: Können wir uns in unserem Gesundheitssystem die zukünftigen Innovationen in der Insulintherapie leisten? Aufgrund der Rabattierung der Insulinanaloga in Deutschland besteht im Gegensatz zu vielen anderen Ländern auch kein echter ökonomischer Nachteil bei den Kostenträgern bei der Anwendung von Insulinanaloga. Dennoch sollte man realisieren, dass sich weltweit der größte Teil der Menschen mit Diabetes Insulin kaum oder gar nicht leisten kann [28, 29]. Daher bedarf es neuer Perspektiven für die Verfügbarkeit von Insulinen in Dosis und Qualität [30], die insbesondere auch in der Vielzahl humanitärer Krisen (z. B. Biosimilar-Insuline) umgesetzt werden [30, 31].

Schulung/Training für eine Insulintherapie

Voraussetzung für eine adäquate Schulung ist die Expertise des Behandlungsteams. Je nach Strategie einer Insulintherapie, dem Typ des Diabetes, den individuellen Therapiezielen, Kompetenzen und Möglichkeiten vonseiten des Menschen mit Diabetes ist eine spezifisch strukturierte, evaluierte Schulung notwendig [www.leitlinien.de/nvl/diabetes: NVL Strukturierte Schulungsprogramme; www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/behandlung/leitlinien]. Nur so besteht für den Patienten die Chance, Insulin adäquat einzusetzen, um z. T. schwerwiegende metabolische Folgen wie schwere Unter- oder Überzuckerungen weitgehend zu vermeiden.

Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist pathogenetisch eine sehr heterogene Insulinmangelkrankheit, die unterschiedliche Präventions- und Therapiestrategien erfordert [32].

Es besteht kein Zweifel, dass eine Insulinsubstitution zur „Quasi-Normalisierung" des Stoffwechsels nur mithilfe einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder einer Insulinpumpentherapie (CSII) mit dem klinischen Beginn der Erkrankung bei den meisten Menschen (ausgenommen bei Menschen, die diese Therapiestrategie nicht umsetzen wollen oder können) mit einem Typ-1-Diabetes die Therapie der Wahl ist. Denn so können mikro-, aber auch makroangiopathische und neurologische Folgen des Diabetes verhindert, verbessert oder deren Entstehung zumindest verzögert werden. Dies wurde eindrücklich besonders in der DCCT/EDIC-Langzeitstudie über 30 Jahre belegt [33, 34]. Auch in der Cochrane-Analyse von Fullerton et al. [35] zeigte sich, dass strikte Glukosekontrolle die Entwicklung mikroangiopathischer Komplikationen signifikant reduziert. Dies betrifft insbesondere jüngere Patienten mit relativ kurzer Diabetesdauer. Bei den meisten Studien waren makrovaskuläre Komplikationen kein primärer Endpunkt und wurden selten adressiert, oder die Inzidenz war zu gering, um belastbare Aussagen zu treffen. In der Metaanalyse von Kähler [36] fand sich aber auch ein signifikanter Vorteil strikter metabolischer Einstellung auf den Composite-Endpunkt makroangiopathische Komplikationen und Nephropathie.

Die mit immensem medizinischem, wissenschaftlichem und ökonomischem Aufwand verbundenen alternativen Möglichkeiten einer glukoseabhängigen Insulinsubstitution, z. B. die Pankreas- oder Inseltransplantation, können wegen noch vieler offener Fragen und Komplikationen (z. B. chronische Immunsuppression) sowie hoher Kosten und der Organknappheit, nur ganz wenigen Menschen mit einem Typ-1-Diabetes bei speziellen Indikationen erfolgreich angeboten werden [37–40]. Auch eine Stammzelltherapie befindet sich noch weitgehend im experimentellen Stadium [41, 42]. Aus vielerlei Gründen wäre auf lange Sicht die Primärprävention des Diabetes wünschenswert [43].

Bis dahin bleibt die exogene Insulinzufuhr durch individualisierte Algorithmen die einzige Strategie zur Erreichung des mit dem Patienten konsentierten Therapieziels [44]. Dieses Vorgehen hat sich in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Insuline und anwenderfreundlicher Applikationssysteme wie Pens und Pumpen, sowie das Selbstmonitoring der Plasmaglukose (CGM/FGM) für den Patienten und den Therapeuten wesentlich verbessert. Closed-Loop-Systeme = „Automated Insulin Dosing (AID)" mit und ohne Glukagon-Applikationsmöglichkeiten sind der nächste vielversprechende Schritt zu einer noch physiologischeren Substitution von Insulin und zu einer bedeutenden Erleichterung für die Menschen mit Typ-1-Diabetes [45, 46].

Dennoch sind die AID-Systeme noch problematisch wegen u. a.:

- zeitlicher Differenz zwischen Blut- und interstitieller Glukose,
- Ungenauigkeit der CGM Systeme (MARD > 10 %),
- subkutaner Applikation von Insulin = Zeitverzug bis zum Wirkeintritt,
- unbefriedigender Steuerung prandialer Glukosewerte (Präbolus, Spritz-Ess-Abstand etc.),
- technischer Probleme und Interferenzen (z. B. Cyber-Interferenz) und
- hoher Kosten.

Mit den **schneller wirkenden Insulinanaloga** wird der Eintritt des glukosesenkenden Effekts beschleunigt, die postprandialen Glukosewerte bei deutlich verringertem Spritz-Ess-Abstand (bis zur Möglichkeit der Applikation während oder nach der Nahrungszufuhr) werden besser kontrolliert, die Wirkdauer wird kürzer und damit die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten geringer, das

Risiko insbesondere für nächtliche Hypoglykämien kleiner und die Insulinstrategie wesentlich flexibler. Damit sind diese Insuline, insbesondere auch bei der Anwendung von Insulinpumpen und AID-Systemen, für viele Patienten alltagstauglicher, was zur Therapiezufriedenheit und -adhärenz wesentlich beiträgt [47–49]. Bei der Insulinpumpentherapie insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen [50] sind rasch wirkende Insulinanaloga (auch höher konzentrierte schnell wirkende Insulinanaloga) zur Optimierung der Steuerung der Insulineffekte besonders vorteilhaft. Dies zeigt sich eindrücklich bei der Anwendung von FGM/CGM-Systemen verbunden mit der Möglichkeit einer rechtzeitigen Insulindosissteigerung oder -absenkung in Abhängigkeit von der zeitnahen Trendanalyse der interstitiellen Glukose. Dies führt nicht nur zur Verringerung der Glukosevariabilität und von Hypoglykämien, sondern auch zur Steigerung der Time in Range (TIR) der interstitiellen Glukose. Insbesondere um die Vorteile von Closed-Loop-Systemen optimal auszunutzen, bedarf es sehr schnell wirkender Insulinanaloga, um dem Therapieziel Glukosenormalisierung noch näher zu kommen [51].

Länger wirkende Insulinanaloga haben Vorteile bei der ICT von Menschen mit Typ-1-Diabetes in Hinsicht auf die Wirkdauer des Insulins und damit die Verringerung der täglichen Insulininjektionen. Einfachere Insulinstrategien sind für viele Patienten wünschenswert (Keep it simple!). Die Notwendigkeit einer Spätmahlzeit fällt meist weg (günstig für die häufig beobachtete Gewichtszunahme unter Insulin), die Wirkprofile sind flach (insbesondere auch wegen der höher konzentrierten Präparationen), und die Absorption des Insulins ist besser reproduzierbar [4]. Auch dies trägt ganz wesentlich dazu bei, die Glukosevariabilität zu verbessern und das Risiko für Hypoglykämien (insbesondere nachts!) im Vergleich zu NPH-verzögerten Insulinpräparationen signifikant zu senken [6].

Eine Insulinantikörperbildung infolge von Insulinanaloga ist klinisch irrelevant [52, 53]. Die Induktion von bestimmten Krebserkrankungen hat sich nicht bestätigt [54].

Nicht-Insulin-Therapien als Add-on zur Insulinsubstitutionstherapie des Typ-1-Diabetes

Die Heterogenität des Typ-1-Diabetes [32, 54], die relative hohe Rate von Patienten, die ihr Therapieziel trotz intensiver Schulung und Ausschöpfung aller Möglichkeiten nicht erreichen, die z. T. negativen Effekte einer intensivierten Insulintherapie wie Gewichtszunahme mit Entwicklung einer Insulinresistenz und die nicht zu unterschätzende Gefahr schwerer Hypoglykämien sowie der mögliche negative Einfluss auf das psychosoziale Wohlbefinden unterstreichen die Bedeutung der Suche nach weiteren adjuvanten z. T. auch Nicht-Insulin-Therapien [54, 55]. Dies wird unterstützt durch die Auswertung neuer Behandlungsansätze bei Menschen mit einem Typ-2-Diabetes, die einen signifikanten Nutzen neuer Antidiabetika in Bezug auf renale und kardiovaskuläre Komplikationen nachwiesen.

