

# Zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons

## Übergang von einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) zur intensivierten Insulintherapie (ICT)

Von S. A. Schreiber, A. Fiesselmann, A. Elsner, T. Siegmund

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 findet man eine fortschreitende Abnahme der Betazellfunktion. Ein Frühversagen wird durch die vor allem bei adipösen Diabetikern zunehmende Insulinresistenz der Glukose aufnehmenden Zellen, des Fettgewebes und der Leber begünstigt. Dies erfordert immer höhere Insulinmengen und immer höhere Dosen an oralen Antidiabetika und mündet schnell in einem Circulus vitiosus. Daher wird heute allgemein ein rechtzeitiger Beginn einer Insulintherapie befürwortet, um die Betazellfunktion so lange wie möglich zu erhalten. Mehrere Studien haben gezeigt, dass es sich bewährt hat, zusätzlich zur Gabe oraler Antidiabetika Insulin zur Substitution des basalen Insulinbedarfs zu geben, wenn mit oralen Antidiabetika allein keine ausgeglichene Blutzuckereinstellung mehr möglich ist [12, 13]. Zur Substitution des basalen Insulinbedarfs hat sich die Gabe eines lang wirksamen Insulinanalogons besonders bewährt [15].

Stephan A. Schreiber, praktischer Arzt/Diabetologe DDG, Diabetes Schwerpunktpraxis, Quickborn; Dr. med. Albrecht Fiebelmann, Facharzt für Innere Medizin, Diabetologe DDG, Diabetes Schwerpunktpraxis, Berlin-Spandau; Dr. med. Amina Elsner, IMMEDIS Dr. Roland Horn GmbH, Königswinter; Dr. med. Thorsten Siegmund, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Angiologie, Städt. Klinikum München GmbH, Klinikum Bogenhausen, München.

Insulinglargin: Lantus®; Insulinglulisin: Apidra®; Hersteller: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt/Main.

Bei frühzeitigem Beginn ist der Insulinbedarf relativ gering. Dadurch werden im Vergleich zur Monotherapie die Zielbereiche von Nüchternblutzucker und HbA<sub>1c</sub> besser erreicht. Eine andere Option ist laut evidenzbasierter Leitlinien der Deutschen Diabetes-Ge-

sellschaft [5] die Gabe von prandialem Insulin zusätzlich zur oralen Therapie, bekannt als SIT (Supplementäre Insulintherapie). Nach oftmals langjähriger oraler Therapie bestehen jedoch häufig Vorbehalte gegen regelmäßige Insulinapplikationen. So haben die Pa-

### ZUSAMMENFASSUNG

**Zielsetzung:** Überprüfung einer Therapiestrategie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, mit der zusätzlich zu einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) einmal täglich ein schnell wirksames Insulin appliziert wird, um die Blutzuckerkontrolle zu optimieren.

**Methodik:** Offene, nicht kontrollierte Pilotstudie bei 16 Patienten unter BOT (Durchschnittsalter 62,1 ± 8,5 Jahre, elf Patienten männlich, acht Patienten übergewichtig, Beobachtungsdauer 235 ± 124 Tage). Die Substitution des basalen Insulinbedarfs erfolgte mit Insulinglargin. Zusätzlich erhielten die Patienten ein rasch wirksames Insulinanalogon (Insulinglulisin oder Insulinlispro) zu der Mahlzeit, bei der die postprandialen Blutzuckerwerte am höchsten anstiegen („Problemahlzeit“), meistens zum Frühstück.

**Ergebnisse:** Der Nüchternblutzucker änderte sich nicht signifikant. Der

postprandiale Blutzucker sank nach der „Problemahlzeit“ signifikant von 185,1 ± 33,3 mg/dl auf 144,9 ± 28,3 mg/dl ab. Auch der HbA<sub>1c</sub> wurde signifikant von 7,9 ± 0,7% auf 7,4 ± 0,8% reduziert. Neun der 16 Patienten wiesen eine Verbesserung von mindestens 0,5% auf. Das Gewicht der Patienten blieb stabil.

**Schlussfolgerung:** Der Übergang von einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) zur intensivierten Insulintherapie (ICT) kann mit einer zusätzlichen, einmal täglichen Gabe eines kurz wirksamen Insulinanalogons zur jeweiligen „Problemahlzeit“ des Patienten erfolgreich eingeleitet werden.

