

Diplomarbeit

**Strukturierte Erhebung der Insulintherapie und
damit erzielte Blutzuckereinstellung bei neu
insulinisierten PatientInnen mit Diabetes mellitus
Typ 2**

eingereicht von

Michael Pürstl

Geb.Dat.: 13.06.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel

unter der Anleitung von

Drⁱⁿ.med.univ. Julia Mader

und

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karl Horvath

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.06.2014

Pürstl Michael

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei **Drⁿ.med.univ. Julia Mader** und **Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karl Horvath** für die gute Betreuung bedanken. In unzähligen Stunden habt Ihr mir mit eurer Kompetenz, Hilfsbereitschaft und Geduld vieles, nicht nur für diese Arbeit, sondern auch für meinen späteren Weg, mitgegeben.

Ein großes Dankeschön ergeht auch an die Mitarbeiter der Diabetesambulanz, besonders an **Barbara Semlitsch**, für die Unterstützung bei der Datenerhebung und bei fachlichen Fragen.

Ohne die statistischen Fähigkeiten von **Dr. Thomas Augustin**, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herzlichen Dank.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mein Studium zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Ohne Euch wäre das nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

Einleitung

Eine Insulintherapie ist mit vielen Hürden verbunden. Das Dosismanagement, die subkutane Applikation und Hypoglykämien sind nur einige der Probleme. Dadurch werden Insulintherapien häufig verschoben und die Patientinnen und Patienten zu spät insulinisiert. In Österreich wird die Einstellung auf ein Insulin häufig in Ambulanzen durchgeführt und deswegen wird in dieser Diplomarbeit der momentane Prozess zur Insulinisierung an der Diabetesambulanz der Universitätsklinik Graz analysiert.

Methoden

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Daten zu 101 insulinnaiven PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine Insulintherapie begonnen wurde, analysiert. Es wurden Daten bezüglich Therapieziel, HbA1c-Änderung, sowie Parameter der metabolischen Kontrolle und andere Parameter erfasst. Es fand ein Vergleich der Daten zu Beginn und nach 3 Monaten Insulintherapie statt. Es wurden Daten zwischen 2004 und 2013 erhoben.

Resultate

101 PatientInnen (43 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 67,9 (+/-11) Jahren und einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 8,9 (+/-7) Jahren wurden analysiert. Während des Beobachtungszeitraumes konnte das HbA1c der PatientInnen von 86,3mmol/mol (+/- 20,1) auf 61,6 mmol/mol (+/- 14,2) gesenkt werden. ($p < 0,001$) Die von den Ärzten festgelegten Therapieziele wurden in 47% der Fälle erreicht, wobei es zu keinen schweren Hypoglykämien kam. Die Indikation zur Insulintherapie ergab sich in den meisten Fällen aufgrund von nicht erreichten metabolischen Zielen unter Therapie mit oralen Antidiabetika oder durch Begleiterkrankungen, die Kontraindikationen für orale Antidiabetika darstellen, gestellt. Der BMI stieg während der Insulinisierungsphase nur minimal von 29,13 (+/- 4,229) auf 29,34 (+/-4,2). Die Insulindosis wurde über den Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 23,7IU/d (+/-8,4) auf 43IU/d (+/-23,3) gesteigert, die Injektionen pro Tag veränderten sich nicht signifikant. (+0,2+/-0,5)

Schlussfolgerung

Das HbA1c konnte bei insulinnaiven PatientInnen durch die Einleitung einer Insulintherapie effektiv gesenkt werden, jedoch wurde nur bei knapp der Hälfte der PatientInnen das Therapieziel erreicht. Um diesen Wert zu steigern und auch die ökonomischen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem zu senken, muss die Insulinisierung optimiert werden.

Abstract

Background

Because of the evolving prevalence of type 2 diabetes seen worldwide, therapy strategies have to be optimized and actualized. Especially the barriers of insulinisation of patients with type 2 diabetes, which comprise dose management, subcutan application and hypoglycemia, frequently lead to a late treatment with insulin. In Austria the process of insulinization is often done at outpatient facilities of hospitals. In this diploma thesis the current status of insulinization at our University Hospital Diabetes outpatient facility is analyzed.

Methods

A retrospective analysis of 101 patient charts dating from 2004 until 2013 was conducted. Data from the start of the insulin therapy up to three months follow-up were collected and analyzed.

Results

101 patients (43 women) were analyzed. The mean age was 67,9 (+/-11) and the mean diabetes duration was 8,9 (+/-7) years. During the study period HbA1c was reduced from 86,3 mmol/mol (+/- 20,1) auf 61,6 mmol/mol (+/- 14,2)($p < 0,0001$). Treatment goals were met in 47% of the cases without occurrence of serious hypoglycemic events. In the majority insulin therapy was started because metabolic treatment targets could not be achieved or because of concomitant diseases did not allow for continuance of oral medication. During the first months of therapy the BMI raised a little from 29,13 (+/- 4,229) to 29,34 (+/-4,2). The average insulin dose changed from 23,7IU/d (+/-8,4) to 43IU/d (+/-23,3), while the injections per day didn't change significantly. (+0,2 +/-0,5)

Conclusion

In insulin naïve patients starting an insulin therapy at our outpatient facility the HbA1c could be lowered effectively, however only half of them reached their target. Insulinization has to be optimized to improve target achievement and to reduce economic impact of the disease.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	2
2.1 Ätiologie und Pathogenese	2
2.1.1 Insulinresistenz, Insulinsekretion, Beta-Zell-Apoptose	2
2.1.2 Genetik des T2DM	3
2.1.3 Risikofaktoren, metabolisches Syndrom	3
2.1.4 Akut- und Spätkomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2	4
2.1.5 Vermeidung von Spätkomplikationen	5
2.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ II	6
2.2.1 Therapieziele	6
2.2.2 Primäre Therapie, Lifestylemodifikationen	7
2.2.3 Medikamentöse antihyperglykämische Therapie	9
3 Methoden	22
3.1 Studiendesign und Durchführung	22
3.2 Patientenpopulation	22
3.3 Erhobene Daten	23
3.4 Statistische Methodik	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Studienpopulation	27

4.1.1	Geschlechterverteilung und Alter	27
4.1.2	Diabetesdauer	27
4.2	Zielerreichung und HbA1c-Änderung	28
4.3	Sekundäre Endpunkte	29
4.4	Logistische Regression	36
4.5	Weitere Endpunkte der Studie	37
4.5.1	Hyperglykämische Beschwerden, Begleiterkrankungen und Spätfolgen.....	37
4.5.2	Insuline und orale Antidiabetika bei Therapiestart	39
5	Diskussion	41
6	Literaturverzeichnis.....	49

Glossar und Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CSII	Kontinuierlich-subkutane Insulininfusion
CT	Konventionelle (Insulin-)Therapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	geschätzte, glomeruläre Filtrationsrate
GLP-1	Glucagon-like-peptide 1
GLUT 4	Glukosetransporter 4
IIT	Intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
n	Anzahl
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NPL	Neutral Protamin Lispro
ÖDG	Österreichische Diabetesgesellschaft
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIT	Prandiale Insulintherapie
PNP	Polyneuropathie
PPAR γ -Rezeptor	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
SUR-1-Rezeptor	Sulphonylurea-1-Rezeptor
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Leitlinie ÖDG 2012	18
Abbildung 2: Insulintitrationsschema aus dem Treat-to-target trial.....	19
Abbildung 3: Zielerreichung.....	28
Abbildung 4: Senkung des HbA1c-Wertes [mmol/mol].....	29
Abbildung 5: Steigerung der Insulindosis	30
Abbildung 6: Anzahl der Injektionen pro Tag.....	31
Abbildung 7: Art der Insulintherapie - Baseline.....	32
Abbildung 8: Änderung der Insulintherapien	32
Abbildung 9: Therapieschema vor Beginn der Insulintherapie	34
Abbildung 10: Verwendete orale Antidiabetika vor Beginn der Insulintherapie	34
Abbildung 11: Anzahl der Blutzuckermessungen	35
Abbildung 12: Gewicht - Baseline und Follow-Up.....	35
Abbildung 13: Begleiterkrankungen.....	38
Abbildung 14: Spätkomplikationen	38
Abbildung 15: Insulintherapie	39
Abbildung 16: Systolischer Blutdruck - Baseline und Follow-Up	40
Abbildung 17: Kreatinin - Baseline und Follow-Up	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige Begleiterkrankungen (16)	6
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Insuline (nach R.Coopan 2006).....	13
Tabelle 3: Endpunkte der Studie	26
Tabelle 4: vollständiges, logistisches Regressionsmodell	36
Tabelle 5: Bestes Modell nach Anwendung des AIC	37
Tabelle 6: Vergleich der Kohorten	45

1 Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) gehört zu den häufigsten chronischen Krankheiten weltweit. In epidemiologische Analysen geht man heute schon von 347 Millionen Menschen weltweit mit der Diagnose eines Diabetes mellitus aus. (1) Andere Schätzungen sprechen sogar von zukünftig über 500 Millionen Betroffenen. (2) Die Mehrzahl davon ist vom Typ-2-Diabetes mellitus betroffen. Österreich liegt mit einer Prävalenz von etwa 6% der Bevölkerung im europäischen Mittelfeld. (3) Neben den sozioökonomischen Konsequenzen für die Gesellschaft, stehen für die PatientInnen vor allem die Spätkomplikationen und Folgeschäden im Mittelpunkt. Um diese zu verhindern, ist eine adäquate Einstellung der Blutglukose unabdingbar. Basistherapien, wie Lebensstiländerung, stellen das Fundament der blutzuckersenkenden Therapie dar. Leitlinien empfehlen als ersten Schritt zur medikamentösen Blutzuckersenkung orale oder parenterale Antidiabetika. Sollte durch diese Interventionen kein ausreichender Erfolg erzielt werden oder hat man schon zu Beginn keine Aussicht auf Erfolg, muss eine Insulintherapie eingeleitet werden.

Leider gibt es international keine konsistenten Standards zur Einleitung einer Insulintherapie und somit auch keine State-of-the-art-Leitlinie oder Algorithmus, nach denen man eine Insulintherapie beginnen kann. Es müssen viele biopsychosoziale Einflüsse beachtet werden, um eine effektive Insulintherapie zu beginnen und danach erfolgreich fortzuführen. Außerdem sollte eine Insulinisierung nicht zu spät erfolgen, um Komplikationen zu vermeiden. Diese Diplomarbeit analysiert die erste Phase der Insulintherapien an der Diabetesambulanz am Universitätsklinikum Graz. Ziel ist es, Kenntnis über die Effektivität der Therapie zu erhalten. Diese soll im Gesamtbild mit therapiespezifischen Parametern und Patientendaten einen Überblick über die derzeitige Situation geben und Anhaltspunkte für Verbesserungen liefern.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Ätiologie und Pathogenese

Die American Diabetes Association (ADA), sowie auch die WHO, klassifizieren den Diabetes mellitus nach seinen pathophysiologischen Grundlagen. Ein Typ 2 Diabetes mellitus wird diagnostiziert, wenn verschiedene Störungen im Spektrum zwischen Insulinresistenz, sekretorischem Defekt der Beta-Zellen und der A-Zellen (Hyperglukagonismus), sowie fortschreitender Apoptose der Beta-Zellen vorliegen. (4)

Die Pathogenese zu diesen Störungen ist immer multifaktoriell. Es gibt eine genetische Grundlage für die Insulinresistenz und außerdem spielen Faktoren wie Adipositas, Ernährung und Bewegungsmangel eine große Rolle in der Entstehung. (4)

2.1.1 Insulinresistenz, Insulinsekretion, Beta-Zell-Apoptose

Die Insulinresistenz bei T2DM geht auf verschiedene Einflüsse zurück. Die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer Insulinresistenz ist die Adipositas. Besonders die viszerale Fettmasse spielt in der Pathogenese der Insulinresistenz eine entscheidende Rolle. (5)

Der hepatische Stoffwechsel ist im Rahmen der Insulinresistenz dahingehend verändert, dass durch die verminderte Insulinwirkung die Hemmung der Glukoneogenese entfällt. (6)

Die physiologische Insulinsekretion verliert zudem ihren pulsatilen Ablauf. Zusätzlich kommt es zu einer abnorm erhöhten Glukagonsekretion, die sich durch den anhaltenden Verlust der Beta-Zellen und die gestörte Insulinsekretion erklären lässt. Dies führt wiederum zu einer erhöhten Glukoseproduktion der Leber. (4,7)

Der genaue Mechanismus, warum es zu einer Apoptose der Beta-Zellen kommt, ist noch nicht ausreichend geklärt. Man nimmt an, dass wiederum hohe Spiegel an freien Fettsäuren, sowie die ständige Hyperglykämie und oxidative Noxen sekundär zum Verlust der Beta-Zellen führen. Insgesamt ist ein normaler Glukosestoffwechsel ab einem Verlust der Hälfte der Beta-Zellen nicht mehr aufrecht zu erhalten. Bei insulinresistenten Personen reicht schon ein geringerer Verlust. So findet man bei Typ 2 Diabetikern zum Zeitpunkt der Diagnose um die 50-60% funktionierende Beta-Zellen. (7)

2.1.2 Genetik des T2DM

Es ist schon länger bekannt, dass Nachkommen von Typ-2-DiabetikerInnen ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Beziffert wird das Risiko mit bis zu 50%. Man nimmt an das es sich bei Typ-2-Diabetes um eine polygenetische Erkrankung handelt, wobei einige wichtige Gene bereits identifiziert werden konnten. Ein häufig gefundenes Gen betrifft den Transkriptionsfaktor TCF7L2, welcher essentiell für die Integrität der Beta-Zelle ist. (4,7)

2.1.3 Risikofaktoren, metabolisches Syndrom

Die wichtigsten Risikofaktoren werden häufig unter dem Begriff „metabolisches Syndrom“ zusammengefasst und umfassen viszerale Adipositas, Dyslipoproteinämie, essentielle Hypertonie und Glukosetoleranzstörung. (4) Neben dem metabolischen Syndrom wurden noch weitere Risikofaktoren in Studien nachgewiesen, die in direktem Zusammenhang mit der Entstehung des Diabetes Mellitus Typ 2 stehen. Dazu gehört unter anderem eine geringe körperliche Aktivität, die zu einer Zunahme der Adipositas führt. Außerdem ist das Alter ein eigenständiger Risikofaktor. Mit zunehmendem Alter steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit und die meisten Erkrankten gibt es in der Altersgruppe ab dem 60. Lebensjahr. Der Bildungsstand wird auch oft als

Risikofaktor angegeben. Dieser steht aber sehr häufig in Zusammenhang mit den schlechteren Ernährungsgewohnheiten der unteren Bildungsschichten. Hierzu zählt auch das Rauchen, welches das Risiko an Diabetes zu erkranken erhöht. Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind das Geschlecht, wobei Männer benachteiligt sind, und die schon erwähnte familiäre Häufung. (8–10)

2.1.4 Akut- und Spätkomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

Ein wesentliches Ziel jeder Diabetestherapie ist die Behandlung und Vermeidung von Akut- und Spätkomplikationen. Aufgrund der zahlreichen Ko-Morbiditäten, an denen Typ-2-DiabetikerInnen schon bei Diagnosestellung leiden, ist dieser Punkt in allen wesentlichen Leitlinien ausführlich erläutert. Die wichtigsten Akutkomplikationen sind die Hypoglykämie und der hypoglykämische Schock. In Klassifikationen wird ein Plasmaglukosewert von unter 70mg/dl als Trennwert zwischen hypo- und normoglykämischen Zustand angenommen. Ursache für die Hypoglykämien bei PatientInnen mit T2DM sind meistens Medikamente. Dazu zählen neben dem Insulin auch Sulfonylharnstoffe und Glinide, welche zu einer Insulinfreisetzung führen. Einige Studien untersuchten die Auswirkungen zwischen intensiver Glukosekontrolle und Hypoglykämien sowie kardiovaskulären Folgen. Es kam zu heterogenen Ergebnissen, wodurch keine klare Aussage getroffen werden kann. Jedoch zeigten alle, dass schwere Hypoglykämien mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Es wird außerdem vermutet, dass Hypoglykämien auch Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen haben können. (11–13)