So konnte gezeigt werden, dass bei Menschen mit einem unzureichend kontrollierten Typ-1-Diabetes **SGLT2-Hemmer** (Cana-, Dapa-, Empa-, Sotagliflozin) [56–58] den HbA_{1c}-Wert signifikant reduzieren konnten, begleitet von einer Gewichtsreduktion und einer Verminderung des Insulinbedarfs ohne eine vermehrte Rate von schweren Unterzuckerungen. Diese additive Therapie ist jedoch assoziiert mit einer höheren Rate an Ketoazidosen und Genitalinfektionen unter SGLT2-Hemmern. Aufgrund von zu wenigen Daten (zu geringe Zahl von Patienten mit Typ-1-Diabetes, zu kurze Beobachtungszeiten) besteht derzeit vonseiten der EMA nur eine Zulassung von Dapagliflozin und Sotagliflozin [59].

Ob SGLT2-Hemmer daher zukünftig einen Platz in der Add-on-Therapie zu Insulin des Typ-1-Diabetes erhalten, hängt sicherlich von weiteren klinischen Studien ab, die die Frage beantworten müssen, speziell welche Patienten von dieser Substanzklasse profitieren und welche Menschen unter dieser Zusatztherapie insbesondere durch Ketoazidosen gefährdet sind. Dies lässt sich insbesondere durch längere Beobachtungszeiten und Real-World-Daten herausfinden [59–61]. Am ehesten werden erwachsene Menschen mit Typ-1-Diabetes infrage kommen, die kooperativ und gut geschult sind, eine geringe Neigung zu Ketoazidosen besitzen, deren HbA_{1c}-Wert zwischen 9 und 10 % (75–86 mmol/mol Hb) liegt, die eine tägliche Insulindosis von mindestens 20–30 E benötigen und die an Übergewicht/Adipositas leiden. Inzwischen ist Dapagliflozin (5 mg/d) bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einem BMI > 27 kg/m^2 in Deutschland zugelassen.

KetoAWARE ist ein Online-Schulungsprogramm zur detaillierten Aufklärung der Patienten über Ketoazidosen (www.fidam.de/ketoaware/registrierung-deutsch/download-deutsch). Zur Sicherheit sollten Patienten mit einem Typ-1-Diabetes, die für eine zusätzliche SGLT2-Hemmer-Behandlung infrage kommen, diese Schulung erhalten.

Die Anwendung von **GLP-1-Rezeptoragonisten als Add-on zu Insulin** ist eine weitere neue Option in der Therapie von Menschen mit einem Typ-1-Diabetes, insbesondere weil umfangreiche Studien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes den Vorteil dieser Substanzklasse nachweisen konnten: Steigerung der endogenen Insulinsekretion, Inhibierung der Glukagonfreisetzung, Verzögerung der Magenentleerung, Steigerung des Sättigungsgefühls, häufig eine beeindruckende Gewichtsreduktion, signifikante Verringerung renaler und kardiovaskulärer Endpunkte einschließlich der Gesamtmortalität [62, 63]. Kürzlich wurden 2 große randomisierte, placebokontrollierte Studien publiziert. In der ADJUNCT-ONE-Studie (n = 1398) wurde Liraglutid (0,6, 1,2, und 1,8 mg) im Vergleich zu Placebo als Add-on zur Insulinbehandlung über 52 Wochen untersucht [64]). In einer Dosierung von 1,2 und 1,8 mg zeigte sich eine bessere, wenn auch klinisch wenig relevante HbA_{1c}-Wert-Senkung (–0,5 %) im Vergleich zu Placebo (–0,3 %). Wesentlich eindrücklicher war der Gewichtsverlust unter Liraglutid: 3 bzw. 4 kg (1,2 vs. 1,8 mg Lira) im Vergleich zu Placebo mit einer Gewichtzunahme von ca. 1 kg. In der ADJUNCT-TWO-Studie (n = 835), die über 26 Wochen ausgelegt war [65], führte Liraglutid in Kombination mit Insulin zu einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts um 0,2–0,3 % bei gleichzeitiger Insulindosisreduktion vorwiegend des prandialen Insulins um 3–6 E/täglich. Während das Körpergewicht unter Placebo weitgehend konstant blieb, kam es unter Liraglutid (0,6, 1,2, und 1,8 mg) zur Reduktion des Körpergewichts um 2,5, 4,0 und 5,1 kg. Die Rate schwerer und nächtlicher Hypoglykämien war in beiden Studienarmen vergleichbar; Ketosen waren unter Liraglutid 1,8 mg häufiger.

In retrospektiven und Open-Label-Studien führte die Add-on-Gabe von GLP-1-Rezeptoragonisten zur einer HbA_{1c}-Wert-Senkung von 0,4–0,9 % bei weitgehend unveränderter Glukosevariabilität, einem Gewichtsverlust von 2–7 % und einer Reduktion der Insulindosis um 0–49 % [54]. Die GLP-1-RA-Therapie als Add-on zu Insulin hat demnach eine Reihe von metabolischen Vorteilen [66] vor allem bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer β-Zell-Restfunktion und bei adipösen Menschen mit Typ-1-Diabetes. Es bleibt jedoch unklar, ob Patienten mit Typ-1-Diabetes auch im Hinblick auf mikro- und makrovaskuläre Endpunkte profitieren.

Es muss jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes derzeit nicht zugelassen ist und die oben diskutierten potenziell positiven Effekte derzeit intensiv wissenschaftlich diskutiert werden.

Seit Jahrzehnten wird **Metformin** als adjuvante Therapie zu Insulin insbesondere bei übergewichtigen (insulinresistenten) Menschen mit Typ-1-Diabetes eingesetzt. Dabei zeigten sich in einer Metaanalyse je nach untersuchten Kollektiven (Jüngere vs. Ältere, hoher HbA_{1c}-Wert vs. bessere glykämische Kontrolle, hohe Insulindosen) unterschiedliche Effekte auf HbA_{1c}-Wert, Gewicht und Insulinbedarf. Es wurden eine Reduktion des Körpergewichts zwischen 1,7 und 6 kg, der durchschnittlichen täglichen Insulindosis von 6,6 E und eine Absenkung des Gesamtcholesterins zwischen 11,6 und 15,4 mg/dl (0,6–0,9 mmol/l) beobachtet, jedoch ohne Verbesserung des Glukosestoffwechsels [67]).

Eine große randomisierte, kontrollierte Studie [68, 69] untersuchte mögliche kardiovaskuläre Vorteile von Metformin bei Typ-1-Diabetes. In der Beobachtungszeit von im Mittel 3 Jahren fanden sich geringe Verbesserungen von Körpergewicht und Glukosekontrolle, aber der primäre Endpunkt der Studie, nämlich Reduktion der Intima-Media-Dicke, wurde nicht erreicht, obgleich deren Progression verlangsamt werden konnte.

Typ-2-Diabetes

Während eine Insulinsubstitution unmittelbar nach klinischer Diagnose eines Typ-1-Diabetes lebensnotwendig ist, wird die Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes weiterhin heftig diskutiert mit den Fragen: ob – wann – wie? Denn besonders der Typ-2-Diabetes ist eine sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die u. a. durch vererbte und erworbene Insulinresistenz [70] und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen [71] mit unterschiedlichem Ausmaß charakterisiert ist. Das Fortschreiten dieser Stoffwechselstörungen erfolgt in sehr unterschiedlicher Geschwindigkeit und verschiedenster Ausprägung (72, 73). Wichtig ist, dass man bei der Diagnostik des Diabetes und der Einleitung einer Pharmakotherapie an die relativ große Zahl von Menschen mit einer Nicht-Typ-2-Diabeteserkrankung denkt (MODY, LADA, Pankreaserkrankungen u. a.) und eine entsprechende Differenzialdiagnostik einleitet [74].

Die Dynamik der Verschlechterung des Stoffwechsels (Insulinresistenzsteigerung, Insulinsekretionsdefizit) des Typ-2-Diabetes lässt sich wesentlich durch beeinflussbare Risikofaktoren des Typ-2-Diabetes günstig modifizieren (▶ **Tab. 1**). Insbesondere

▶ **Tab. 1** Beeinflussbare Risikofaktoren für eine Verschlechterung des Stoffwechsels durch Steigerung der Insulinresistenz und Verminderung β-Zell-Reserve.

- viszerale Adipositas
- Fettleber, Pankreaslipomatose
- körperliche Inaktivität
- energiereiche, ballaststoffarme Nahrung
- starker Zuckerkonsum (Softdrinks etc.)
- übermäßiger Alkoholgenuss (Fettleber)
- schlechter Schlaf (obstruktive Schlafapnoe, OSA)
- Rauchen
- Depression
- diabetogene Medikamente
- diabetogene Umwelt (u. a. „Deprivation“ = Benachteiligung infolge Mangels an Ressourcen, übermäßiger chronischer Lärm und Luftverschmutzung)

das Erreichen einer Gewichtsreduktion kann dabei zu einer Diabetesremission führen und eine medikamentöse Therapie ersetzen. In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass bei erfolgreicher nichtmedikamentöser Therapie mit Erreichen des individuellen Therapieziels eine vorübergehende medikamentöse Behandlung einschließlich Insulin eventuell reduziert oder sogar abgesetzt werden muss.

Die klinische Manifestation des Typ-2-Diabetes nimmt besonders mit fortschreitendem Alter zu, und er wird nicht selten wegen seines schleichenden atypischen Verlaufs spät erkannt [75]. Infolgedessen bestehen bei diesen Menschen häufig bereits diabetesassoziierte und mit dem Diabetes nicht im Zusammenhang stehende Krankheiten. Multimorbidität und Polypharmazie sind daher bei vielen Menschen mit Typ-2-Diabetes die Regel. Daher sind die metabolischen Therapieziele für Menschen mit einem Typ-2-Diabetes sehr unterschiedlich. Die therapeutischen Konsequenzen folgen den individuellen Therapiezielen und den Wünschen der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Die letzten Jahre haben der Diabetologie neben Insulinanaloga und den vielen technischen Errungenschaften eine Fülle neuer Medikamente (SGLT2-Hemmer, GLP-1-Rezeptoragonisten) beschert mit dem großen Potenzial, neben ihren glukosesenkenden auch signifikante Effekte auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte zu haben [76–81], und dies bei relativ günstigem Nebenwirkungsprofil sowie positiven Gewichtsverläufen, klinisch häufig relevanten Blutdrucksenkungen und einem signifikant niedrigeren Hypoglykämierisiko (s. u.).

Mit diesen neuen Substanzen – in umfangreichen randomisierten, kontrollierten Studien belegt – wurde die Notwendigkeit des Beginns einer Insulintherapie bei vielen dieser Patienten zeitlich deutlich nach hinten verschoben, oder man kann ganz darauf verzichten. Dabei gilt der Slogan „So früh wie nötig – so einfach wie möglich – start slow“. Ähnliches gilt für die Lebensstiltherapie.

Bei einigen Patienten kann es jedoch sein, dass eine sehr frühzeitige, aber vorübergehende (2–3 Wochen) Insulintherapie das Potenzial hat, die β-Zellen zu entlasten („keep β-cells at rest“!) und damit eine längerfristige pharmakafreie Remission des Typ-2-Diabetes bei ca. 46 % der Patienten nach 12 und 42 % nach 24 Monaten zu erreichen [82, 83]. Es ist jedoch zu früh, eine

solche Insulinstrategie generell zu empfehlen, weil die Zahl der Studien und ihrer Teilnehmer relativ klein ist, die Heterogenität der Studien groß und weil es nicht klar ist, wann der günstigste metabolische Zeitpunkt zur Insulinintervention besteht und welche Patienten potenziell profitieren [84].

Wie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes scheint jedoch eine strikte metabolische Kontrolle direkt nach klinischer Diagnose auch bei Individuen mit einem Typ-2-Diabetes entscheidend für zukünftige diabetesbedingte Komplikationen zu sein (sog. metabolic memory oder legacy effect; [85, 86]). Im Vergleich zu einem HbA_{1c}-Wert < 6,5 % (< 48 mmol/mol Hb) für das erste Jahr nach Diagnose hatten z. B. in der Diabetes-and-Aging-Studie (mittlere Follow-up-Zeit 13,0 Jahre, N = 34,737, mittleres Alter: 56,8 ± 11,0 Jahre) Patienten mit einem höheren HbA_{1c}-Wert ein gesteigertes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen; und bei einem HbA_{1c}-Wert ≥ 7,0 % (≥ 58 mmol/mol Hb) bestand sogar eine signifikante Assoziation zu einer höheren Mortalität [87].

Klare Indikationen für eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes sind in der ▶ **Tab. 2** aufgeführt.

Es bestehen jedoch erhebliche Barrieren gegen eine Insulinbehandlung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes aus Patienten- („psychologische Insulinresistenz“) und aus Betreuersicht (▶ **Tab. 3**) [88–90].

Es zeigten sich jedoch auch erhebliche Barrieren für den Beginn einer Insulintherapie aus Sicht des Betreuerteams (▶ **Tab. 4**) [88–90]. Infolgedessen kommt es nicht selten zu Verzögerungen (z. T. über Jahre) des Beginns der Insulinbehandlung mit besserer metabolischer Kontrolle und der Gefahr der Entwicklung oder raschen Progression von diabetesspezifischen und -assoziierten Komplikationen [91].

Nicht nur aus diesen Gründen ist ein von den Patienten und Ärzten geschätzter, metabolisch und kardiorenal sinnvoller sowie einfacher Einstieg in eine Injektionstherapie mit einem **GLP-1-Rezeptoragonisten nicht selten verknüpft mit oralen Antidiabetika und/oder einem Basalinsulin** (▶ **Tab. 5**).

GLP-1-Rezeptoragonisten haben aufgrund ihrer positiven Effekte auf kardiorenale Endpunkte und metabolische Parameter wie Gewichtsabnahme, bessere metabolische Kontrollen (nüchtern + postprandial) und kaum Hypoglykämien inzwischen einen hohen evidenzbasierten Stellenwert in der antidiabetischen Therapie als Mono-, aber auch als Kombinationstherapie [80, 81, 92, 93]. Außerdem hat die Kombination von Basalinsulin mit GLP1-RA deutliche Vorteile im Vergleich zu einer CT und ICT in Bezug auf Körpergewicht, Hypoglykämien, Blutdruck, Fettstoffwechsel und weniger deutlich für die Glukosekontrolle [79, 92, 94–96].

Spätestens mit dem Beginn einer individuellen zielorientierten Insulintherapie sind jedoch eine problemorientierte Schulung und ein praktisches Training notwendig, dessen Umfang von der Insulinstrategie abhängt. Diese Schulung sollte sich vor allem fokussieren auf den Zusammenhang zwischen Ernährung und Insulin, körperlicher Aktivität und Insulin, Alkohol und Medikamenten und der Gefahr für Hypoglykämien und auf ein therapiezielorientiertes Glukosemonitoring.

Stufenschemata in Form von Algorithmen sind zwar übersichtlich und praktisch, spiegeln aber nicht die Notwendigkeit wider, dass in Abhängigkeit vom Grad der hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung schon nach Diagnosestellung oder bei akuten schweren Entgleisungen im Rahmen von Infektionen, Traumata, Operationen oder anderen erheblichen Stresssituationen eine vorübergehende oder dauerhafte Insulintherapie notwendig sein kann. Insulin ist – wie häufig gesehen – nicht die „letzte“ Therapieoption, sondern die Chance einer raschen Verbesserung von

▶ **Tab. 2** Indikationen für eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes*.

- akute hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen
- Patientenpräferenz
- Nichterreichen der metabolischen Therapieziele mit oralen Antidiabetika mit oder ohne GLP-1-Rezeptoragonisten
- Kontraindikationen für und Nebenwirkungen von OADs
- (prä)terminale Niereninsuffizienz
- perioperativ (größere chirurgische Eingriffe)
- häufig bei intensivmedizinischer Betreuung
- akute schwere Krankheiten

* Andere Diabetestypen wie Gestationsdiabetes, Insulinmangel bei Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse wie Mukoviszidose, Hämochromatose und chronische Pankreatitis erfordern häufig im Verlauf eine Insulintherapie.