Eine weitere Akutkomplikation ist das hyperglykämische, hyperosmolare Syndrom, welches ab einer Plasmaglukose von über 600mg/dl auftritt und mit einer Hyperosmolarisierung des Plasmas einhergeht. Dies hat gravierende Elektrolytverschiebungen samt Glucosurie zur Folge und bedarf einer sofortigen Behandlung. (14)

Bei den chronischen Komplikationen spielen viele pathophysiologische Mechanismen eine Rolle. Unter anderem fallen bei diesem Aspekt die Aktivierung

der Protein-Kinase C, die Stimulation des Sorbitolstoffwechsels und eine vermehrte Exprimierung von Wachstumsfaktoren und extrazellulären Matrixproteinen ins Gewicht. Außerdem kommt es durch eine Veränderung der Fließeigenschaften des Blutes und erhöhter Aktivität der Thrombozyten zu makroangiopathischen Komplikationen. Zu den wichtigsten Folgeschäden, die nur durch eine konsequente Glukoseeinstellung vermieden werden können, zählt die diabetische Retinopathie und Makulopathie. Desweiteren die diabetische Nephropathie und Neuropathie. Daneben sind auch das diabetische Fußsyndrom und die Makroangiopathien, wie pAVK und koronare Herzkrankheit von Bedeutung. (14)

2.1.5 Vermeidung von Spät komplikationen

Um oben genannte Komplikationen zu verhindern oder zumindest solange als möglich hinauszuzögern, sind neben der Glukoseeinstellung zusätzliche Maßnahmen nötig. Die häufigste Todesursache bei Diabetikern ist durch eine kardiovaskuläre Genese bedingt. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten sind bei Diabetiker oft stark ausgeprägt und deshalb ist eine Behandlung unabdingbar. An erster Stelle steht hier die Kontrolle des Blutdruckes, wobei die Evidenz für einen Vorteil von niedrigem Blutdruck nicht sehr hoch ist. Die ACCORD-Studie zeigte zwar eine Senkung des Schlaganfallrisikos, jedoch nicht anderer kardiovaskulärer Folgeschäden. Andere Studien zeigten eine Senkung der Mortalität, doch nicht der beobachteten, makrovaskulären Endpunkte. Das Management einer Dyslipidämie ist eine weitere wichtige, therapeutische Option, um die Mortalität und Morbidität durch Herz-Kreislaufkrankungen zu senken. In den ADA-Guidlines wird die Einleitung einer antithrombotische Therapie bei Patienten mit hohem Risikoprofil empfohlen. Eine mögliche koronare Herzkrankheit und eine Nephropathie sollten außerdem beobachtet und behandelt werden. Augenärztliche Kontrollen und PNP-Screening sollten genauso zum Therapieplan gehören, wie regelmäßige Fußkontrollen. (15–17)

Weitere Komorbiditäten, welche für eine erfolgreiche Therapie des Diabetes mellitus behandelt werden müssen, sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet:

Häufige Begleiterkrankungen mit Erhöhung des Risikos assoziiert mit Diabetes
Hörminderung
Obstruktive Schlaf-Apnoe
Fettleber
Niedriges Testosteron bei Männern
Peridontitis
Verschiedene Malignome
Frakturen
Kognitive Einschränkungen
Depression

Tabelle 1: Häufige Begleiterkrankungen (16)

2.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ II

2.2.1 Therapieziele

Die Therapieziele werden in den Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Diabetes (ÖDG) (18) wie folgt angegeben:

- Vermeiden von Akut- und Spätkomplikationen
- Vermeiden von hyperglykämischen Symptomen
- Lifestylemodifikation
- Erhalt und Wiederherstellung der Lebensqualität

Diese Ziele können nur mit einer individualisierten, auf die jeweiligen PatientInnen abgestimmten Therapie, die je nach Schweregrad eine Basistherapie, orale Antidiabetika, parenterale Antidiabetika oder Insulin umfasst, erreicht werden. Welche Therapie anzuwenden ist wird anhand des HbA1c-Wertes, des gewünschten Therapiezieles und der individuellen Bedürfnisse der betroffenen

Personen festgestellt. Es erfolgt eine viertel- bis halbjährliche Reevaluation des Wertes und gegebenenfalls wird die Therapie angepasst. (16,18)

Weitere wichtige Therapieziele, die für einen Therapieerfolg unverzichtbar sind, werden in den Leitlinien der deutschen Diabetesgesellschaft angegeben (19):

- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen der PatientInnen durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

2.2.2 Primäre Therapie, Lifestylemodifikationen

Die Basistherapie des T2DM ist Grundvoraussetzung für jede erfolgreiche antihyperglykämische Intervention. Sie umfasst alle nichtmedikamentösen Maßnahmen und ist angepasst an das jeweilige Risikoprofil der PatientInnen. Ein erster Schritt ist die Änderung des Lebensstils, welcher unter anderem die Ernährung, Bewegung und soziale Situation umfasst. Lebensstil ist, wie oben angeführt, ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung des T2DM, aber auch für das Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen verantwortlich. (20,21) Die allermeisten Richtlinien geben genaue Anweisungen zu Lebensstiländerungen. Besonders die Steigerung der körperlichen Aktivität, sowie eine Ernährungsberatung werden immer wichtiger, um einer Adipositas und/oder Fettstoffwechselstörung entgegenzuwirken. Die ÖDG empfiehlt mindestens 150 Minuten Ausdauertraining pro Woche, aufgeteilt auf drei bis sieben Einheiten. Das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) zeigt jedoch in seiner Leitlinienbewertung auf, dass es derzeit noch keine Evidenz dafür

gibt, dass Interventionen zur Steigerung der körperlichen Aktivität Auswirkung auf folgende patientenrelevanten Endpunkte haben (22):

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität
- terminale Niereninsuffizienz
- Amputationen
- schwere Hypoglykämien
- Erblindung sowie visusrelevante Netzhautveränderungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Weiters ist die Option Adipositas mittels bariatrischer Chirurgie zu behandeln, mit uneinheitlichem Level of Evidence in den Guidelines versehen. Aufgrund bisher noch fehlender Ergebnisse aus systematischen Reviews, kann deshalb die Evidenz nicht überprüft werden. (22) Einen mehrheitlichen Konsens gibt es in der Empfehlung eines Rauchstopps. Dieser soll regelmäßig überprüft werden und jedwede Unterstützung für die PatientInnen angeboten werden. Genauere Angaben über das Rauchen liefern zum Beispiel die DDG-Richtlinien, welche genaue Anweisungen zur Kurzberatung und Motivationssteigerung durch den Arzt/die Ärztin beinhalten. Ernährungsempfehlungen finden sich auch in den meisten Behandlungsstrategien für T2DM. Generell sollte man einen individuellen Ernährungsplan mit ballaststoffreicher, fettarmer Kost, sowie frischem Fisch erstellen. Hochkalorisches Essen sollte reduziert werden. Des Öfteren findet man auch genaue Angaben zur empfohlenen Nährstoffverteilung und zusätzlichen Empfehlungen, wie die Supplementation von Vitaminen. (23–25) Durch eine gewissenhaft durchgeführte Ernährungstherapie kann man den HbA1c um bis zu 2% senken. (26) Dies trifft vor allem für die ersten sechs Monate zu, da es für einen längerfristigen Zeitraum noch keine qualitativ hochwertigen Studien bezüglich einer Ernährungstherapie gibt. Außerdem sollte die Ernährungsberatung, je nach Dauer und Komplikationen des Diabetes angepasst werden, dies gilt besonders für Nephropathien.

2.2.3 Medikamentöse antihyperglykämische Therapie

2.2.3.1 Orale und parenterale Antidiabetika

Das First-Line-Präparat in der Behandlung des Diabetes mellitus bei Nichterreichen einer zufriedenstellenden Glukoseeinstellung ist **Metformin**. Dieses Medikament aus der Gruppe der Biguanide wird in allen wichtigen Leitlinien für den Behandlungsbeginn eines Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen, außer es bestehen Kontraindikationen oder ein nicht erreichbarer Zielwert. Metformin hemmt die Glukoneogenese in der Leber und fördert somit auch die Senkung der hepatischen und peripheren Insulinresistenz. Mit Metformin als Monotherapie kann eine HbA1C-Senkung von 1,5% erreicht werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Störungen des Gastrointestinaltraktes, eine seltene aber gefährliche Nebenwirkung von Biguaniden ist die Laktatazidose. Deshalb sind diese besonders bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kontraindiziert. Ab einer eGFR von 60ml/min/1,73m² sollten engmaschige Kontrollen durchgeführt werden und ab einer eGFR von 30ml/min/1,73m² ist Metformin absolut kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen umfassen schwere Lebererkrankungen, Pankreatitis, Malnutrition aufgrund der appetithemmenden Wirkung und hypoxische Stoffwechselzuständen. Besonders bei übergewichtigen PatientInnen, und das sind die Mehrzahl der Betroffenen, wird Metformin gerne verwendet, da es zur Stimulation von Gewichtsverlust führt. (7)

Sulfonylharnstoffe sind weitere häufig verwendete Präparate, die in Kombination mit Metformin oder bei Metforminunverträglichkeit als Monotherapie gegeben werden können. Sulfonylharnstoffe binden an den SUR-1-Rezeptor der B-Zellen des Pankreas und bewirken eine erhöhte Insulinfreisetzung nach Glukose-Aufnahme. Bei der Verwendung von Sulfonylharnstoffen ist es wichtig zu beachten, dass diese Substanzklasse Hypoglykämien auslösen kann. Ein großer Vorteil der Sulfonylharnstoffe ist die sofortige Wirksamkeit, jedoch kommt es nach Initiierung einer Therapie häufig zu einer Gewichtszunahme. (7)

Einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Sulfonylharnstoffe haben **Glinide**. Sie binden ebenfalls an denselben Rezeptor, jedoch an einer anderen Bindungsstelle. Es kommt dadurch zu einer rascheren Insulinfreisetzung. Glinide werden zur Mahlzeit eingenommen, um einem postprandialen Zuckeranstieg entgegenzuwirken. Gewichtszunahme und Hypoglykämien sind neben dem Faktor, dass diese Medikamente teuer sind, die größten Probleme. (7)

Glitazone wirken über eine Bindung an den PPAR γ -Rezeptor in den peripheren Zellen und steigern damit die Sensitivität für Insulin in Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe. In einigen Studien wurde auch auf ein verbessertes Lipidprofil und einer Abnahme der Häufigkeit von Myokardinfarkten hingewiesen. Jedoch hat diese Substanzgruppe sehr viele Nebenwirkungen, die Flüssigkeitsretention, Knochenfrakturen und Gewichtszunahme einschließen. (27,28)

Acarbose ist ein alpha-Glukosidase-Hemmer und führt zu einer verminderten Aufnahme von Glukose im Darm. Acarbose kann prinzipiell in jeder Kombinationstherapie verwendet werden. Leider kommt es bei sehr vielen Betroffenen zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, was bei bis zu 45% der PatientInnen zum Absetzen des Medikamentes führt. (29)

Weitere Antidiabetika beeinflussen das Inkretinsystem. **DPP-IV-Antagonisten** werden oral aufgenommen und hemmen hochselektiv den Abbau des körpereigenen GLP-1. Sie führen somit zu einer erhöhten Insulinfreisetzung, hemmen aber auch die Glukagonfreisetzung. Sie sind gewichtsneutral und in der Regel gut verträglich.

Als subkutane Injektion können Inkretin-Mimetika(**GLP-1-Rezeptoragonisten**) verabreicht werden, welche nicht durch die DPP-IV abgebaut werden und somit eine längere Wirkzeit haben. Beide Inkretin-basierten Antidiabetika haben keine Hypoglykämieeigung. In vielen Richtlinien wird darauf hingewiesen, dass es für diese Medikamente noch keine Langzeiterfahrung gibt und zur Zeit sind sie noch relativ teuer.(30)

STGL2-Inhibitoren sind eine relativ neue Gruppe von Medikamenten. Sie wirken durch eine Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Diese, auch **Gliflozine** genannten Medikamente, wirken nicht nur antihyperglykämisch, sondern führen

auch zu einem Gewichtsverlust von zwei bis drei Kilogramm und zu einer Reduktion des Blutdrucks. Als Nebenwirkungen sind eine erhöhte Rate an Harnwegs-, sowie Genitalinfektionen aufgetreten. Bei Niereninsuffizienz sollte auf das Medikament verzichtet werden, da es bei nachlassender Nierenfunktion nicht mehr effektiv wirkt. Zurzeit ist nur ein Präparat zugelassen, jedoch sollen weitere in Kürze folgen. Auch für diese Medikamente gibt es noch keine Langzeiterfahrungen. (31)

2.2.3.2 Insulintherapie

Wirkmechanismus, Insulinarten

Insulin ist ein Peptidhormon, welches in den Beta-Zellen des Pankreas synthetisiert wird. Es entsteht durch proteolytische Abspaltung der A- und B-Kette des Proinsulin. Es bindet an den Insulinrezeptor, welcher durch Autophosphorylierung an den Tyrosin-Resten aktiviert wird und in weiterer Folge selbst als Kinase intrazelluläre Insulinrezeptorsubstrate phosphoryliert. Dadurch werden komplexe Wirkmechanismen aktiviert, welche metabolische und mitogene Funktionen haben. Für den Glukosestoffwechsel von Bedeutung ist die Förderung der Translokation des GLUT-4 Glukosetransporters in die Zellmembran, sowie die Förderung der Glykogen-Synthese in Muskelgewebe und Leber. (30)