▶ **Tab. 3** Barrieren für eine Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

- Ich fühle mich wohl, ich brauche kein Insulin
- Unsicherheit, Überforderung, Überzeugung, es nicht zu schaffen
- Unzufriedenheit, Wut, Enttäuschung, Mutlosigkeit
- Unzureichende Gesundheitskompetenz
- Mein Leben muss sich komplett ändern
- Angst vor Hypoglykämien
- Angst vor Gewichtszunahme
- Angst, die Flexibilität im Alltag zu verlieren
- Angst vor beruflichen und sozialen (z. B. Reisen) Einschränkungen
- Angst, in der Öffentlichkeit zu spritzen
- Diskriminierung durch Injektionstherapie
- Spritzenangst
- Überzeugung, dass der Beginn einer Insulinbehandlung eine besonders schwere Verlaufsform der Krankheit anzeigt und es mit dem Leben bald zu Ende geht
- Schuldgefühle, weil die bisherigen Therapien „versagt“ haben

▶ **Tab. 4** Barrieren gegen eine Insulinbehandlung aus Betreuersicht.

- Patient weigert sich oder ist nicht fähig, die Therapie umzusetzen
- Falsche Rücksichtnahme dem Patienten gegenüber
- Unzureichende Diabeteskompetenz
- Von Insulin als Therapieoption nicht überzeugt
- Angst vor Hypoglykämien
- Angst vor Gewichtszunahme
- Angst vor der mangelnden Therapieadhärenz des Patienten
- Komplexität der Therapie
- Angst, Patienten zu verlieren („Lost to follow-up“)
- Größerer Ressourcenbedarf (Schulung, Zeitaufwand bei Betreuung oder Organisation, Budget)

▶ **Tab. 5** Einfacher und für den Patienten meist unproblematischer Einstieg in eine Insulinbehandlung: Vor- und Nachteile.

Therapie	Vorteile	Nachteile
Kombination von Basalinsulin mit oralen Antidiabetika	▪ Geeignet zum Einstieg in eine Insulin-therapie, gute Akzeptanz ▪ Unkompliziertes, relativ sicheres Thera-piekonzept ▪ Beeinflusst vor allem die Nüchtern-Glukose ▪ Mahlzeiten-unabhängig ▪ Geringer Schulungsaufwand ▪ Relativ niedriges Hypoglykämie-Risiko ▪ Einfache Selbsttitration ▪ Geringes Glukose-Monitoring (morgens!, ab und zu nachts) ▪ Basal-Insulin-Analoga induzieren weniger Hypoglykämien als NPH, insbesondere nachts	▪ Deckt postprandiale Glukose-Spitzen kaum ab ▪ Falls hohe Basalinsulin-Dosen notwendig sind, ist eine Basis-Bolus-Therapie oder eine Mischinsulin-Therapie indiziert ▪ Gewichtszunahme
Kombination von Basalinsulin mit GLP-1-RA mit/ohne orale Antidiabetika	▪ Einfacher Beginn ▪ Einfache Dauertherapie ▪ Gute Fasten- und postprandiale Glukose-Kontrolle ▪ Keine vermehrten Hypoglykämien ▪ Kombinierbar mit OADs ▪ Weniger Insulinbedarf ▪ Weniger starke Gewichtszunahme oder Gewichts-neutral ▪ Positive renale und kardiovaskuläre Endpunkte	▪ Mäßige gastrointestinale Verträglichkeit (vor allem initial bei 12–15 % Patienten) ▪ Kosten

▶ **Tab. 6** Weitere Strategien einer Insulinsubstitution bei Menschen mit Typ-2-Diabetes.

Therapie	Vorteile	Nachteile
Konventionelle Therapie 1–2 Injektionen eines Kombinationsinsulins in fester Mischung (mit Humaninsulin oder als Analog-Mischinsuline)	▪ Relativ einfach für Patient und Diabetesteam (z. B. in der Altenpflege) zu handhaben ▪ Bedarf fester Lebensgewohnheiten ▪ Beeinflusst Nüchtern- und postprandiale Glukose nach relativ starrem Schema	▪ Wenig flexible Therapie ▪ Neigung zu Hypoglykämien (vormittags, nachts) ▪ Zwischenmahlzeiten notwendig ▪ Neigung zu Hyperglykämien (vor dem Abendessen und nüchtern) ▪ Häufig klinisch relevante Gewichtszunahme
Supplementäre Insulintherapie Mit Normalinsulin oder kurzwirksamen Insulin-Analoga	▪ Flexiblere und spontanere Lebensführung möglich ▪ Deutliche Verbesserung der postprandialen. Plasmaglukose ▪ Keine Zwischenmahlzeiten (geringere Ge-wichtszunahme oder Gewichtsneutralität)	▪ Meist zu jeder Hauptmahlzeit (1–3) ▪ Glukose und ggf. KH-Mengen- adaptiert s. c. Injektionen ▪ Deckt eventuell notwendiges Basalinsulin kaum ab ▪ Hypoglykämie-Risiko bei körperlicher Anstrengung und postprandial ▪ Erhöhter Schulungsaufwand
Intensivierte Therapie Insulinbedarf wird nach Basal- und Bolus-Insulin aufgeteilt Synonyme: **Funktionelle Insulintherapie** **Flexible Insulintherapie**	▪ Beeinflusst Nüchtern- und postprandiale Glukose ▪ Keine Zwischenmahlzeiten notwendig ▪ Größte Flexibilität	▪ Erhöhter Schulungsaufwand ▪ Schwieriger zu handhaben ▪ Gewichtzunahme ▪ Häufiges Glukosemonitonng ▪ Hypoglykamieneigung

Stoffwechsel, akuten und chronischen Komplikationen sowie der Lebensqualität.

Weitere Strategien einer Insulinsubstitution bei Menschen mit Typ-2-Diabetes

Konventionelle Therapie (▶ Tab. 6)

Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). Blutglukosemessungen zu definierten Zeiten über mehrere Tage verteilt unter Alltagsbedingungen werden empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen (30/70, 50/50) mit Humaninsulin oder Insulinanaloga verwendet, die meist 2 × täglich, zum Frühstück (ca. 30 % der Menschen in Deutschland nehmen kein Frühstück ein!) und zum Abendessen, verabreicht werden. Die Insulintherapie sollte unbedingt an das Essverhalten der Patienten angepasst werden, was im Alltag bei auf Hilfe angewiesenen Patienten häufig erhebliche Kompromisse erfordert. Daher ist eine detaillierte Ernährungsanamnese nötig, insbesondere auch, ob der Patient ein „Frühstücker" ist, was seine Hauptmahlzeit ist etc. Eine konventionelle Insulintherapie ist vorwiegend bei einem festen Ernährungsplan und Tagesablauf erfolgversprechend. Da es keine klinisch relevanten Unterschiede in der metabolischen Kontrolle, der Hypoglykämierate, dem Körpergewicht und der Insulindosis zwischen einer Insulintherapie mit fixen Insulinkombinationen und einer Therapie mit einem Basal-Bolus-Regime gibt, ist die Kombinationstherapie eine Alternative bei einer Reihe von Menschen mit einem Typ-2-Diabetes [97].

Supplementäre Therapie oder Prandiale Insulintherapie

Die Substitution kurz wirksamer Insuline vor den Hauptmahlzeiten ist dann sinnvoll, wenn bei Glukosetagesprofilen die Nüchternglukose meist im Zielbereich ist, aber die postprandialen Werte deutlich oberhalb des individuellen Therapieziels liegen. Prandiale Insulintherapien können sowohl mit Normalinsulin als auch mit kurz wirksamen Analoga durchgeführt werden. In den meisten europäischen Ländern werden vorwiegend kurz wirksame Insulinanaloga eingesetzt, wobei in der Cochrane-Analyse 2018 kein eindeutiger Vorteil von schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulin bei Menschen mit Typ-2-Diabetes gefunden wurde [98]. Dies steht im Widerspruch zu den praktischen Erfahrungen sehr vieler Patienten und ihrer Betreuer. In der kürzlich publizierten Metaanalyse [49], in der Vorteile in Bezug auf Stoffwechselparameter (postprandiale Glukose, HbA_{1c}) von schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulin bei Typ-1-Diabetes gefunden wurden, waren die Analysen bei Typ-2-Diabetes nicht aussagekräftig.

In der täglichen Praxis bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den im Handel befindlichen kurzwirksamen Insulinanaloga. Die individuelle Auswahl orientiert sich vorwiegend an den Präferenzen und der unterschiedlichen Handhabung der verschiedenen Insulin-Applikationssysteme.

Mit dem ultraschnell wirkenden Insulin aspart kann jedoch wie beim Typ-1-Diabetes auch bei Menschen mit Typ-2-Diabetes eine noch bessere postprandiale Glukoseregulation erzielt werden [99]. Auch das ultraschnelle Insulin lispro (URLI) zeigte in Phase-I-Studien bei Typ-1-Diabetes [100] und Typ-2-Diabetes [101] vergleichbare pharmakodynamische Wirkungen.

Intensivierte Therapie

Synonyme: Funktionelle Insulintherapie oder Flexible Insulintherapie

Die intensivierte Insulintherapie ist gekennzeichnet durch eine Substitution des basalen Insulinbedarfs mit langwirkendem „Basalinsulin" und des prandialen Insulinbedarfs mit kurzwirksamem „Bolus-Insulin" zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus-Regime). Die Insulindosis wird anhand der gemessenen Plasmaglukose- oder der interstitiellen Glukosewerte (CGM) festgelegt. Neben den Glukosewerten ist eine zusätzliche Anpassung der Insulindosis anhand der jeweils aufgenommenen Kohlenhydratmenge nur dann erforderlich, wenn diese von Tag zu Tag stark schwankt. Nimmt der Patient weniger als 3 Hauptmahlzeiten mit Kohlenhydratanteil ein, verringert sich entsprechend die Frequenz der Bolus-Injektionen. Die Vor- und Nachteile dieses für Menschen mit Typ-2-Diabetes aufwendigsten Insulinregimes sind in ▶ **Tab. 6** aufgelistet.

Eine bessere Plasmaglukoseregulation kann mit einer komplementären, supplementären oder Basal-Bolus-Insulintherapie meist besser erreicht werden als mit einer Basalinsulintherapie, wobei das Hypoglykämierisiko jedoch deutlich größer ist als bei einer Therapie mit Basalinsulin plus GLP-1-Rezeptoragonisten oder orale Antidiabetika (ausgenommen Sulfonylharnstoffe) [102, 103].

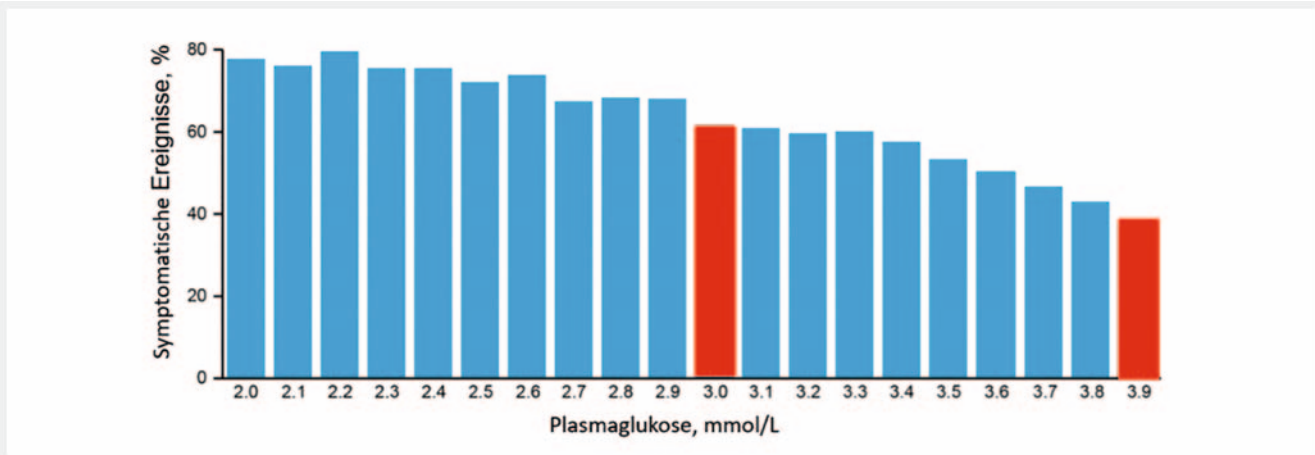
Insulintherapie bei Einschränkung der Nierenfunktion

Die Dosierempfehlungen von Antidiabetika bei nachlassender Nierenfunktion spielen insbesondere auch bei älteren Menschen eine essenzielle Rolle in der Adjustierung der komplexen Therapie auch der Antidiabetika, um schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung zu vermeiden (z. B. Hypoglykämien) [104]. Da sich die Nierenfunktion in kurzer Zeit dramatisch verschlechtern kann (NSAID, Antibiotika, Exsikkose, Infektionen etc.), sind dabei kurzfristige Analysen der Nierenfunktion (eGFR) dringend anzuraten. Sinnvollerweise können keine klaren Angaben über die Insulindosis in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung gegeben werden. Insulin wird vorwiegend über die Leber eliminiert. Insulin wird aber auch in den Nieren metabolisiert und eliminiert (≈10–20 %) [105]. Damit verlängert sich die Halbwertszeit von Insulin mit der Gefahr einer Überinsulinsierung und der damit verbundenen Gefahr schwerer Hypoglykämien. Eine Insulindosisreduktion ist bei reduzierter eGFR daher unbedingt notwendig. Bei Niereninsuffizienz steigt auch die Insulinresistenz, verbunden aber mit verminderter renaler Glukoneogenese mit der Gefahr protrahierter Unterzuckerungen trotz Insulinresistenz. Auf die Insulintherapie bei Menschen mit Nierenersatztherapie (Hämo-, Peritonealdialyse) kann im Rahmen dieser Übersicht nicht eingegangen werden.

Hypoglykämien unter Insulintherapie

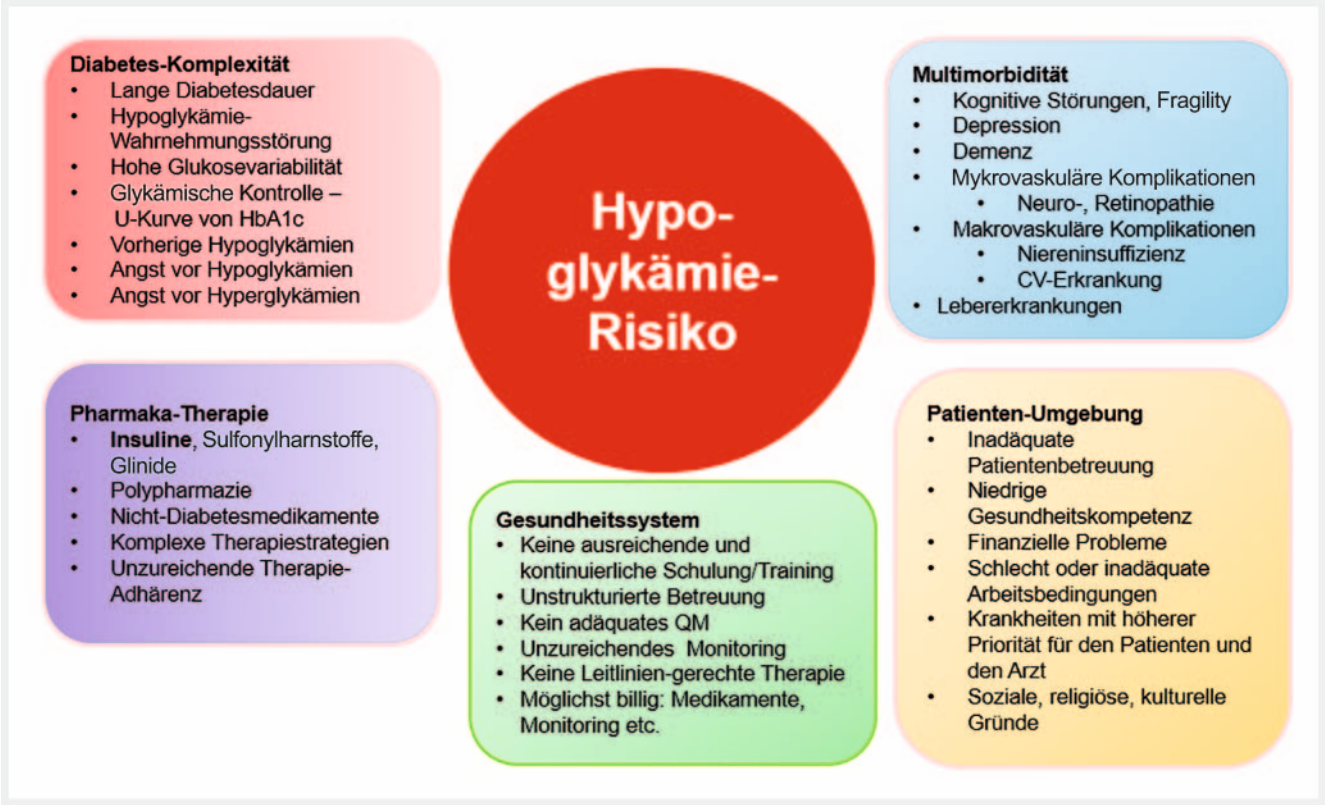
Die gefürchtetste „Nebenwirkung" einer Insulinbehandlung sind schwere Hypoglykämien.