Um eine wirkungsvolle Insulintherapie einzuleiten, stehen zwei Arten von Insulinen zur Verfügung: die humanen Insuline und die Insulinanaloga, welche wiederum nach ihrer Wirkdauer eingeteilt werden. Man unterscheidet ultrakurzwirksame, kurzwirksame, mittellange wirksame, lang wirksame und gemischte Insuline. Das erste zur Behandlung von Diabetes eingesetzte Insulin war Normalinsulin oder Altinsulin, welches sich chemisch nicht vom physiologischen Insulin unterscheidet. Subkutan appliziert wirkt es nach 30 Minuten und erreicht das Wirkmaximum nach zwei bis drei Stunden. Die gesamte Wirkdauer beträgt fünf bis acht Stunden. Es zählt daher zu den kurzwirksamen Insulinen. Um eine längere Wirkdauer zu erzielen, wurde Humaninsulin mit Protamin

kombiniert und es entstanden die sogenannten NPH(Neutral-Protamin-Hagedorn)-Insuline. Sie wirken nach zwei bis vier Stunden und erreichen ihr Wirkmaximum nach vier bis zehn Stunden und wirken insgesamt bis zu 16 Stunden. Diese zählen zu den mittellang wirksamen Insulinen. Durch die Möglichkeiten der Gentechnik hielten Insulinanaloga Einzug in die Diabetestherapie. Sie besitzen veränderte Aminosäuresequenzen und somit ein verändertes Wirkspektrum. Zurzeit verwendete Insulinanaloga sind die ultrakurz wirksamen Analoga Insulin aspart, Insulin lispro und Insulin glulisin. Ihre Wirkung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie bereits nach fünf Minuten wirken und ihr Maximum nach 30 bis 90 Minuten erreichen und die maximale Wirkdauer bis zu circa fünf Stunden beträgt. Zu den lang wirksamen Insulinanaloga gehören Insulin glargin und Insulin detemir, welche bis zu 24 wirken und ein ausgeglichenes Wirkprofil haben. Insulin degludec zählt auch zu den langwirksamen Insulinanaloga, hat eine Wirkdauer von bis zu 40 Stunden und ist das Neueste in dieser Kategorie. Für bestimmte Therapiearten kommen Mischinsuline zum Einsatz. Sie enthalten 10-50% schnell wirksames Insulin und 50-90% Verzögerungsinsulin und bestehen aus Humaninsulin oder Analoga. Die Überlegenheit von Insulinanaloga gegenüber Normalinsulin wird kontrovers diskutiert. Bei nächtlichen Hypoglykämien wird in einigen Leitlinien empfohlen auf Analoga umzustellen. Es existiert eine widersprüchliche Datenlage, ob Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Wirksamkeit, Nebenwirkungsrate, Lebensqualität) besser sind als Normalinsuline. Auf die Plasmaglukose und HbA1c-Änderung haben beide eine ähnliche Wirkung. Die DDG kritisiert eine Studie, die belegt, dass Normalinsuline circa 15% mehr Hypoglykämien aufweisen, da sich hinsichtlich schwerer Hypoglykämien kein Unterschied fand. (32–34) Ein großer Vorteil der den schnellwirksamen Analoga bescheinigt wird, ist der Wegfall des Spritz-Ess-Abstandes. Es gibt allerdings keine Studien, die belegen, dass ein Spritz-Ess-Abstand eine Überlegenheit in der Glukosekontrolle bewirkt. Eine aktuelle Studie zeigt keine Unterschiede zwischen der Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes und der Nichteinhaltung hinsichtlich HbA1c, postprandialer Plasmaglukose und schweren Hypoglykämien. Die Lebensqualität steigt jedoch bei Weglassen des Abstandes. (35)

Insulin	Wirkeintritt	Wirkmaximum	Wirkdauer
Konventionelle Insulintherapien			
Normalinsulin	30-60 min	2-3 h	5-8 h
NPH-Insulin	2-4 h	4-10 h	10-16 h
Mischinsulin NPH/Normal (70/30)	30-60 min	Dual	10-16 h
Kurzwirksame Analoga			
Insulin lispro	5-15 min	30-90 min	<5 Stunden
Insulin aspart	5-15 min	30-90 min	<5 Stunden
Insulin glulisin	20 min	90 min(Median)	5,3 Stunden(Median)
Langwirksame Analoga			
Insulin glargin	2-4 h	4h	Bis zu 24h
Insulin detemir	0,8-2 h	3-9h	Bis zu 24h
Mischinsuline Analog			
75% NPL / 25% lispro; 50% NPL / 50% lispro; 70% insulin aspart protamin/ 30% aspart	5-15 min	Dual	10-16 h

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Insuline (nach R.Coopan 2006)

Indikationen/Kontraindikationen Insulintherapie

Die Indikation für eine Insulintherapie wird in der Regel gestellt, wenn das individuelle Therapieziel durch primäre Therapiemaßnahmen oder orale Antidiabetika nicht erreicht wird oder werden kann. Außerdem muss eine Insulintherapie eingeleitet werden, wenn Kontraindikationen gegen eine Therapie

mit oralen Antidiabetika bestehen. Im Laufe einer Schwangerschaft kann eine Insulintherapie notwendig werden, wenn diätetischen Maßnahmen nicht ausreichen. Bei schweren oder akuten Stoffwechsellentgleisungen, Ketonurie oder fortschreitenden diabetischen Komplikationen, wie diabetische Nephropathie, Retinopathie oder bei diabetischem Fußsyndrom ist ebenfalls die Einleitung einer Insulintherapie indiziert.

Der HbA1c-Wert, bei dem die Einleitung eines Insulins zu erfolgen hat, wird von Richtlinien verschieden angegeben. Da keine Studien vorliegen, ab wann eine Insulintherapie einzuleiten ist, muss für jede Patientin/jeden Patienten individuell abgewogen werden, ob das Ziel erreichbar ist und ob eine Therapie mit Insulin notwendig wird. Die neuesten Leitlinien empfehlen, dass bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 eine Insulintherapie ab einem HbA1c von 9% eingeleitet wird oder schon mit mindestens zwei oralen Antidiabetika begonnen wird, um eine zufriedenstellende Einstellung erzielen zu können. Bei hyperglykämischen Symptomen, erhöhter Plasmaglukose und/oder einem HbA1c von 10-12% sollte die Therapie der Wahl Insulin sein. Bei Ketonurie ist dieses Vorgehen verpflichtend, da diese auf einen Insulinmangel hinweist. Bei Besserung kann die Insulinmenge wieder reduziert oder auf OADs umgestellt werden. (36)

Kontraindikationen für Insulin umfassen eine IgG-vermittelte Allergie, welche allerdings sehr selten vorkommt. Natürlich ist Insulin auch während hypoglykämischer Stoffwechselsituationen kontraindiziert. Bei bestimmten Erkrankungen wie Hypothyreose oder Nieren- und Leberfunktionsstörungen (herabgesetzte Insulin-Clearance) kann der Insulinbedarf herabgesetzt sein. Dies gilt auch für Sport, da körperliche Aktivität die Insulin-Sensibilität der Zellen erhöht. Außerdem während gewisser Situationen, in denen weniger Kohlenhydrate in den Stoffwechsel aufgenommen werden, wie bei Nausea, Emesis und anderen gastrointestinalen Erkrankungen.

Einen erhöhten Insulinbedarf gibt es demnach bei Hyperthyreose und Infektionskrankheiten, auch ohne Fieber. Bei Operationen muss die Insulingabe zusätzlich gesteigert werden. Diese Fakten belegen, dass Schulungen zu den wichtigsten Punkten bei einer Insulintherapie zählen. (37)

Nebenwirkungen/Unerwünschte Wirkungen/Komplikationen

Die wichtigste Nebenwirkung von Insulin ist Hypoglykämie. Hypoglykämieerkennung und Vermeidung sind heute in Schulungen, eine der wichtigsten Praktiken, die DiabetikerInnen erlernen sollte. In vielen Guidelines zur Insulintherapie wird empfohlen Analoga anstatt Humaninsulin, sowohl bei reiner Basal- als auch bei Basis-Bolus-Therapie, zu verwenden, um vor allem nächtliche Hypoglykämien zu vermeiden. Die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien wird mit ein bis drei auf hundert PatientInnenjahre angegeben. (11) In seltenen Fällen kann Insulin eine allergische Wirkung hervorrufen. Es kann zu einer lokalen Hautreaktion mit Rötung, Brennen und Ödem der Einstichstelle kommen, aber auch generalisierte allergische Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock sind möglich. Auslöser können häufig jedoch gewisse Konservierungs- oder Depotstoffe in den Insulinen sein.

Eine weitere Nebenwirkung ist die sogenannte Lipodystrophie des subkutanen Fettgewebes. Bei unsachgemäßer oder ständig an gleicher Lokalisation stattfindender Injektion können Ulzerationen und Nekrosen, aber auch Atrophien auftreten. Außerdem fördert Insulin die lokale Fettablagerung, was zu Lipomen führen kann. (37)

Eine weitere unerwünschte Folge und für die Compliance der Insulintherapie wahrscheinlich entscheidendste Nebenwirkung ist die Gewichtszunahme unter Insulintherapie. Bei der UKPDS-10-Jahres Studie betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme vier Kilogramm. Neben der Natriumretention ist auch die Zunahme des Körperfettanteils an dieser Nebenwirkung beteiligt. (38) Die Krankheit Diabetes mellitus erhöht das Lebenszeitrisiko an Krebs zu erkranken. Momentan ist auch die Insulintherapie Gegenstand vieler Diskussionen über einen Zusammenhang zwischen dieser und Krebserkrankungen. Studien sind in ihrem Outcome oft kontrovers und es kann keine klare Aussage getroffen werden. Manche Insulinanaloga haben eine höhere Affinität zum IGF-1 (insulinlike-growth-factor 1) und haben so in Tierversuchen zu einer höheren Rate von Malignomen geführt. (39)

Arten der Insulintherapie

Basal-unterstützte orale Therapie (BOT)

Diese Form der Therapie ist die am einfachsten durchzuführende Insulintherapie. Die PatientInnen spritzen meistens am Abend eine Einmaldosis eines Basalinsulins, um besonders die Glukoneogenese in den Morgenstunden zu unterdrücken. Zusätzlich nimmt man ein orales Antidiabetikum ein, um die prandialen Glukoseschwankungen zu regulieren. Diese Therapie erfordert keine intensive Schulung und auch keine häufigen Blutzuckerselbstmessungen. Jedoch sind postprandiale Glukospitzen nicht immer vermeidbar und die PatientInnen müssen sich immer an einen starren Ernährungsplan halten.

Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei der konventionellen Insulintherapie werden zweimal täglich Mischinsuline appliziert, wobei in der Regel zwei Drittel des Bedarfs morgens und ein Drittel am Abend gespritzt wird. Dieses Schema ist für die DiabetikerInnen zwar nicht schwierig zu erlernen, jedoch sind ein strikter Ernährungsplan und regelmäßige Kohlenhydrat-Zufuhr obligat, um Hyper- und Hypoglykämien zu vermeiden.

Prandiale Insulintherapie (PIT)

Bei dieser Therapieform wird zu jeder Mahlzeit ein kurzwirksames Insulin gespritzt. Diese Methode ist besonders für Typ2-DiabetikerInnen geeignet, die noch über eine ausreichende endogene Insulinproduktion verfügen. Mithilfe dieser Therapie können prandiale Glukospitzen effizient verhindert werden. Unterstützend kann man diese Therapieform gut mit oralen Antidiabetika kombinieren.

Intensivierte Insulintherapie (IIT)

Die intensivierte Insulintherapie ahmt die physiologische Insulinproduktion am effektivsten nach und gewährleistet die höchste Flexibilität im Alltag. Sie besteht aus der Applikation eines Basalinsulins morgens oder abends und dem Spritzen eines prandialen Insulins zu jeder Mahlzeit. Natürlich sind mit dieser Therapieform der höchste Schulungsaufwand und die höchste Compliance der PatientInnen verbunden. Außerdem müssen sehr viele Blutzuckerselbstmessungen und Injektionen durchgeführt werden.

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

Die Therapie mit einer Insulinpumpe kommt bei T2DM nicht so häufig zum Einsatz wie beim Typ-1-Diabetes. In Ausnahmesituationen, wie bei extrem hohem Insulinbedarf oder bei besonders ausgeprägtem Dawn-Phänomen kann eine Indikation gestellt werden. Da Studien eine Gleichwertigkeit mit der IIT bescheinigen, übernehmen die Krankenkassen eine Behandlung mit Pumpe bei Typ2-DiabetikerInnen derzeit in der Regel nicht. Es gibt auch noch keinen internationalen Konsens über den Gebrauch und die Wirksamkeit bei T2DM. (40)

Guidelines zur Insulintherapie bei Diabetes mellitus Typ 2

Weltweit gibt es viele Länder mit einer eigenen Gesellschaft/Association für Diabetes, welche in gewissen Zeitabständen Guidelines für die Therapie des Diabetes mellitus veröffentlicht. Diese decken sich in vieler Hinsicht, es gibt aber auch Unterschiede, die kontrovers diskutiert werden. In Österreich veröffentlichte die Österreichische Diabetesgesellschaft 2012 ihre aktuellen Leitlinien. Neben einer Erklärung aller möglichen Insulintherapieformen, wird auf den Insulinbedarf eines Diabetikers ohne Beta-Zellfunktion eingegangen. Für alle anderen Fälle, besonders bei Typ-2-Diabetes muss der Insulinbedarf individuell, mit Rücksicht auf die individuelle Insulinresistenz und die restliche Beta-Zellfunktion, berechnet werden. Eine Insulintherapie sollte mit einer basalunterstützten oralen Therapie begonnen werden. Bringt diese keinen Erfolg, muss man auf komplexere Therapieregimes umstellen. Nachfolgend der Algorithmus zur Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Leitlinie der ÖDG 2012:

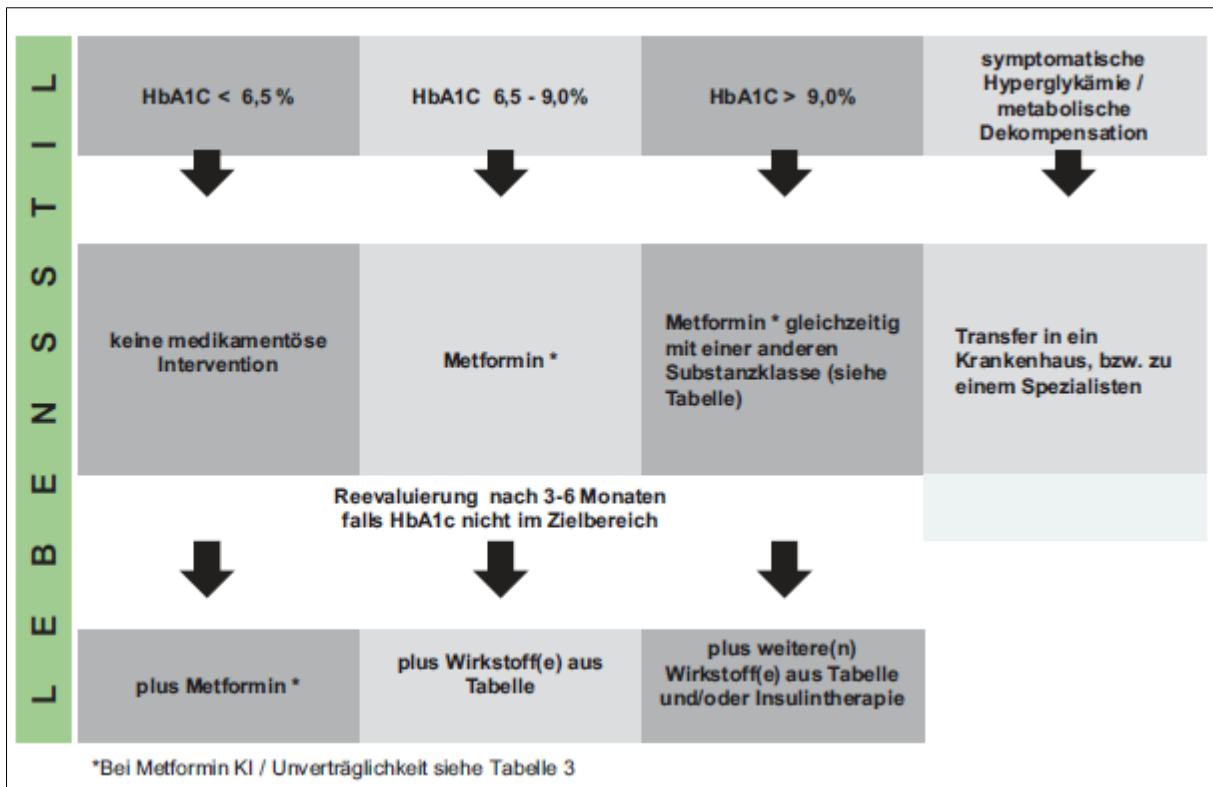


Abbildung 1: Leitlinie ÖDG 2012

Der HbA1c-Zielbereich wird von der ÖDG mit 6%-8% angegeben, wobei individuelle Bedürfnisse beachtet werden müssen. Bei jungen PatientInnen mit kurzer Krankheitsdauer und ohne Komorbiditäten wird ein stringenteres Therapieziel verfolgt, als bei alten PatientInnen mit vielen Komorbiditäten und symptomatischen Hypoglykämien. (18)

Durch Anstrengungen vieler Diabetesorganisationen werden die Guidelines zunehmend international angeglichen. Ein Beispiel ist hier das 2012 erschienene Position Statement von American Diabetes Association (ADA) und European Association for the Study of Diabetes (EASD). Zwischen diesem und den österreichischen Guidelines finden sich einige gemeinsame Punkte. Dort wird auch ein Basalinsulin als Erstes empfohlen. Dieses sollte, außer bei schwerer Hyperglykämie, mit einer niedrigen Dosis begonnen werden. Laut der Empfehlung in diesem Statement sollte die Therapie mit einer Dosis von 0,1-0,2 IU pro Kilogramm und pro Tag begonnen werden. In diesem Position Statement finden sich aber auch keine genaueren Angaben zu einer empfohlenen Dosierung von komplexeren Therapiestrategien, jedoch wird auf einige Studien verwiesen, die die

Forderung einiger Guidelines unterstützen als erstes mit einem Basalinsulin zu beginnen.(41) Im Treat-to-Target Trial wird eine generelle Insulinisierung eines Basalinsulins mit 10IU pro Tag angewendet und eine Anpassung nach selbstgemessener Plasmaglukose vorgenommen. Dieser Algorithmus wird in Abbildung 2 dargestellt.