▶ **Abb. 1** International konsentierte Definition einer Hypoglykämie [111, 112].



▶ **Abb. 2** Zusammenhang zwischen Plasmaglukosespiegel und Rate von Hypoglykämiesymptomen in der Analyse der SWITCH-2-Studie [113]. Rot markiert sind die Plasmaglukoseschwellenwerte für Hypoglykämie Grad 1 und 2.

Das Hypoglykämierisiko ist bei Menschen mit einem Typ-1-Diabetes höher als bei Individuen mit einem Typ-2-Diabetes, obgleich Prävalenz und Inzidenz von Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes häufig unterschätzt werden [106–110]. Die Angaben zu Inzidenz und Prävalenz von Hypoglykämien in der Literatur sind jedoch sehr heterogen, denn in vielen Studien werden die inzwischen international anerkannten Definitionen einer Hypoglykämie (Positionspapier der ADA/EASD; [111, 112]) kaum berücksichtigt (▶ **Abb. 1**). Die Angaben sind häufig subjektiv und nicht mit einer zuverlässigen Blutanalyse untermauert. Zudem sind Hypoglykämieraten bei randomisierten Studien im Gegensatz zu Real-World-Studien sowohl bei Menschen mit Typ-1-Diabetes als auch bei jenen mit Typ-2-Diabetes deutlich geringer [110]. Die klassischen Hypoglykämiesymptome fehlen dazu häufig (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, hohes Alter), sind atypisch und u. a. durch Medikamente (u. a. Psychopharmaka, Sedativa) und Suchtmittel (z. B. Alkohol) „verfälscht“. Bei den beschriebenen Daten zu Unterzuckerungen handelt es sich häufig um retrospektive Analysen, obgleich gezeigt werden konnte, dass auch im Real-World-Setting die prospektive Hypoglykämiedaten-



▶ **Abb. 3** Ursachen für Hypoglykämien (Daten nach [115]).

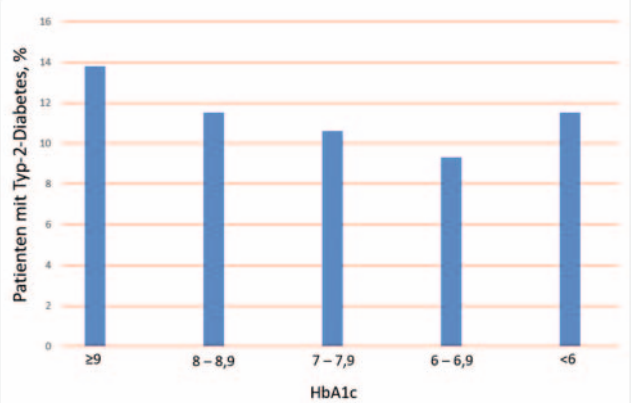
erhebung eine deutlich höhere Inzidenz auch schwerer Unterzuckerungen zeigte [107].

Die neueren Insulinanaloga führen bei adäquatem Einsatz sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes zu weniger Hypoglykämien, wobei insbesondere die Neigung zu nächtlichen Unterzuckerungen durch Insulin degludec und Glargin300 reduziert werden kann [113, 114].

Die von der International Hypoglycemia Study Group definierte Hypoglykämie wurde kürzlich anhand von klinischen Studien validiert [112]. Dabei zeigte sich, dass bei der Auswertung z. B. der SWITCH-Studie 2 [113] bei einer Plasmaglukose von < 3 mmol/(< 54 mg/dl) nur etwa 60 % der Studienteilnehmer Hypoglykämiesymptome berichteten, bei einer Plasmaglukose von< 3,9 mmol/l (< 70 mg/dl) nur 40 % (▶ **Abb. 2**; [112]). Dies bedeutet, dass die klinischen Angaben in Bezug auf Hypoglykämiesymptome nicht unbedingt die Schwere der Hypoglykämie widerspiegeln (▶ **Abb. 2**) und man in allen zukünftigen klinischen Studien die internationale Definition von Unterzuckerungen berücksichtigen sollte.

Bei den Ursachen für Hypoglykämien ist häufig primär nicht Insulin „schuld“, denn das Hypoglykämierisiko ist extrem komplex und sollte vor Beginn einer Insulintherapie individuell analysiert werden (▶ **Abb. 3**), um die Frage zu klären, ob Insulin überhaupt, und wenn, welches Insulin und welche Art der Insulintherapie angezeigt oder kontraindiziert sind. Typische Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, Multimorbidität, Niereninsuffizienz und Polypharmazie.

In diesem Zusammenhang sollte auch betont werden, dass die Assoziation des HbA_{1c}-Werts mit schweren Hypoglykämien sich einer U-Kurve nähert [116] (▶ **Abb. 4**), Zumindest bei Menschen mit Typ-1-Diabetes hängt eine Hypoglykämie eher mit der Glukosevariabilität als mit der Höhe des HbA_{1c}-Werts zusammen [117, 118].



▶ **Abb. 4** Patienten mit Typ-2-Diabetes haben ein Risiko für schwere Hypoglykämien unabhängig vom HbA_{1c}-Wert. Analysiert wurden Patienten (N = 9.094) in der DISTANCE-Studie, die ≥ 1 schwere Hypoglykämie im vergangenen Jahr angegeben haben [116].

Die Therapie schwerer Unterzuckerungen, insbesondere durch Insulin induzierter, wird zunehmend insbesondere für Laien und medizinisches Personal durch die Einführung von neuen Glukagon-Galeniken erleichtert [119].

Fazit

Insulin ist das einzige Antidiabetikum, um einen absoluten Insulinmangel (Typ-1-Diabetes, verschiedene Pankreaserkrankungen) oder ein Insulindefizit auszugleichen (z. B. Gestationsdiabetes). Bei einem relativen Insulinmangel steht heute eine Vielzahl von Medikamenten zur Glukosesenkung zur Verfügung. Im Verlauf eines Typ-2-Diabetes mit zunehmendem Insulinmangel und bei vorübergehender starker Insulinresistenz (Traumata, Operationen, Infektionen, akute vaskuläre Ereignisse, Anwendung diabetogener Medikamente wie Glukokortikoide) ist eine vorübergehende oder dauerhafte Insulinsubstitution notwendig. Dabei ist Insulin auch ein optimaler Kombinationspartner zu OADs und GLP1-RAs oral/s. c. und hat (fast) keine Kontraindikationen. Die Insulintherapie ist damit nicht der letzte „Notnagel" in der antidiabetischen Therapie eines Typ-2-Diabetes, sondern ein Segen für viele Patienten.

Interessenkonflikt

J. Aberle erklärt als Mitglied in Beratungsgremien und als Referent Honorare von: Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly & Co, Novo Nordisk. Institutionelle Forschungsförderung: Astra Zeneca.
R. Landgraf erklärt folgende potenziellen Interessenkonflikte: Advisory Boards: Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma; Vortragshonorare: Berlin Chemie, Lilly Deutschland, Novo Nordisk Pharma.

Literatur

[1] Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 971–977. doi:10.1016/S2213-8587(20)30337-5

[2] Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for aults with type 1 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; 6: CD012161. doi:10.1002/14651858

[3] Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB et al. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther 2018; 9: 891–917. doi:10.1007/s13300-018-0411-7

[4] Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. Nat Rev Endocrinol 2017; 13 (7): 385–399. doi:10.1038/nrendo.2017.39

[5] Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. Diabetes Technol Ther 2019; 21 (Suppl. 1): S57–S78. doi:10.1089/dia.2019.2505

[6] Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG et al. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 2018; 13 (4): e0194801. doi:10.1371/journal.pone.0194801

[7] Kerr D, Wizemann E, Senstius J et al. Stability and Performance of Rapid-Acting Insulin Analogs Used for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A Systematic Review. J Diabetes Sci Technol 2013; 7 (6): 1595–1606. doi:10.1177/193229681300700620

[8] Evans M, Ceriello A, Danne T et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. Diabetes Obes Metab 2019; 21 (9): 2039–2047. doi:10.1111/dom.13798

[9] Senior P, Hramiak I. Fast-Acting Insulin Aspart and the Need for New Mealtime Insulin Analogues in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Canadian Perspective. Can J Diabetes 2019; 43 (7): 515–523. doi:10.1016/j.jcjd.2019.01.004

[10] Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T et al. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med 2018; 169 (3): 165–174. doi:10.7326/M18-0443

[11] Aragon K, Elmaoued AA, Pham NT et al. Long-Acting Basal Insulins: A Review of the More Recently Approved Agents. Cardiol Rev 2019; 27 (5): 260–266. doi:10.1097/CRD.0000000000000266

[12] Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007; (2): CD005613. doi:10.1002/14651858

[13] Cahn C, Miccoli R, Dardano A et al. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 638–652. doi:10.1016/S2213-8587(15)00097-2

[14] Garg SK, Giordano D. New medications for the treatment of diabetes. Diabetes Technol Ther 2019; 21 (Suppl. 1): S160–S171. doi:10.1089/dia.2019.2513

[15] Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al. Efficacy and Safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723–32. doi:10.1056/NEJMoa1615692

[16] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 81: 184–189. doi:10.1016/j.diabres.2008.04.007

[17] Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 372–378. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x

[18] Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database Syst Rev 2007. doi:10.1002/14651858.CD005613.pub3

[19] Owens DR, Traylor L, Mullins P et al. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100 U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. Diabetes Res Clin Pract 2017; 124: 57–65. doi:10.1016/j.diabres.2016.10.022

[20] Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015; 25: 898–905. doi:10.1016/j.numecd.2015.06.005

[21] 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-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT. Trial Diabetes Care 2018; 41: 2147–2154. doi:10.2337/dc18-0559

[22] Pan C, Jorge L, Gross JL et al. Multinational, Randomized, Open-label, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Degludec and Insulin Glargine in Insulin-Naıve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs R D 2016; 16: 239–249. doi:10.1007/s40268-016-0134-z

[23] Lasserson DS, Glasziou P, Perera R et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia 2009; 52: 1990–2000. doi:10.1007/s00125-009-1468-7

[24] Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA 2018; 320 (1): 53–62. doi:10.1001/jama.2018.7993

[25] Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. N Engl J Med 2020; 383: 2107–2116. doi:10.1056/NEJMoa2022474

[26] Xie J, Li A, Li J. Advances in pH-Sensitive Polymers for Smart Insulin Delivery. Macromol Rapid Commun 2017; 38: 1700413. doi:10.1002/marc.201700413

[27] Rege NK, Phillips NFB, Weiss MA. Development of Glucose-Responsive "Smart" Insulin Systems. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017; 24 (4): 267–278. doi:10.1097/MED.0000000000000345

[28] Conner F, Pfiester E, Elliott J et al. Unaffordable insulin: patients pay the price. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7 (10): 748. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30260-8

[29] Kehlenbrink S, Jaacks LM, on behalf of the Boston Declaration signatories. Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 590–592. doi:10.1016/S2213-8587(19)30083-X

[30] Garrett TJ, Atkinson P, Quinlivan EP et al. Commercially Available Insulin Products Demonstrate Stability Throughout the Cold Supply Chain Across the U.S. Diabetes Care 2020; 43 (1): 1360–1362. doi:10.2337/dc19-1941

[31] Socal MP, Greene JA. Interchangeable Insulins – New Pathways for Safe, Effective, Affordable Diabetes Therapy. New Engl J Med 2020; 382: 981–983. doi:10.1056/NEJMp1916387

[32] Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2019; 15 (11): 635–650. doi:10.1038/s41574-019-0254-y

[33] Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group*. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. Diabetes Care 2014; 37: 9–16. doi:10.2337/dc13-2112

[34] The Diabetes Control and ComplicationsTrial (DCCT)/Epidemiology of DiabetesInterventions and Complications (EDIC) Study Research Group*. Intensive Diabetes Treatment andCardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study30-Year Follow-up. Diabetes Care 2016; 39: 686–693. doi:10.2337/dc15-1990

[35] Fullerton B, Jeitler K, Seitz M et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus (Review). Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014 (2): CD009122. doi:10.1002/14651858.CD009122.pub2

[36] Kähler P, Grevstad B, Almdal T et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. BMJ Open 2014; 4: e004806. doi:10.1136/bmjopen-2014-004806

[37] Landgraf R. Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. Diabetologia 1996; 39: 1415–1424. doi:10.1007/s001250050593

[38] Gruessner A, Gruessner RWG. Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report. Gastroenterol Clin N Am 2018; 47: 417–441. doi:10.1016/j.gtc.2018.01.009

[39] Aref A, Zayan T, Pararajasingam R et al. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence. World J Transplant 2019; 9 (4): 81–93. doi:10.5500/wjt.v9.i4.81

[40] Vantyghem MC, de Koning EJP, Pattou F et al. Advances in β-cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes. Lancet 2019; 394: 1274–1285. doi:10.1016/S0140-6736(19)31334-0

[41] Tremmel DM, Mitchell SA, Sackett SD et al. Mimicking nature-made beta cells: recent advances towards stem cell-derived islets. Curr Opin Organ Transplant 2019; 24 (5): 574–581. doi:10.1097/MOT.0000000000000687

[42] Senior PA, Pettus JH. Stem cell therapies for Type 1 diabetes: current status and proposed road map to guide successful clinical trials. Diabet Med 2019; 36 (3): 297–307. doi:10.1111/dme.13846

[43] Dayan CM, Korah M, Tatovic D et al. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. Lancet 2019; 394: 1286–1296. doi:10.1016/S0140-6736(19)32127-0

[44] Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. AWMF-Registernummer: 057-013

[45] Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D et al. SixMonth Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381 (18): 1707–1717. doi:10.1056/NEJMoa1907863

[46] Boughton CK, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? Diabet Med 2019; 36: 279–286. doi:10.1111/dme.13816

[47] Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 780–788. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x

[48] Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. Clin Pharmacokinet 2020; 59: 155–172. doi:10.1007/s40262-019-00834-5

[49] Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. Diabetes Ther 2020; 11: 573–584. doi:10.1007/s13300-019-00732-w

[50] Evans M, Ceriello A, Danne T et al. Use of fast-acting insulin aspart in insulin pump therapy in clinical practice. Diabetes Obes Metab 2019; 21: 2039–2047. doi:10.1111/dom.13798

[51] Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM et al. Advances in technology for management of type 1 diabetes. Lancet 2019; 394: 1265–1273. doi:10.1016/S0140-6736(19)31142-0

[52] Nishimura H, Lizuka K, Takeda J. Protamine-containing insulin but not analog insulin and duration of insulin use are risk factors for the production of insulin autoantibodies in insulin-treated patients with diabetes mellitus. Endocrine J 2014; 61 (6): 635–640. doi:10.1507/endocrj.ej13-0544

[53] Butt AJ, De Bruin ML, Bazelier MT et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. Diabetologia 2017; 60: 1691–1703. doi:10.1007/s00125-017-4312-5

[54] Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S et al. Non-insulin pharmacological therapies for treating type 1 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2018; 19 (9): 947–960. doi:10.1080/14656566.2018.1483339

[55] Tosur M, Redondo MJ, Lyons SK. Adjuvant Pharmacotherapies to Insulin for the Treatment of Type 1 Diabetes. Curr Diabetes Rep 2018; 18: 79. doi:10.1007/s11892-018-1041-1

[56] Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 864–876. doi:10.1016/S2213-8587(17)30308-X

[57] Paik J, Blair HA, Monaco K et al. Dapagliflozin: A Review in Type 1 Diabetes. Drugs 2019; 79: 1877–1884. doi:10.1007/s40265-019-01213-x

[58] Mathieu C, Van Den Mooter L, Eeckhout B. Empagliflozin in type 1 diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes 2019; 12: 1555–1561. doi:10.2147/DMSO.S194688

[59] Taylor SI, Blau JE, Rother KI et al. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes: balancing benefits and risks. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 949–958. doi:10.1016/S2213-8587(19)30154-8

[60] McCrimmon RJ, Henry RR. SGLT inhibitor adjunct therapy in type 1 diabetes. Diabetologia 2018; 61: 2126–2133. doi:10.1007/s00125-018-4671-6

[61] Evans M, Hicks D, Patel D et al. Optimising the Benefits of SGLT2 Inhibitors for Type 1 Diabetes. Diabetes Ther 2020; 11: 37–52. doi:10.1007/s13300-019-00728-6

[62] Wang W, Liu H, Xiao S et al. Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Diabetes Ther 2017; 8: 727–738. doi:10.1007/s13300-017-0282-3

[63] Andersen A, Lund A, Knop FK et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat Rev Endocrinol 2018; 14 (7): 390–403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2

[64] Mathieu C, Zinman B, Uddén Hemmingsson J et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: the ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care 2016; 39: 1702–1710. doi:10.2337/dc16-0691