Table 1—Forced weekly insulin titration schedule

Start with 10 IU/day bedtime basal insulin and adjust weekly

Mean of self-monitored FPG values from preceding 2 days	Increase of insulin dosage (IU/day)
≥180 mg/dl (10 mmol/l)	8
140–180 mg/dl (7.8–10.0 mmol/l)	6
120–140 mg/dl (6.7–7.8 mmol/l)	4
100–120 mg/dl (5.6–6.7 mmol/l)	2

The treat-to-target FPG was ≤100 mg/dl. Exceptions to this algorithm were 1) no increase in dosage if plasma-referenced glucose <72 mg/dl was documented at any time in the preceding week, and 2) in addition to no increase, small insulin dose decreases (2–4 IU/day per adjustment) were allowed if severe hypoglycemia (requiring assistance) or plasma-referenced glucose <56 mg/dl were documented in the preceding week.

Abbildung 2: Insulintitrationsschema aus dem Treat-to-target trial

Der Titrationsalgorithmus und Dosisanpassungen im Rahmen einer Insulintherapie sind mindestens genauso wichtig wie die Dosis, die bei der Insulinisierung verwendet wird. (42)

Ein weiterer Unterschied im Algorithmus zwischen dem Position Statement und ÖDG ist die zeitliche Reevaluierung der Therapie. Im Ersteren wird die Therapie schon nach drei Monaten kontrolliert und nicht wie bei der ÖDG zwischen drei und sechs Monaten. Besonders für den Therapiebeginn wird der regelmäßige Kontakt zu einem Arzt/einer Ärztin empfohlen. Genauso wichtig wie der Kontakt zu SpezialistInnen ist aber auch die genaue Schulung von DiabetikerInnen. Eine Anpassung der Insulindosis durch gut geschulte PatientInnen ist gleich effektiv als würden die Änderungen von einem Arzt/einer Ärztin durchgeführt werden. (43,44)

Die HbA1c-Zielwerte im Position Statement werden von den ADA-Guidelines übernommen. Für die meisten Patienten sollte ein Zielwert von <7% angestrebt werden. Jedoch muss dieser Zielwert wieder individuell angepasst werden. Diese Guidelines fordern auch eine besonders genaue, initiale Diagnostik des Diabetes, die Anamnese, physische Untersuchung und verschiedene Labortests beinhaltet. Es wird auch darauf aufmerksam gemacht, dass für DiabetikerInnen ein Team aus Ärzten/Ärztinnen, Krankenschwestern/ Krankenpflegern und PsychologInnen bereitzustellen ist. Diese sollen für eine optimale Schulung der PatientInnen sorgen. (16,43)

Die zum Zeitpunkt dieser Diplomarbeit aktuellsten Leitlinien stammen von der Deutschen Diabetesgesellschaft. (DDG) Dieser Algorithmus sieht einen HbA1c-Zielkorridor von 6,5% bis 7,5% vor. Im Gegensatz zur ÖDG bekommt die Basistherapie noch einen höheren Stellenwert als bisher. Evaluert wird ebenfalls nach drei bis sechs Monaten und dann kommt es zu einer Monotherapie mit einem oralen oder parenteralen Antidiabetikum. Die nächste Stufe wäre schon Insulin allein oder eine Pharmaka-Zweifachkombination. Die vierte Stufe ist eine intensivierete Insulintherapie und Kombinationstherapieformen. Diese Leitlinien empfehlen dem Arzt/der Ärztin zwei verschiedene Herangehensweisen. Nämlich den Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). Diese empfehlen primär nur Vorgehensweisen, für die es positive Endpunkte in klinischen Studien gibt. Der zweite mögliche Algorithmus in diesen Leitlinien stammt von der deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) und der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Hier folgt die Anordnung der möglichen Medikamente und Strategien alphabetisch unter Anführung ihrer individuellen Vor- und Nachteile. Wie beim Position Statement wurde auch in diesen Leitlinien die Insulinisierung mit der am niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen und konsekutiver stufenweiser Steigerung.

Die Insulinisierung stellt bei vielen PatientInnen eine große Hürde dar. Die Guidelines geben oft verschiedene Empfehlungen, und den Nebenwirkungen, besonders Gewichtszunahme und Hypoglykämien wird zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Außerdem wird durch teure Medikamente und viele Arztbesuche unser Gesundheitssystem belastet. Ein/e Diabetiker/in kostet dem Gesundheitssystem

im Laufe eines Lebens 2.3mal so viel wie ein/e Nichtdiabetiker/in. (45)
Deshalb müssen neue Wege zur Insulinisierung gefunden werden. Unter diesem Gesichtspunkt wurde die Insulinisierung der letzten Jahre an der Diabetesambulanz analysiert, um in weitere Folge Algorithmen zu entwickeln, mit denen eine Insulinisierung effektiv und ressourcenschonend durchgeführt werden kann.

3 Methoden

3.1 Studiendesign und Durchführung

Bei der hier vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientendaten der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz. Nachdem der Antrag zur Sichtung von Patientendokumenten durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt wurde, begann die Datensammlung. Als Datenquelle dienten sowohl die Patientenakteien an der Diabetesambulanz, sowie die digitalen Akten des Patienteninformationssystem openMEDocs.

In den Patientenakteien dienten Anamnesebögen, Arztbriefe, handschriftliche Notizen, sowie Konsiliarblätter als Informationsquelle.

Durchgeführt wurde die Datensammlung ausgehend von den aktuellsten Patientendaten rückwärts, bis eine ausreichende Fallzahl erreicht wurde. Die Patientendaten wurden anonymisiert und in tabellarischer Form festgehalten, wobei jedem Patienten/jeder Patientin eine fortlaufende Nummer zugeteilt wurde.

3.2 Patientenpopulation

Die Identifikation der PatientInnen erfolgte über eine Teilnahme der PatientInnen an einem Schulungskurs der Diabetesambulanz. Eingeschlossen wurden die einhundert aktuellsten PatientInnen mit der Diagnose eines Typ-2-Diabetes in der Krankenakte, welche an der Ambulanz insulinisiert wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine vorliegende Verlaufskontrolle mittels HbA1c-Wertes in einem Zeitraum von drei Monaten (Schwankungsbreite zwei bis sechs Monate). Es wurden nur PatientInnen in die Analyse aufgenommen, die insulinnaiv waren oder bei denen die letzte Insulintherapie länger als ein Jahr zurücklag. Die

PatientInnen mussten mindestens 18 Jahre alt sein und es durfte kein pankreopriver Diabetes mellitus, autoimmunologischer Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes vorliegen.

3.3 Erhobene Daten

Folgende Parameter wurden erhoben, um die Punkte personenspezifische Daten, Ko-Morbiditäten, Lebensstil, sowie diabetesspezifische Komplikationen zu analysieren:

- Alter der PatientInnen
- Geschlecht
- Arzt/Ärztin beim Erstkontakt
- Datum der Insulinisierung
- Blutdruck
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Body-Mass-Index
- Glomeruläre Filtrationsrate
- Kreatinin
- HbA1c
- Diabetesdauer
- Spätkomplikationen
- Begleiterkrankungen
- Hyperglykämische Beschwerden
- Hypoglykämien (schwere, nächtliche)

Der BMI wurde mittels der Formel Körpergröße durch Körpergewicht zum Quadrat berechnet. Die Filtrationsrate wurde, wie im LKH Graz üblich, in den allermeisten Fällen mittels MDRD-Formel berechnet. In den meisten Akten, ausgenommen von wenigen Neuen, wurde der HbA1c- Wert in [%] angegeben und deshalb auch so erfasst und später umgerechnet. Hinsichtlich der Spätkomplikationen wurden bei

der Erfassung die diabetische Polyneuropathie, das diabetische Fußsyndrom, eine diabetische Retinopathie und eine arterielle Verschlusskrankung berücksichtigt. Weiters haben wir das Vorhandensein einer Nephropathie erhoben. Zu den Begleiterkrankungen zählten wir die arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz und Dyslipidämie. Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmerarrhythmie wurden spezifisch erhoben. Als weitere Parameter wurden COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), psychische Belastungen erhoben und der Rest unter der Kategorie „andere Erkrankungen“ (Krebserkrankungen, Virusinfektionen, Schilddrüsenerkrankungen) klassifiziert. Die Punkte „Hyperglykämische Beschwerden“, sowie „Hypoglykämien“ wurden als vorhanden oder nicht vorhanden klassifiziert. Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie oder Hyperlipidämie wurde bei entsprechend vermerkter Diagnose, oder bestehender Blutdruck- bzw. lipidsenkender Therapie angenommen.

Zur diabetesspezifischen Therapie wurden folgende Parameter erhoben:

- Vorbestehende Therapie mit oralen Antidiabetika (Welche/Dosis)
- Indikation für die Insulintherapie
- Art der Insulintherapie
- Welches Insulin wurde verwendet?
- Anzahl der Injektionen bei Insulinisierung
- Dosis zu Beginn der Insulintherapie
- Blutzuckermessungen vor der Therapie/zu Beginn der Therapie
- Therapieziel
- Schulungskurs Orale Antidiabetika
- Schulungskurs Insulin
- Ernährungsberatung

Die Indikation, sowie das Therapieziel wurden vom behandelnden Arzt, der die Insulinisierung durchführte, festgelegt.

Das Therapieziel wurde entweder konkret mit „Symptombfreiheit“, „Vermeidung von Spätschäden“, „Vermeidung von Akutkomplikationen“ oder als HbA1c-Wert

angegeben. Schulungskurse und Ernährungsberatung wurden mit „teilgenommen“ oder „keine Kursteilnahme erhebbar“ beantwortet.

Bei den oralen Antidiabetika wurde, sofern angegeben, das Präparat, sowie die Dosis zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Insulintherapie erfasst. Bei den Arten der Insulintherapie wurden die auf den Seiten 16/17 angeführten Therapiearten verwendet. Bei den Insulinen wurde erhoben, ob es sich lang-, intermediär-, oder kurzwirksames Insulin oder um ein Mischinsulin handelte. Ebenfalls wurde erhoben ob ein humanes Insulin oder ein Insulinanalogon verwendet wurde.

Zusätzlich wurden noch folgende Kennzahlen ermittelt:

- Kontrolldatum, und somit Abstand zwischen den Kontrollen
- Anzahl der Dosisanpassungen
- die Art und Anzahl der Patientenkontakte
- Therapieumstellungen

Durch diese Datensammlung mit nachfolgender statistischer Auswertung sollte ein strukturierter Überblick über den Beginn der Insulintherapie in einem spezialisierten Zentrum geschaffen werden. Im Rahmen dieser Arbeit sollten besonders folgende Endpunkte analysiert werden:

Primäre Endpunkte
<ul style="list-style-type: none">- Anteil der PatientInnen hinsichtlich Zielerreichung- HbA1c-Änderung während des Beobachtungszeitraums
Sekundäre Endpunkte
<ul style="list-style-type: none">- Hypoglykämische Reaktionen- Insulindosis- BMI/Gewicht- Art der Insulintherapie/OAD belassen, abgesetzt oder neu verordnet- Änderung der Anzahl der Insulininjektionen pro Tag- Anzahl und Änderung der Blutzucker-Messungen- Welche Variablen sind mit der Zielerreichung assoziiert

Weitere
<ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung der PatientInnen - Indikation zu Insulinisierung - Blutdruck - Kreatinin

Tabelle 3: Endpunkte der Studie

Sofern nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse durch den Mittelwert und die Standardabweichung dargestellt. Als signifikant wurden Ergebnisse gewertet, welche ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen.

3.4 Statistische Methodik

Alle statistischen Analysen wurden mithilfe des Programmes „R“ (R 2.13.1) durchgeführt. Metrische Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung getestet. Es wurden jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung und unteres und oberes Quartil berechnet. Bei den vergleichenden Parametern flossen nur jene Patienten in die Analyse ein, für welche sowohl Baseline als auch Follow-Up Daten zur Verfügung standen. Gruppenvergleiche wurde mittels t-Test für verbundene Stichproben und dem nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (welcher bei Normalverteilungsverletzungen dem t-Test vorzuziehen ist) durchgeführt. Das logistische Regressionsmodell sollte den Zusammenhang zwischen einer binären abhängigen Variablen und mehreren Prädiktorvariablen zeigen. Zur Modellvereinfachung wurde Akaikes Informationskriterium verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Geschlechterverteilung und Alter

In dieser retrospektiven Analyse wurden Patientendaten von Ende 2004 bis 2013 erfasst. Letztendlich wurden 101 PatientInnen in die Studie eingeschlossen und für diese ergab sich eine Geschlechterverteilung von 58,6% (n=58) männlichen Patienten und 43,4% (n=43) weiblichen Patientinnen. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 68 (+/-11) Jahre mit einer Spannweite von 43 bis 90 Jahre.

4.1.2 Diabetesdauer

Bei dieser retrospektiven Analyse wurden PatientInnen erfasst, welche neu auf Insulin eingestellt wurden. Darunter gab es auch PatientInnen, die zu diesem Zeitpunkt erstdiagnostiziert wurden. Es ergab sich ein Mittelwert von 8,93 (+/-7) Jahren (Spannweite 0-36 Jahre) bei der Dauer des Diabetes mellitus Typ 2 seit Diagnose. Lediglich bei 10 PatientInnen lagen keine Informationen zur Diabetesdauer vor.

4.2 Zielerreichung und HbA1c-Änderung

Das Therapieziel konnte bei 47% der PatientInnen innerhalb des dreimonatigen Beobachtungszeitraums (Schwankungsbreite zwei bis sechs Monate) erreicht werden.

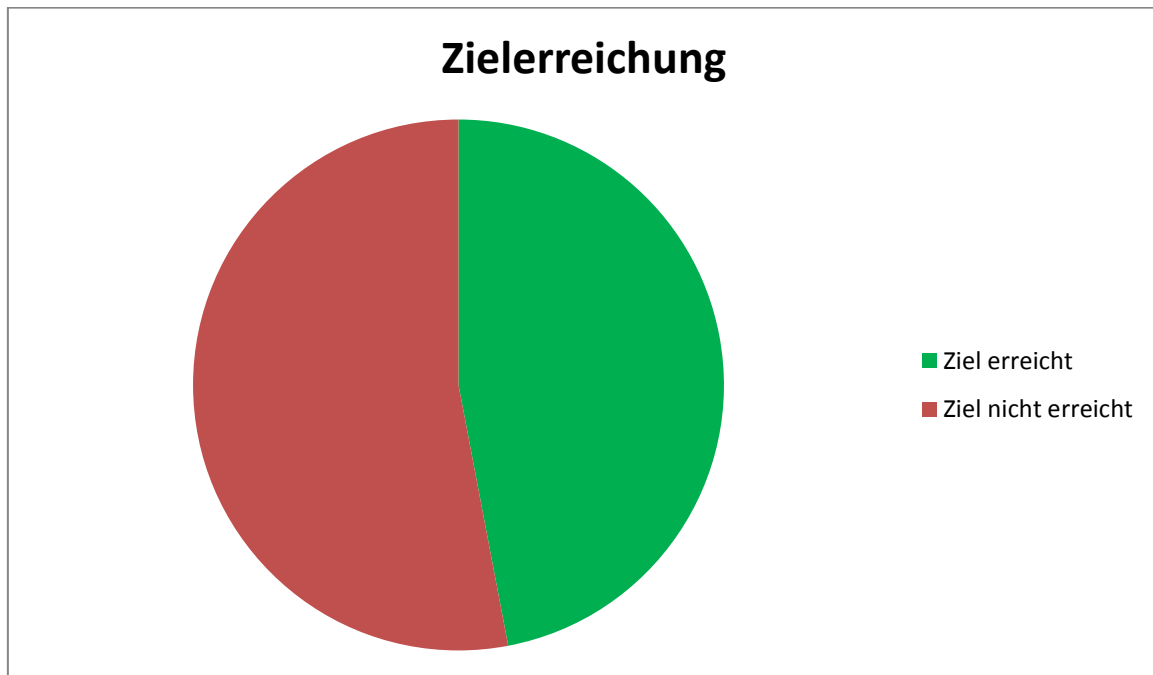


Abbildung 3: Zielerreichung

Ein weiterer primärer Endpunkt dieser Studie ist die Veränderung des HbA1c-Wertes innerhalb der ersten drei Monate nach Insulinisierung. Das HbA1c konnte von 86,3mmol/mol (+/- 20,1) [10%+/-1,8] auf 61,6 mmol/mol (+/- 14,2) [7,8%+/-1,3] gesenkt werden. Das entspricht einer durchschnittlichen HbA1c-Senkung von 24,7 mmol/mol (+/- 22,5) [2,3%+/-2]. ($p < 0,001$).

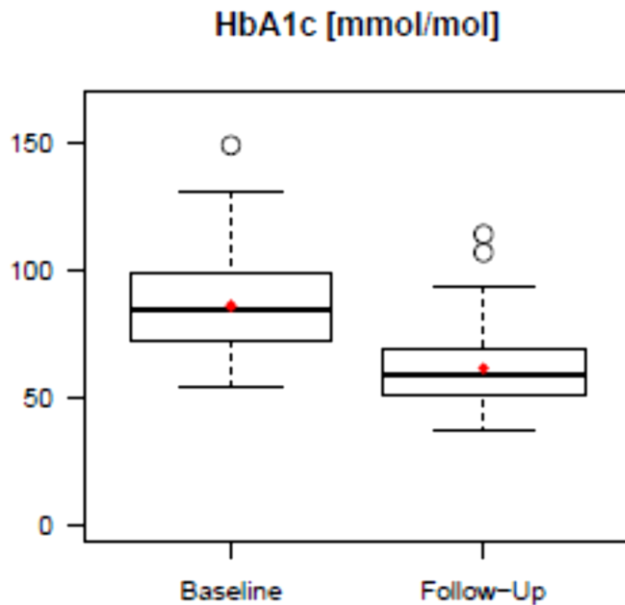


Abbildung 4: Senkung des HbA1c-Wertes [mmol/mol]

4.3 Sekundäre Endpunkte

12 PatientInnen erlitten während des Beobachtungszeitraums Hypoglykämien. Bei 39 PatientInnen traten keine Hypoglykämien auf und für 50 PatientInnen lagen zu Hypoglykämien keine Angaben vor. Schwere, symptomatische Hypoglykämien wurden bei keinem Patienten/keiner Patientin registriert.

Insulintherapien wurden mit einer durchschnittlichen Dosis von 23,7IU/d (+/-8,4) gestartet und bei der überwiegenden Zahl der PatientInnen im Laufe des Beobachtungszeitraums gesteigert. Nach drei Monaten betrug die durchschnittliche Dosis 43IU/d (+/-23,3), dies entspricht einer statistisch signifikanten Steigerung von 19,2IU/d (+/-20,6). ($p < 0,001$) Pro Kilogramm wurde die Insulintherapie mit 0,27IU (+/-0,08) begonnen und auf durchschnittlich 0,5IU (+/-0,28) gesteigert. ($p < 0,001$)

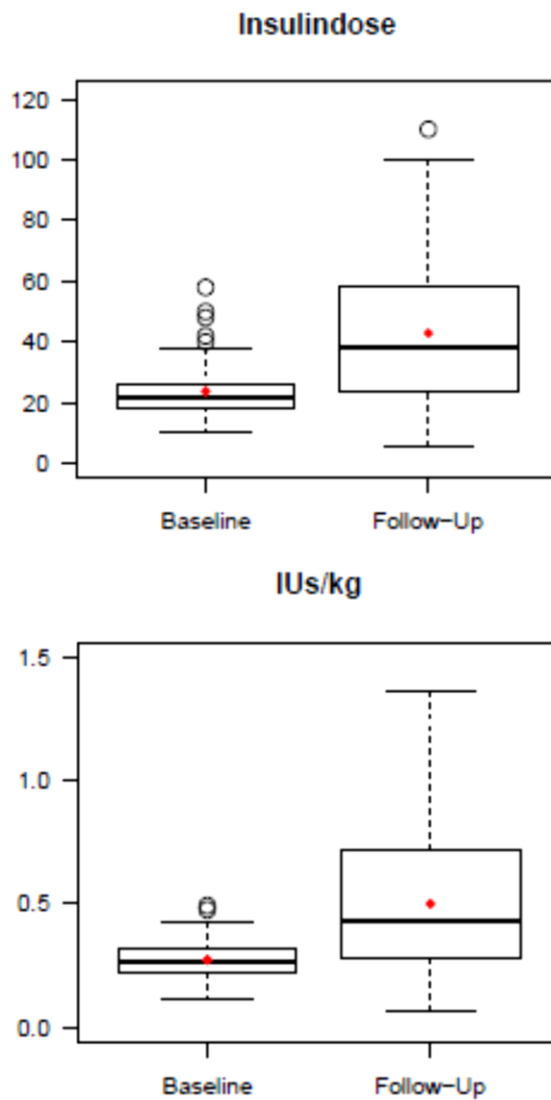


Abbildung 5: Steigerung der Insulindosis

Die Injektionen pro Tag veränderten sich nur minimal von 2,4 (+/-0,7) auf 2,6 (+/-0,8), was auf die geringe Anzahl der Änderungen der Therapieschemata zurückzuführen ist. ($p=0,002$)

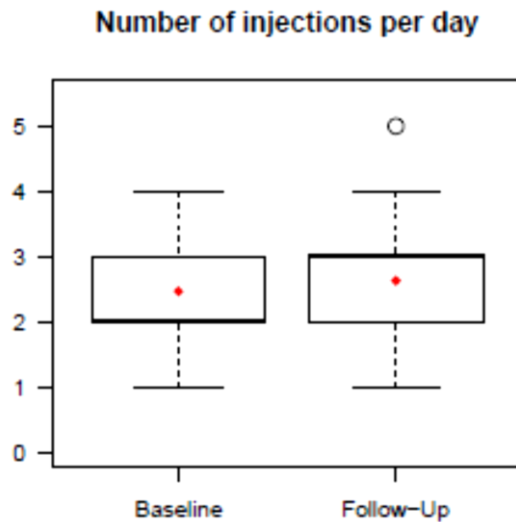


Abbildung 6: Anzahl der Injektionen pro Tag

Ein weiterer Endpunkt unserer Studie ist die Art der Insulintherapie und die Indikation, welche zu einer Insulintherapie führte. Am häufigsten wurden in unserer retrospektiven Analyse eine konventionelle und eine prandiale Insulintherapie eingeleitet. Die intensivierete Insulintherapie und die basalunterstützte orale Therapie spielen nur eine untergeordnete Rolle. Die Häufigkeiten werden im nachfolgenden Diagramm dargestellt. In den ersten drei (zwei bis sechs) Monaten gab es nur sieben Therapieumstellungen, wobei die Mehrzahl auf eine intensivierete Insulintherapie umgestellt wurden. Die diesbezüglichen Änderungen werden in Diagramm 8 dargestellt.

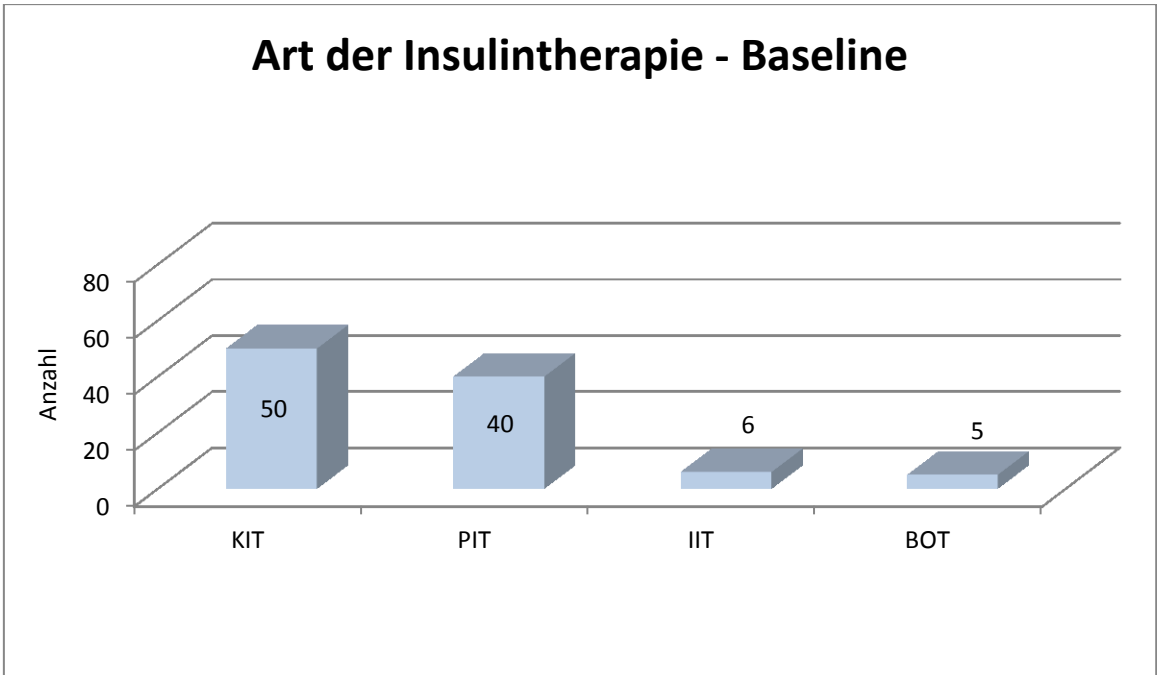


Abbildung 7: Art der Insulintherapie - Baseline

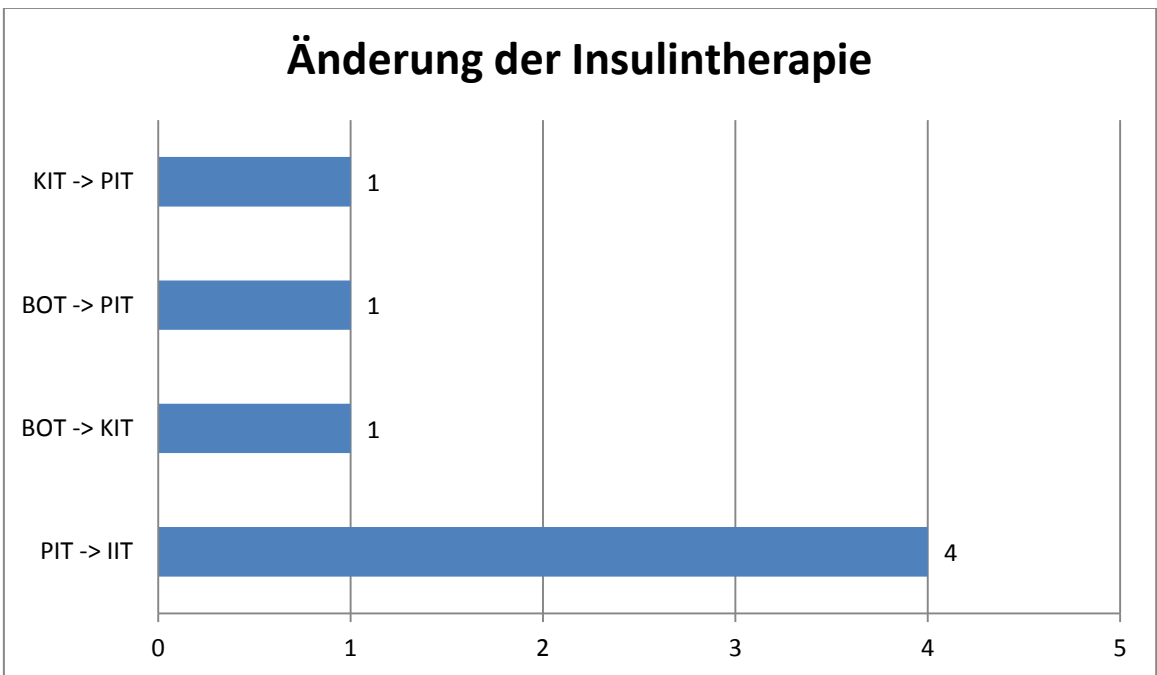


Abbildung 8: Änderung der Insulintherapien

Als Indikation zur Insulintherapie wurde bei 81 PatientInnen eine metabolische Insuffizienz, in Form eines zu hohen HbA1c-Wertes angegeben. Weitere Gründe waren Nebenwirkungen von oralen Antidiabetika, die das Fortführen einer suffizienten Therapie verhinderten, aber auch Kontraindikationen für orale Antidiabetika, die eine Insulintherapie notwendig machten. Die Therapieziele wurden entweder mit einem genauen HbA1c-Wert angegeben oder es wurden Ziele, wie „Vermeidung von Spätkomplikationen“ oder „Vermeidung von hyperglykämischen Symptomen“ angeführt. Bei allen PatientInnen wurde ein HbA1c von 7,5% vereinbart. Die einzige Ausnahme bildete ein Patient, für welchen ein Ziel von 8% vereinbart wurde. PatientInnen, bei denen kein Therapieziel erhebbar war, wurde vor der statistischen Analyse ein Zielwert definiert, um gegebenenfalls eine Zielerreichung darstellen zu können.

Um diese Ziele zu erreichen, wurden die PatientInnen für regelmäßige Kontrolltermine und Dosisanpassungen wiederbestellt oder kontaktiert. Während des dreimonatigen Beobachtungszeitraums kam es im Durchschnitt zu 3,3 Patientenkontakten während des Beobachtungszeitraums mit einer Spannweite von 0-14 Kontakten. ($p < 0,001$)

In unsere Studie wurden 14 PatientInnen eingeschlossen, die noch nicht mit oralen Antidiabetika therapiert wurden, bzw. die zum Zeitpunkt der Insulinisierung erstdiagnostiziert wurden. Die nachfolgenden Grafiken geben eine Übersicht über die Therapie mit oralen Antidiabetika zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Insulintherapie.