[65] Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the adjunct two randomized trial. Diabetes Care 2016; 39: 1693–1701. doi:10.2337/dc16-0690

[66] Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a magic bullet? Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8 (4): 262–264. doi:10.1016/S2213-8587(20)30043-7

[67] Vella S, Buetow L, Royle P et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. Diabetologia 2010; 53 (5): 809–820. doi:10.1007/s00125-009-1636-9

[68] Petrie JR, Nishi Chaturvedi N, Ford I et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5 (8): 597–609. doi:10.1016/S2213-8587(17)30194-8

[69] Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR on behalf of The REMOVAL Study Team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. Diabetologia 2017; 60: 1594–1600. doi:10.1007/s00125-017-4364-6

[70] Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. Nature 2019; 576: 51–60. doi:10.1038/s41586-019-1797-8

[71] Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. Curr Diab Rep 2019; 19: 81

[72] 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): 361–369. doi:10.1016/S2213-8587(18)30051-2

[73] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A et al for the German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7 (9): 684–694. doi:10.1016/S2213-8587(19)30187-1

[74] Nauck M, Gerdes C, Petersmann A et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2020. Diabetologie 2020; 15 (Suppl. 1): S9–S17. doi:10.1055/a-0898-7266

[75] Jacobs E, Rathmann W. In: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE (Hrsg). Verlag Kirchheim + Co GmbH, Mainz 2019, Seiten 9-16.

[76] Müller TD, Finan B, Bloom SR et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab 2019; 30: 72–130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010

[77] Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? Eur J Endocrinol 2019; 181 (6): R211–R234. doi:10.1530/EJE-19-0566

[78] Lim S, Kim KM, Nauck MA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Events: Class Effects versus Individual Patterns. Trends Endocrinol Metab 2018; 29 (4): 238–248. doi:10.1016/j.tem.2018.01.011

[79] Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2017; 19 (2): 216–227. doi:10.1111/dom.12804

[80] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019; 393: 31–39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X

[81] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2019; 139 (17): 2022–2031. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868

[82] Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 28–34. doi:10.1016/S2213-8587(13)70006-8

[83] van Raalte R, Verchere CB. Improving glycaemic control in type 2 diabetes: Stimulate insulin secretion or provide beta-cell rest? Diabetes Obes Metab 2017; 19: 1205–1213. doi:10.1111/dom.12935

[84] Koufakis T, Karras SN, Zebekakis P et al. Should the last be first? Questions and dilemmas regarding early short-term insulin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus. Expert Opin Biol Ther 2018; 18 (11): 1113–1121

[85] Khunti K, Kosiborod M, Ray KR. Legacy benefits of blood glucose, blood pressure and lipid control in individuals with diabetes and cardiovascular disease: Time to overcome multifactorial therapeutic inertia? Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1337–1341. doi:10.1111/dom.13243

[86] Monnier L, Colette C, Schlienger JL et al. Glucocentric risk factors for macrovascular complications in diabetes: Glucose 'legacy' and 'variability'-what we see, know and try to comprehend. Diabetes Metab 2019; 45 (5): 401–408. doi:10.1016/j.diabet.2019.01.00

[87] Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care 2019; 42: 416–426. doi:10.2337/dc17-1144

[88] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T et al. For the International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes Care 2005; 28 (11): 2673–2679. doi:10.2337/diacare.28.11.2673

[89] Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F et al. Psychosocial Care for People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39: 2126–2140. doi:10.2337/dc16-2053

[90] Holmes-Truscott E, Pouwer F, Speight J et al. Assessing Psychological Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: a Critical Comparison of Measures. Curr Diab Rep 2017; 17: 46. doi:10.1007/s11892-017-0873-4

[91] Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. Ther Adv Endocrinol Metab 2019; 10: 2042018819844694. doi: 10.1177/2042018819844694

[92] Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie 2020; 15 (Suppl. 1): S65–S92. doi:10.1055/a-0898-9617

[93] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes. Langfassung. 2. Auflage, 2020, Konsultationsfassung. AWMF-Register-Nr.: nvl-001. www.diabetes.versorgungsleitlinien.de

[94] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care 2017; 40: 614–624. doi:10.2337/dc16-1957

[95] Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Diab Res Clin Pract 2019; 154: 101–115. doi:10.1016/j.diabres.2019.06.009

[96] Gentilella R, Pechtner V, Corcos A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? Diabetes Metab Res Rev 2019; 35: e3070. doi:10.1002/dmrr.3070

[97] Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine 2016; 51: 417–428. doi:10.1007/s12020-015-0718-3. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26281001 Review

[98] Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database System Rev 2018; 12: CD013228. doi:10.1002/14651858.CD013228

[99] Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M et al. Fast-acting insulin aspart in people with type 2 diabetes: Earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. Diabetes Obes Metab 2019; 21 (9): 2068–2075. doi:10.1111/dom.13767

[100] Heise T, Linnebjerg H, Coutant D et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab 2020; 22: 1789–1798. doi:10.1111/dom.14094

[101] Leohr J, Dellva MA, Coutant DE et al. Pharmacokinetics and Glucodynamics of Ultra Rapid Lispro (URLi) versus Humalog® (Lispro) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Phase I Randomised, Crossover Study. Clin Pharmacokinet 2020; 59 (12): 1601–1610. doi:10.1007/s40262-020-00901-2

[102] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2007; 357: 1716–1730. doi:10.1056/NEJMoa075392

[103] Bretzel R, 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): S260–S265. doi:10.2337/dc09-S319

[104] Pugliese G, Penno G, Natali A et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on „The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function“. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019; 29 (11): 1127–1150. doi:10.1016/j.numecd.2019.07.017

[105] de Boer IH, Zelnick L, Afkarian M et al. Impaired Glucose and Insulin Homeostasis in Moderate-Severe CKDJ. Am Soc Nephrol 2016; 27 (9): 2861–2871. doi:10.1681/ASN.2015070756

[106] Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH et al. Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532 542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies. PLoS One 2015; 10: e0126427. doi:10.1371/journal.pone.0126427

[107] Kern W, Holstein A, Moenninghoff C et al. Self-reported Hypoglycaemic Events in 2 430 Patients with Insulin-treated Diabetes in the German Sub-population of the HAT Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017; 125 (9): 592–597. doi:10.1055/s-0043-112350

[108] Müller N, Lehmann T, Klöss A et al. Changes in incidence of severe hypoglycaemia in people with type 2 diabetes from 2006 to 2016: analysis based on health insurance data in Germany considering the antihyperglycaemic medication. Diabet Med 2020; 37 (8): 1326–1332. doi:10.1111/dme.14294

[109] van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ et al. High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin- treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. BMJ Open Diab Res Care 2020; 8: e000935. doi:10.1136/bmjdrc-2019-000935

[110] Elliott L, Fidler C, Ditchfield A et al. Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes. Diabetes Ther 2016; 7 (1): 45–60. doi: 10.1007/s13300-016-0157

[111] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40: 155–157. doi:10.2337/dc16-2215

[112] Heller SR, Buse JB, Ratner R et al. Redefining Hypoglycemia in Clinical Trials: Validation of Definitions Recently Adopted by the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2020; 43: 398–404. doi:10.2337/dc18-2361

[113] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 45–56. doi:10.1001/jama.2017.7117

[114] Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. Diabetologia 2020; 63 (4): 698–710. doi:10.1007/s00125-019-05080-9

[115] Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. Curr Diab Rep 2018; 18 (8): 53. doi:10.1007/s11892-018-1018-0

[116] Lipska KJ, Warton EM, Huang ES et al. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. Diabetes Care 2013; 36 (11): 3535–3542. doi:10.2337/dc13-0610

[117] Monnier L, Wojtusciszyn A, Molinari N et al. Respective Contributions of Glycemic Variability and Mean Daily Glucose as Predictors of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Are They Equivalent? Diabetes Care 2020; 43 (4): 821–827. doi:10.2337/dc19-1549

[118] Toschi E, Slyne C, Sifre K et al. The Relationship Between CGM Derived Metrics, A1C, and Risk of Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2020; 43 (10): 2349–2354. doi:10.2337/dc20-0016

[119] Thieu VT, Mitchell BD, Varnado OJ et al. Treatment and prevention of severe hypoglycaemia in people with diabetes: Current and new formulations of glucagon. Diabetes Obes Metab 2020; 22: 469–479. doi:10.2337/dc20-0016

Open Access Publikation mit freundlicher Unterstützung der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH. Auf den Inhalt des Artikels hat Novo Nordisk keinen Einfluss genommen.