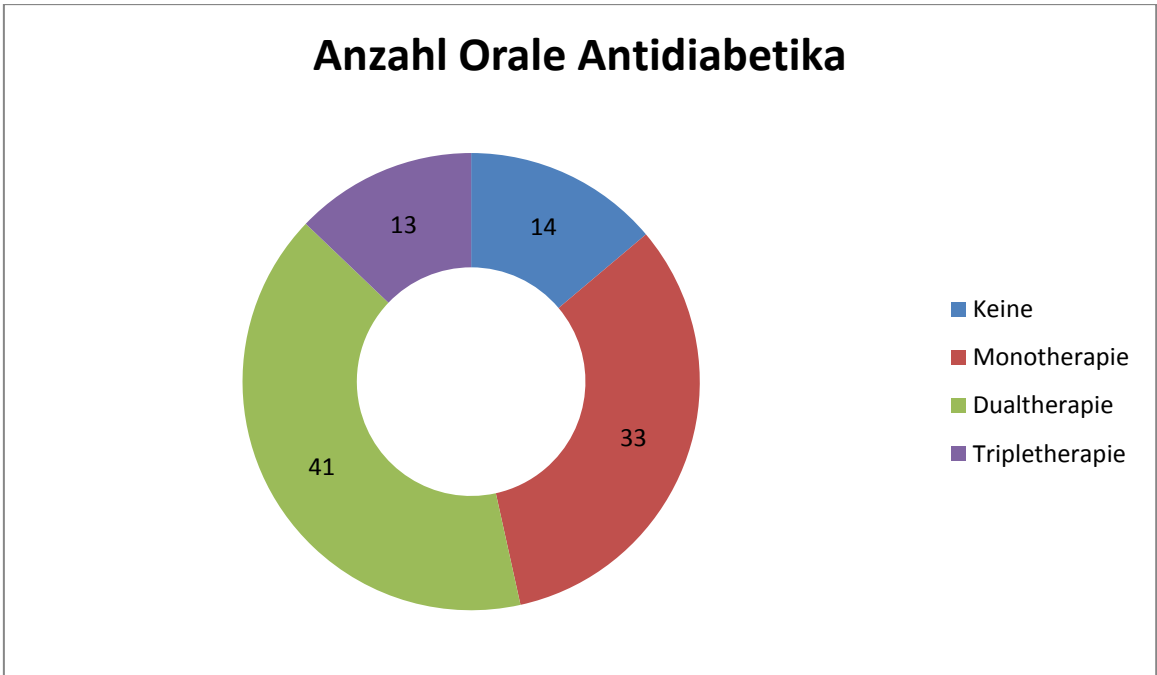


Abbildung 9: Therapieschema vor Beginn der Insulintherapie

Die nächste Grafik zeigt welche Präparate vor Beginn der Insulintherapie verwendet wurden:

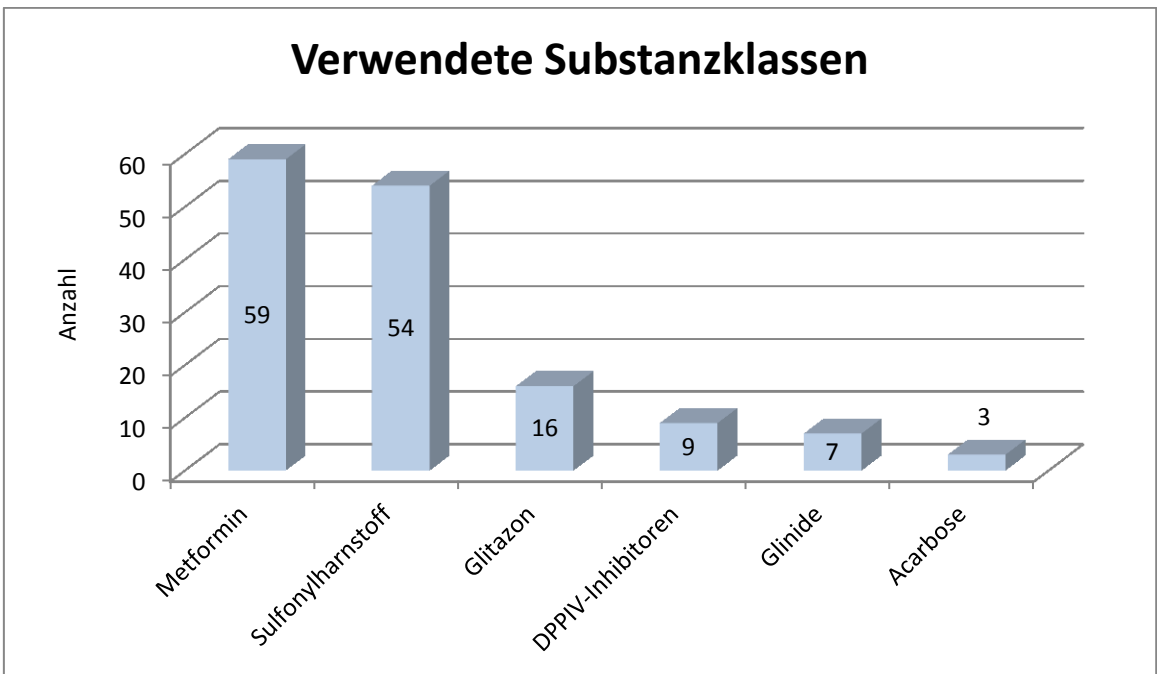


Abbildung 10: Verwendete orale Antidiabetika vor Beginn der Insulintherapie

Bei der Anzahl der Blutzuckermessungen änderte sich der Mittelwert von 3,4 (+/- 0,8) auf 3,3 (+/- 0,8). ($p=0,491$)

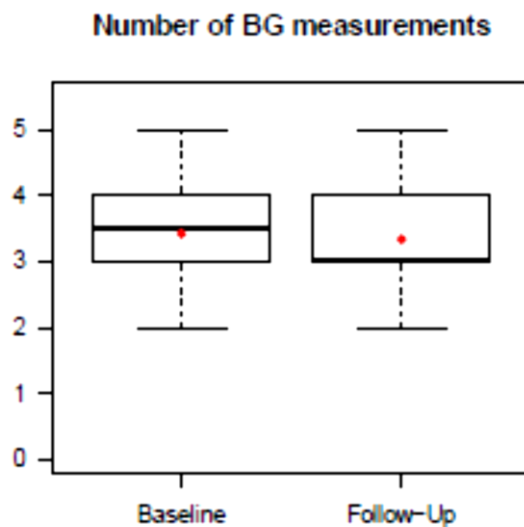


Abbildung 11: Anzahl der Blutzuckermessungen

Der BMI änderte sich in den ersten Monaten der Insulintherapie nur marginal. Es wurde ein leichter Anstieg von 29,1 (+/- 4,2) auf 29,3 (+/-4,2) festgestellt. ($p=0,127$) Analog dazu verhält es mit dem Gewicht der PatientInnen. Es kam zu einer Zunahme des Gewichtes von 83,8kg (+/- 15,3) auf 85kg (+/-15,2). ($p=0,139$)

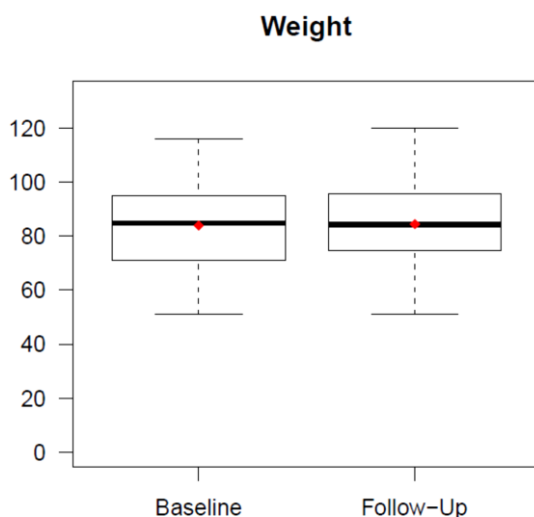


Abbildung 12: Gewicht - Baseline und Follow-Up

4.4 Logistische Regression

Es wurde auch eine Analyse der möglichen Verbindung der abhängigen Variable „Zielerreichung – ja/nein“ mit folgenden Variablen mithilfe der logistischen Regression durchgeführt:

- Insulindosis zu Beginn der Therapie (DosisM0)
- IUs/kg zu Beginn der Therapie (InsulinPerKgM0)
- Anzahl der Insulininjektionen zu Beginn der Therapie (InjektionenM0)
- HbA1c zu Beginn der Therapie (HbA1cM0)
- Kreatinin zu Beginn der Therapie (CreatininM0)
- BMI zu Beginn der Therapie (BmiM0)
- Alter der PatientInnen (Alter)

Somit kann eine gewisse Vorhersage getroffen werden, ob es mehr oder weniger wahrscheinlich wird, das Ziel zu erreichen. In nachfolgender Tabelle wird das komplette logistische Regressionsmodell dargestellt.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> Z)
(Intercept)	-0.63557	3.4866	-0.182	0.8554
DosisM0	0.07958	0.0780	1.020	0.3076
InsulinPerKGM0	-5.26060	7.1968	-0.731	0.4648
InjektionenM0	0.61714	0.3723	1.658	0.0974
HbA1cM0	0.01723	0.1293	0.133	0.8940
CreatininM0	2.16660	1.0222	2.119	0.0341
BmiM0	-0.14378	0.0868	-1.656	0.0976
Alter	0.00656	0.0262	0.251	0.8019

Tabelle 4: vollständiges, logistisches Regressionsmodell

Nach Vereinfachung dieser Ergebnisse durch das Akaike-Informationskriterium (AIC) ergibt sich folgendes Modell:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.6868	1.9348	-0.872	0.3833
InjektionenM0	0.6278	0.3565	1.761	0.0782
CreatininM0	2.3629	0.9636	2.452	0.0142
BmiM0	-0.0792	0.0519	-1.527	0.1268

Tabelle 5: Bestes Modell nach Anwendung des AIC

Für unsere Studie und für die beobachteten Parameter ist also jenes Modell, welches Injektionen zum Zeitpunkt der Insulinisierung, das Kreatinin und den Ausgangs-BMI-Wert umfasst, das am passendste. Hieraus kann gefolgert werden, dass diese drei Parameter den größten Zusammenhang mit der Zielerreichung im Rahmen unserer Studie hatten. Desto mehr Injektionen verabreicht wurden und je höher das Kreatinin zu Therapiebeginn war, desto eher ist eine Zielerreichung wahrscheinlich. Mit dem BMI verhält es sich invers, nämlich je höher dieser zu Beginn des Beobachtungszeitraums war, desto weniger wahrscheinlich wird eine Zielerreichung.

4.5 Weitere Endpunkte der Studie

4.5.1 Hyperglykämische Beschwerden, Begleiterkrankungen und Spätfolgen

Diabetes mellitus Typ II ist unter anderem dadurch gekennzeichnet, dass die PatientInnen bei Diagnosestellung multiple, vor allem metabolische Vorerkrankungen, aufweisen. In unserer Analyse hatten nur 17 von 101 Patienten keine erfassbare Begleiterkrankung. Die anderen werden in ihrer Häufigkeit in der nachfolgenden Grafik dargestellt.

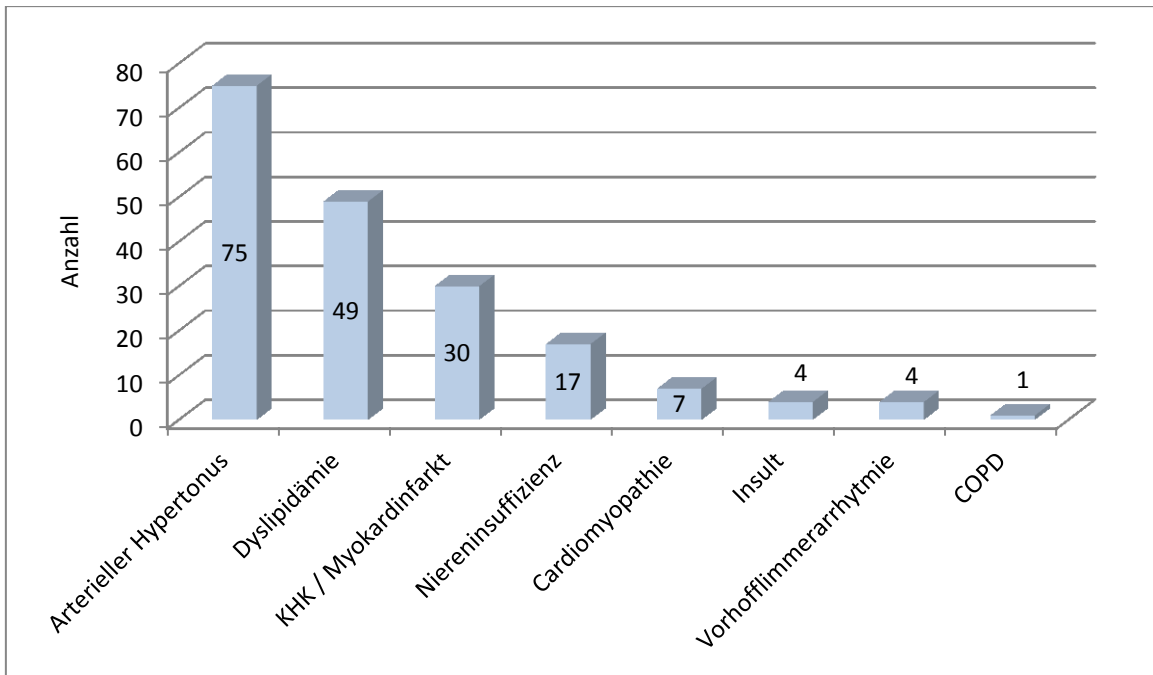


Abbildung 13: Begleiterkrankungen

In unserer Auswertung hatten 39 von 101 PatientInnen diabetische Spätkomplikationen. Die Verteilung der Spätkomplikationen ist in der nachfolgenden Grafik ersichtlich.

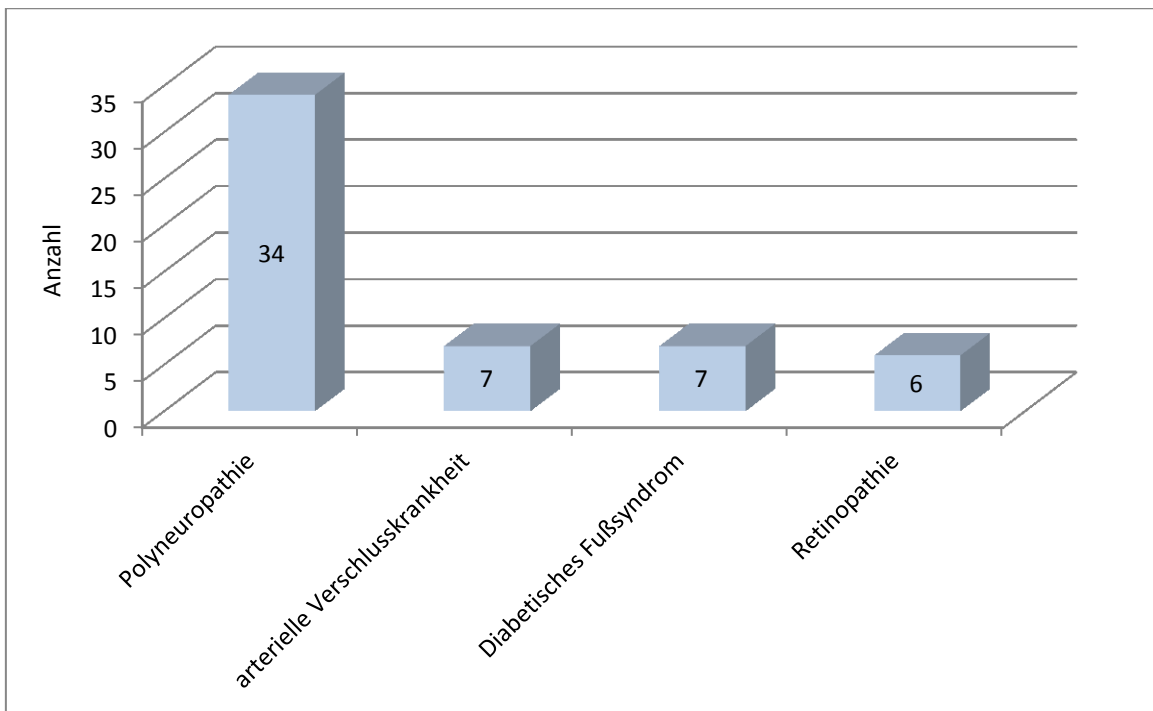


Abbildung 14: Spätkomplikationen

Bei Insulinisierung hatten 40 PatientInnen hyperglykämische Beschwerden und 32 PatientInnen waren beschwerdefrei. Bei den restlichen PatientInnen (n=29) waren diesbezüglich keine Daten erhebbar.

4.5.2 Insuline und orale Antidiabetika bei Therapiestart

Eine weitere Analyse setzt sich mit den verwendeten Insulinen auseinander. Miterfasst wurden auch die oralen Antidiabetika, die nicht abgesetzt wurden und als Therapie weitergeführt werden.

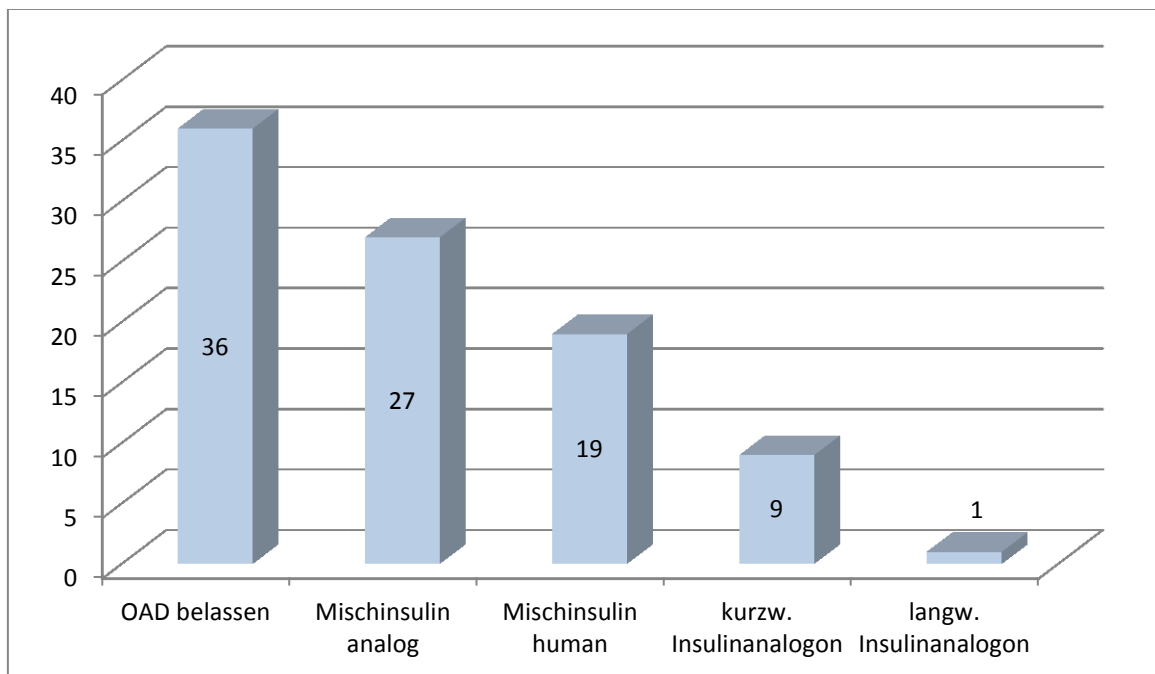


Abbildung 15: Insulintherapie

Der Blutdruck wurde ebenso regelmäßig bei den Visiten kontrolliert, um gegebenenfalls eine Intervention zu setzen. Der systolische Blutdruck änderte sich im Durchschnitt von 147,2mmHg (+/- 22,6) auf 144,7 (+/- 19,3).

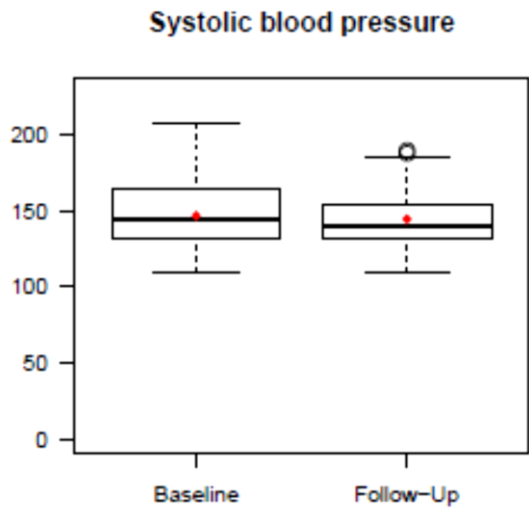


Abbildung 16: Systolischer Blutdruck - Baseline und Follow-Up

Das Kreatinin veränderte sich während der Studiendauer bei der vergleichenden Analyse ebenfalls nicht signifikant. (1,04 +/- 0,4 auf 1,1 +/-0,06). (p=0,118)

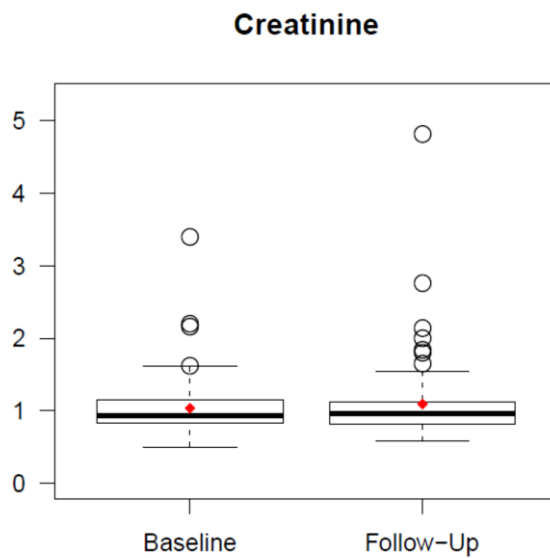


Abbildung 17: Kreatinin - Baseline und Follow-Up

5 Diskussion

Diese retrospektive Analyse umfasst 101 PatientInnen, die an der Diabetesambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie des Universitäts-Klinikum Graz insulinisiert wurden und dort einen strukturierten Schulungskurs besuchten. Durch die steigende Prävalenz, sowie auch durch die steigenden Ausgaben für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ist es unter anderem erforderlich die Strategien zur Insulinisierung zu optimieren. Aus diesem Grund wurde diese retrospektive Studie durchgeführt, da sie unter anderem zeigen sollte wie effektiv die Insulinisierung gemessen am HbA1c-Wert zurzeit an unserer Ambulanz ist. In weiterer Folge wird die HbA1c-Einheit [%] verwendet, um den Vergleich mit anderen Studien, welche alle die Einheit [%] anwendeten, möglich zu machen. Das HbA1c konnte während des Studienzeitraums von drei Monaten (zwei bis sechs Monate) nach Insulinisierung um 2,3% gesenkt werden ($p < 0,001$). Das festgelegte Therapieziel konnte von 47% der PatientInnen innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden. In Österreich, sowie auch im internationalen Vergleich gibt es kaum Vergleichsstudien, die die Insulinisierung in einem spezialisierten Zentrum analysieren. *Shiga et al.* erhoben in einer Spezialambulanz für Diabetes in Japan bei vergleichbarer Kohorte und ähnlichen primären Endpunkten, eine HbA1c-Senkung nach 3 Monaten von 2,2%. Während wir mit 23,8IU/d begannen und uns im Laufe der Studiendauer um durchschnittlich 19,2IU/d auf 43IU/d steigerten, begann die japanische Ambulanz mit 14IU/d (Median) und steigerte lediglich auf 19IU/d (Median) nach 3 Monaten. Dies könnte mit dem geringeren Gewicht der japanischen Bevölkerung in Zusammenhang gebracht werden. *McAdam-Marx et al.* führten in Spitalsambulanzen in den USA ebenfalls eine Studie mit einer viel größeren Kohorte und einem Follow-Up nach 6 Monaten (+/- 90 Tagen) durch. Nach diesem Zeitraum wurde eine HbA1C-Senkung von 1,26% registriert. Eine vergleichbare Studie gibt es auch bei HausarztpatientInnen im Vereinigten Königreich. Dort erfasste man eine ähnliche HbA1C-Senkung von 1,3% bei vergleichbarer Kohorte, was wiederum das gute Ergebnis in unserem Zentrum unterstreicht. Für diese Primary-Care Studie ist auch ein Vergleich mit unserer Zielerreichung möglich. Dort erreichten nämlich 30% der PatientInnen einen HbA1c-Wert von $< 7,5\%$ nach

sechs Monaten. In unserer Analyse erreichten 47% unsere Zielvorgaben, die bei fast allen PatientInnen mit unter 7,5% festgesetzt wurden (n=100 von 101). Studien, die eine längere Follow-Up-Phase aufwiesen, schafften keine höhere Senkung des HbA1c als unsere Ambulanz, besonders unter dem Gesichtspunkt, dass nach 12 Monaten das erreichte Ergebnis einer Insulintherapie meist nur noch gehalten wird und keine weitere signifikante Senkung stattfindet. (46–50)

VerfasserInnen einer großen Studie, die Deutschland und das Vereinigte Königreich umfasste, konnten während der 12-monatiger Beobachtungsphase eine Senkung um 0,5 (UK) bzw. 1% (Deutschland) bei HausarztpatientInnen erheben. Eine französische Studie thematisierte die Insulinisierung von PatientInnen (HbA1c < 10%) in Spitälern in Frankreich mit einer Follow-Up-Zeit von einem Jahr. Das HbA1c war nach einem Jahr, sowie nach 6 Monaten fast ident (7,9% versus 7,8%). Das entspricht einer Senkung von 2,1% nach einem Jahr mit einer im Vergleich zu unserer Ambulanz noch immer geringeren Gesamtinsulindosis von durchschnittlich 33IU/d. (51,52)

Ältere Studien beweisen, dass sich der generelle Erfolg von Insulintherapien nicht gebessert hat. Eine finnische Studie erhob PatientInnendaten von 1991 bis 1997, wobei in 65,6% der Fälle von einem Spitalsarzt/einer Spitalsärztin und in 30,2% der Fälle von einem Hausarzt/einer Hausärztin die Insulintherapie begonnen wurde. Die KrankenhausmedizinerInnen konnten ein leicht besseres Ergebnis erreichen, aber das HbA1c der Kohorte insgesamt wurde von 10% auf 8% gesenkt, was mit einer 2%igen Senkung im Bereich der vorhin erwähnten retrospektiven Analysen und unserem Ergebnis liegt. (47)

Bei den Hypoglykämien ist das Outcome unserer Studie vergleichbar mit jenem der japanischen Spezialambulanz. Es gab auch dort keine schweren Hypoglykämien während des Beobachtungszeitraumes. Auch die anderen Studien zeigten ein vergleichbares Ergebnis. (46)

Die Senkung des HbA1c-Wertes und die Zielerreichung sind in unserer Spezialambulanz und unserer Kohorte wesentlich besser als in den meisten vergleichbaren Studien. Dies liegt möglicherweise unter anderem daran, dass alle unsere PatientInnen einen strukturierten Diabetes mellitus Typ2-Schulungskurs besuchten, sowie in der Insulinisierungsphase intensiv von der Diabetesambulanz

betreut wurden und besonders in den ersten Tagen intensive Dosisanpassungen durchgeführt wurden. Dies ist in einem anderen Setting so nicht möglich und natürlich auch kostenintensiver als eine Insulinisierung beim Hausarzt/bei der Hausärztin.

Bei den sekundären Endpunkten standen für uns neben der Insulindosis auch das Gewicht und der BMI im Mittelpunkt. Der Body-Mass-Index stieg in unserer Studie durchschnittlich nur um $0,2\text{kg/m}^2$ und das Gewicht nur um $0,6\text{kg}$. Bei der japanischen Vergleichsstudie, welche unserer am ähnlichsten ist, stieg das Gewicht nach 12 Monaten um $3,5$ Kilogramm. Auch Studien, die als primären Endpunkt die Gewichtsveränderung nach Insulinisierung beobachteten kamen auf eine Gewichtszunahme von $3,3$ Kilogramm nach einem Jahr. (46,53) Ein ähnliches Ergebnis im Vergleich mit unserer retrospektiven Analyse erzielte die US-Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten (± 90 Tage). Dort wurde ebenso eine Gewichtszunahme von $0,6\text{kg}$ festgestellt. (51)

Bei den Patientenkontakten findet man keine wirklich konsistenten und vergleichbaren Daten. In unserer Studie hatten die PatientInnen im Durchschnitt $3,3$ Kontakte mit der Ambulanz. Hierzu zählte auch der strukturierte Schulungskurs, welcher als ein Kontakt gewertet wurde, jedoch einige Tage dauerte. Bei der japanischen Studie gab es monatliche Kontakte mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin, mit einem/r Diabetes-Lehrenden alle 2-3 Monate, sowie mit einem Diätologen/einer Diätologin 1-2mal im Jahr. Im Vergleich dazu hatten PatientInnen im Vereinigten Königreich während der ersten 6 Monate nach Insulinisierung etwa sieben Kontakte mit ihrem Hausarzt/ihrer Hausärztin. Studien bestätigen jedoch, dass nicht nur die Anzahl der Patientenkontakte, sondern auch deren Dauer eine wichtige Rolle bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus spielen. (54)

Ein strukturierter Schulungskurs stellt hier sicher den besten Weg dar, um PatientInnen zur Behandlung ihres Diabetes mellitus Typ 2 zu motivieren. (55) Das Vermeiden von Spätkomplikationen ist häufig ein Therapieziel vieler Ärzte und Ärztinnen, die eine Insulintherapie starten. Leider geschieht dies oft zu spät und so leiden PatientInnen schon bei Therapiestart an mikro- und/oder makrovaskulären diabetischen Veränderungen. In Graz wurden 39 PatientInnen

mit Spätkomplikationen neu auf ein Insulin eingestellt. Im internationalen Vergleich gibt es eine sehr große Schwankungsbreite bei diesem Parameter und aufgrund der verschiedenen Erfassungsmethoden ist es nicht sinnvoll diese zu vergleichen.

Eine arterielle Hypertonie lag bei uns in 74,3% (n=75) der Fälle vor. International schwankt die Prävalenz bei Insulinisierung zwischen 53 und 90% und platziert uns somit im Mittelfeld.

Vergleich der Insulinisierung mit aktuellen Leitlinien

Laut den aktuellen Leitlinien sollte eine Insulintherapie mit 0,1-0,4 IU/kg mittels eines Basalinsulins begonnen werden. Auf der Diabetesambulanz wurde eine Therapie mit durchschnittlich 0,27IU/kg begonnen, was genau innerhalb dieser Empfehlung entspricht. (56) Jedoch wurden nur 5 PatientInnen auf ein basales Insulin eingestellt und der Großteil wurde auf ein konventionelles- oder ein prandiales Insulintherapieschema eingestellt. Dies liegt unter anderem daran, dass unser Beobachtungszeitraum schon einige Zeit vor Veröffentlichung der aktuellsten Leitlinien beginnt, als die Basalinsulintherapie noch nicht bevorzugt behandelt wurde. Hierbei wäre noch zu beachten, dass die VerfasserInnen der 4T-Studie nach einem Jahre Follow-Up zum Schluss kamen, dass ein biphasisches oder ein prandiales Insulin eine höhere Senkung des HbA1c-Wertes als ein Basalinsulin bedingen. Aber allein schon aufgrund der Einfachheit und der niedrigeren Rate an Komplikationen sollte die BOT-Therapie als First-Line-Therapie bei Insulinisierung verwendet werden. Erst nach 3 Jahren Follow-Up kamen sie zu dem Ergebnis, dass ein basales, aber auch prandiales Insulin hinsichtlich der HbA1c-Senkung effektiver ist als ein biphasisches Insulin. Bei dieser Studie wurden jedoch nur PatientInnen eingeschlossen, die einen HbA1c-Wert unter 10% hatten. (41,42) Da unsere PatientInnen oftmals ein viel höheres HbA1c als 10% hatten und spät eingestellt wurden, wurde von Anfang an eine konventionelle oder prandiale Insulintherapie begonnen, da eine höhere Senkung des HbA1c erwartet wurde, sowie auch eine Verringerung der prandialen Glukosespitzen. Studien zeigten jedoch auch, dass ab einem HbA1c von über

8,5% die Nüchternblutglukose der primäre Grund für die Hyperglykämie ist. So könnte bei einigen PatientInnen in der Ambulanz eine mögliche Basal-unterstützte orale Therapie erwogen werden, auch wenn die Ergebnisse hinsichtlich Hyperglykämien in unserem Fall keine Probleme darstellten. Es könnte jedoch die Patientenzufriedenheit gesteigert werden, indem nur eine Injektion nötig und so eine flexiblere Lebensgestaltung möglich ist. (57,58)

Da besonders der Zeitpunkt der Insulinisierung eine große Rolle spielt und da aufgrund verschiedener Faktoren diese oft spät in Angriff genommen wird, ist ein Vergleich der Baseline-Kohorten sinnvoll. Auf der tertiären Versorgungsebene kommen wir mit komplexerem Patientengut und mit verschiedenen Zusatzerkrankungen in Kontakt und so ergeben sich zusätzliche Hürden bei der Insulinisierung im Vergleich zur primären Patientenversorgung. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Baseline-Kohorten der wichtigsten Vergleichsstudien.

Kohortenvergleich Baseline (Mittelwert oder Anzahl(n))										
	Diabetesambulanz Graz	Vähätalo et.al(47)	Raccach et. al(52)	Rathmann et. al(51)		Rhoads et al.(59)	Shiga et al.(46) (Median)	McAdam-Marx et al.(49)	Blak et.al(50)	Penfornis et. al(60)
				DE	UK					
Alter	67,98	64,2	64	63,3	55	54,6	60,5	57,7	62,2	57,5
HbA1c (%)	10	10	10,2	8,1	9,3	9,06	10,2	9,1	9,6	10,52
BMI	29,19	28,25	29	30,3	31		23,5	33,3	30,2	25,3
Gewicht	84,11	79,56	78					95,6	85,8	69,65
Dauer	8,93	12,8	11	4,6	9,9		9,75			13
Dosis bei Insulinisierung	23,6	19					14			27,4
M/W (%)	58/42	50/50	53/47	53/47	7	57/43	48/52	34/66	48/52	56/44

Tabelle 6: Vergleich der Kohorten

Bei Vergleich der Daten zur Insulinisierung im Rahmen der klinischen Routine ist anzumerken, dass wir bei den PatientInnen an der Diabetesambulanz durchaus

noch frühzeitig agieren. Nur Deutschland scheint hier einen noch rigoroseren Umgang mit der Insulinisierung zu pflegen, da diese schon bei viel geringerem Durchschnitts-HbA1c insulinisiert haben und somit auch konform mit vielen Empfehlungen gehen, schon bei 8-9% und ausgeschöpften Alternativen, wie zum Beispiel das Hinzugeben eines weiteren oralen Antidiabetikums, eine Insulintherapie einzuleiten.

In unserer Studie wurde bei 36 PatientInnen das orale Antidiabetikum belassen und es handelte sich dabei ausschließlich um Metformin. Laut Leitlinien kann Metformin, besonders bei BOT-Therapie, belassen werden, da man sich bei Insulinisierung einen gewissen Gewichtsvorteil erwartet. Sekretagoga bringen keinen Vorteil hinsichtlich Insulinisierung und sollten abgesetzt werden. (61)

Bei den verwendeten Insulinen ist zu erwähnen, dass sowohl die ADA/EASD in ihrem Position Statement zur Insulinisierung, als auch das IQWiG zum Schluss kommen, dass humane Insuline eine gleichwertige Wirkung auf die HbA1c-Senkung haben und nur bei nächtlichen Hypoglykämien während einer Basaltherapie einem Analogon vorzuziehen sind. Gesundheitsökonomisch haben humane Insuline aufgrund des günstigeren Preises einen großen Vorteil. Nahezu alle prandialen Insulintherapien an unserer Ambulanz wurden mit humanem Insulin eingeleitet und es wurden dahingehend keine spezifischen Nachteile dokumentiert. Bei den konventionellen Insulintherapien wurden etwas mehr Analoga als Humaninsuline eingeleitet (n=27 versus 19). (22,43)

Limitationen

Unsere Resultate sind besonders dadurch aussagekräftig, da sie durch keinen Studieneffekt beeinflusst worden sind und es sich um Real-World-Daten mit Einfluss vieler Faktoren, die eine klinische Studie nicht abdeckt, handelt. Nichtsdestotrotz gibt es einige Limitationen zu beachten. Aufgrund der Art der Studie (retrospektive Analyse) muss beachtet werden, dass keine Standardisierung oder Randomisierung stattfand. Die Insulinisierungen an unserer Ambulanz erfolgen zwar nach gewissen Richtlinien, jedoch mussten nicht zwingend alle Parameter, die wir in dieser Studie analysierten, bei jedem

Patienten/jeder Patientin erhoben werden. Außerdem wurde nicht bei allen Follow-Up-PatientInnen ein eigener Arztbrief angelegt. Dies alles sind mögliche Gründe für fehlende Daten. Gerade dadurch können jedoch auch wichtige Erkenntnisse bezüglich der Insulintherapie gewonnen werden. Weitere Limitationen müssen bei anamnestischen Daten, wie Diabetesdauer, angenommen werden, da diese nicht überprüft werden können, meist jedoch von den Patienten sehr genau angegeben werden konnten. Eine weitere Einschränkung liegt in der geringen Fallzahl. Desweiteren muss ein eventueller Selection-bias aufgrund der Einschlusskriterien beachtet werden, da wir nur PatientInnen mit vorhandenen HbA1c-Werten in unsere Studie eingeschlossen haben. Nichtsdestotrotz wurde die Datenqualität durch statistische Signifikanztests überprüft und somit erhöht. Diese Studie lief zwischen 2 und 6 Monaten und kann somit keine Aussage zu längerfristigen HbA1c-Änderungen zeigen. Jedoch war es eines unserer Ziele gerade die erste Phase während der Insulinisierung zu zeigen. Für die Beobachtung einer langfristigen Änderung des HbA1c in unserer Ambulanz wird eine weitere Studie mit längerer Follow-Up-Zeit empfohlen.

Ausblick

Unsere Auswertungen zeigen, dass die Insulinisierung an unserer Spezialambulanz mit sehr guten Ergebnissen aufwarten kann. Durch die Weiterentwicklung der Telemedizin wird es in Zukunft möglich sein, die Insulinisierung für Ärztinnen und Ärzte, als auch PatientInnen zu erleichtern. Das Ziel wird es jetzt sein die Insulinisierung so zu optimieren und aktualisieren, dass sie nach einem Algorithmus ablaufen kann, mithilfe dessen man automatisierte Geräte entwickelt, die den PatientInnen zuhause bei der Insulineinstellung, besonders am Anfang, unterstützen und somit in weiterer Folge Ressourcen unseres Gesundheitssystems geschont und die Insulinisierung optimiert werden kann. Das wichtigste in diesem Zusammenhang ist die Benutzerfreundlichkeit dieser Technologien zu erhöhen, um sie einer hohen Anzahl von PatientInnen zur Verfügung stellen zu können. Weiters muss eine Vernetzung mit einem Arzt/einer Ärztin sicherzustellen, welcher intermittierend den Gebrauch überwachen kann. Wenn man es schafft die Restriktionen zu überwinden, bieten diese Systeme

große Vorteile für die PatientInnen, sowie auch für die Behandelnden. (62)
Schlussendlich konnte trotz der im Vergleich hohen Senkung des HbA1c-Wertes
nur bei 47% der PatientInnen das Ziel erreicht werden. In Zukunft gilt es diesen
Wert noch deutlich zu steigern und mithilfe innovativer Strategien kann dies auch
bewerkstelligt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):31–40.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):311–21.
3. Statistik Austria - Chronische Krankheiten [Internet]. [cited 2013 Jul 16]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html
4. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold; 2013.
5. Björntorp P. Androgens, the metabolic syndrome, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 15;676:242–52.
6. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1989 Jul;84(1):205–13.
7. Häring H-U. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme; 2011.
8. Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1221–31.
9. Kelestimur F, Cetin M, Paşaoğlu H, Coksevim B, Cetinkaya F, Unlühizarci K, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol*. 1999 Jun;36(1-2):85–91.
10. Hauner H, Scherbaum WA. [Diabetes mellitus type 2]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2002 May 10;127(19):1003–5.
11. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2948–61.
12. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2013 Jan 26; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350726>

13. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP, Cooper LS, Cushman WC, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol.* 2007 Jun 18;99(12A):21i–33i.
14. Mehnert H. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* Georg Thieme Verlag; 2003. 860 p.
15. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575–85.
16. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2012 Dec 20;36(Supplement_1):S11–S66.
17. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2007 Sep;370(9590):829–40.
18. Clodi M, et al. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis; Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 – Grundsatz-Statement; überarbeitete und erweiterte Fassung 2012. *Wiener klinische Wochenschrift.* 124(Suppl. 2):10–16th ed. 2012;
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage [Internet]. 2013. Available from: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_Therapie
20. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007 Jun;30(6):1374–83.
21. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001 Sep 13;345(11):790–7.
22. IQWiG.de. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 [Internet]. 2012. Available from: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
23. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):485–95.
24. Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA, Sperling LS, Hall L, Leighton RF, et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension,

hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol.* 2004 Dec 15;94(12):1558–61.

25. IQWiG.de. Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Steigerung der körperlichen Aktivität - Rapid Report [Internet]. 2012. Available from: https://www.iqwig.de/download/A05-06A_Kurzfassung_RR_Steigerung_der_koerperlichen_Aktivitaet_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf
26. Pastors JG, Franz MJ, Warshaw H, Daly A, Arnold MS. How effective is medical nutrition therapy in diabetes care? *J Am Diet Assoc.* 2003 Jul;103(7):827–31.
27. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes--an interim analysis. *N Engl J Med.* 2007 Jul 5;357(1):28–38.
28. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care.* 2007 Aug;30(8):2148–53.
29. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD003639.
30. Wehling M. *Klinische Pharmakologie.* Georg Thieme Verlag; 2011. 744 p.
31. Barnett AH, Grice J. *New Mechanisms in Glucose Control.* John Wiley & Sons; 2013. 73 p.
32. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 27;165(12):1337–44.
33. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003287.
34. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther.* 1997 Aug;19(4):656–74.
35. Müller N, Frank T, Kloos C, Lehmann T, Wolf G, Müller UA. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes and human insulin. *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):1865–9.
36. Simonson G, Cuddihy R, Reader D, Bergenstal R. International Diabetes Center Treatment of Type 2 Diabetes Glucose Algorithm. *Diabetes Manag.* 2011 Mar;1(2):175–89.

37. Diabetes mellitus Typ 2: mit 13 Tabellen ; [in Bayreuth, Deggendorf, Kempten, München, Nürnberg, Regensburg, Rosenheim und Würzburg]. Govi-Verlag Eschborn; 2005. 164 p.
38. 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 Sep 12;352(9131):837–53.
39. Home P. Insulin Therapy and Cancer. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(Supplement_2):S240–S244.
40. Reznik Y, Cohen O. Insulin Pump for Type 2 Diabetes: Use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2:S219–225.
41. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1736–47.
42. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1759–61.
43. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577–96.
44. ATLAS Study Group. Titration of Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Asia: Physician- Versus Patient-Led? Rationale of the Asian Treat to Target Lantus Study (ATLAS). *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jan;13(1):67–72.
45. Association AD. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Mar 6;DC_122625.
46. Shiga T, Yokokawa H, Taneda Y, Sugihara E, Meijyo M, Mitsuhashi K, et al. Age-Specific Effectiveness and Safety of Newly Initiated Insulin Therapy in Japanese Patients with Uncontrolled Diabetes. *Diabetes Ther*. 2013 Dec;4(2):473–86.
47. Vähätalo M, Rönnemaa T, Viikari J. Factors affecting the efficacy of starting insulin treatment in Type 2 diabetic patients A retrospective evaluation. *Scand J Prim Health Care*. 2003 Jan;21(4):230–6.
48. Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-Year follow-up study. *Prim Care Diabetes*. 2010 Jul;4(2):85–9.
49. McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, Nelson R, Brixner D. Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or

- analog insulin in an US ambulatory care setting. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jan;12(1):54–64.
50. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med.* 2012;29(8):e191–e198.
 51. Rathmann W, Strassburger K, Tamayo T, Kostev K. Longitudinal change in HbA1c after insulin initiation in primary care patients with type 2 diabetes: A database analysis in UK and Germany. *Prim Care Diabetes.* 2012 Apr;6(1):47–52.
 52. Raccach D, Hanaire-BROUTIN H, Sert-Langeron C, Brin S, Chabrier G, Fontaine P, et al. Insulin initiation in type 2 diabetic patients admitted in hospital in France and follow-up at 1 year: The “IDAHO 2” study. *Diabetes Metab.* 2006 Jun;32(3):244–50.
 53. Nichols GA, Gomez-Caminero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(1):96–102.
 54. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-Management Education for Adults With Type 2 Diabetes A meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care.* 2002 Jul 1;25(7):1159–71.
 55. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, Schattenberg S, Kaufmann P, Krejs GJ. Evaluation of a Structured Outpatient Group Education Program for Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care.* 1995 May 1;18(5):625–30.
 56. Unger J. Insulin initiation and intensification in patients with T2DM for the primary care physician. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2011;4:253.
 57. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. *Arch Intern Med.* 2004 Aug 9;164(15):1627–32.
 58. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003 Mar 1;26(3):881–5.
 59. Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, Kennedy L. Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(8):711–7.
 60. A P, L M. Initiating insulin treatment in insulin-requiring type 2 diabetic patients: comparative efficiency and cost of outpatient and inpatient management. INNOV Study Group. *Diabetes Metab.* 1998 Apr;24(2):137–42.

61. Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes MellitusA Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 1999 Aug 3;131(3):182–8.
62. El-Gayar O, Timsina P, Nawar N, Eid W. Mobile applications for diabetes self-management: status and potential. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(1):247–62.