**Schlüsselwörter:** Basal unterstützte orale Therapie (BOT) – Intensivierte Insulintherapie (ICT) – Schnell wirksames Insulin – Insulinanalogon – Diabetes mellitus Typ 2

Eingereicht 28.2.2006 – Revision 15.5.2006 – akzeptiert 24.5.2006

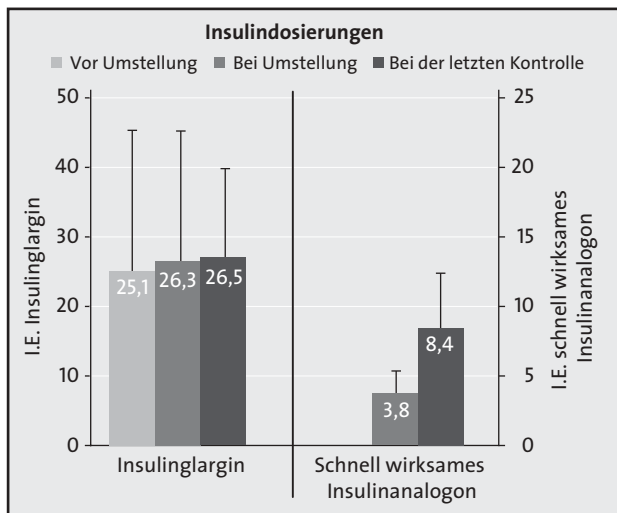


Abb. 1: Insulindosierungen im Therapieverlauf.

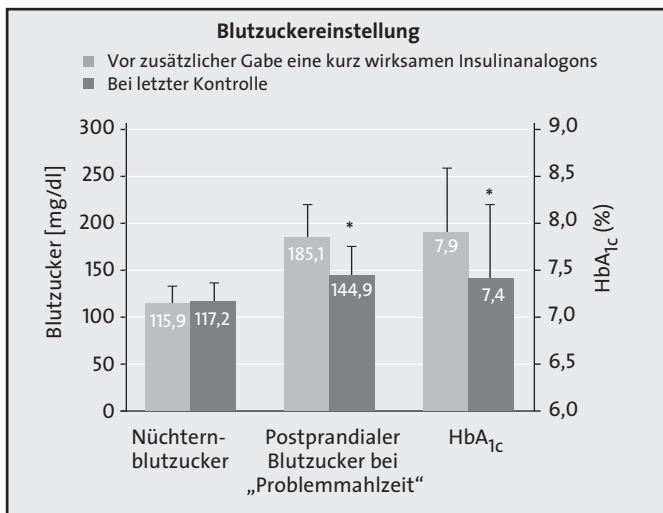


Abb. 2: Blutzuckereinstellung unter Therapie; \* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ).

tienten beispielsweise Angst vor der Spritze oder Bedenken, dass die Therapie nicht in den normalen Tagesablauf integriert werden kann. Dies stellt ebenso wie Hypoglykämien gerade bei Patienten, die noch im Beruf stehen, ein besonderes Problem dar. Hier hat sich die basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Insulinglargin als compliancefördernd erwiesen, da diese Vorbehalte behutsam abgebaut werden können [2].

Im Verlauf der Erkrankung erreichen jedoch trotz eines unter BOT im Zielbereich liegenden Nüchternblutzuckers einige Patienten nicht das HbA<sub>1c</sub>-Ziel. Hierfür verantwortlich sind häufig Blutzuckerspitzen nach der Mahlzeit. Beispielsweise ist es bei jüngeren, noch berufstätigen Patienten oft nicht möglich, die Nahrungsaufnahme auf mehrere kleine Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag zu verteilen, sodass die „Hauptmahlzeiten“ ein Problem darstellen können. Durch Identifikation der „Problemahlzeit“, d. h. der Mahlzeit im Verlauf des Tages (morgens, mittags oder abends), bei der die postprandialen Blutzucker Spiegel besonders hoch ansteigen und nicht schnell genug abgebaut werden [9], kann durch zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen Insulins eine Ver-

besserung der Stoffwechsellage erzielt werden. Diese zusätzliche Gabe lässt sich als „BOT plus“ charakterisieren. Im Rahmen eines kontinuierlichen Übergangs zwischen oraler Therapie und intensivierter Insulintherapie (ICT) stellt die „BOT plus“ eine logische Konsequenz dar, da sie die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorgänge berücksichtigt. Nachfolgend werden erste Erfahrungen mit einem solchen Therapiekonzept in einer Pilotstudie unter Praxisbedingungen geschildert.

## METHODIK

### Praxisstudie

Die offene, nicht kontrollierte Pilotstudie wurde multizentrisch unter Praxisbedingungen durchgeführt. Neben den demografischen Daten der Patienten wurden die aktuelle antidiabetische Medikation, das Gewicht, der HbA<sub>1c</sub>, der Nüchternblutzucker und die postprandialen Blutzuckerwerte sowie die Veränderungen der Medikation erfasst. Diese Parameter wurden zum Zeitpunkt der Umstellung und bei mindestens einem weiteren Untersuchungstermin erneut dokumentiert.

In diese Pilotstudie wurden 16 Patienten aus zwei diabetologischen Praxen und einem klinischen Diabeteszentrum eingeschlossen. Als Einschlusskriterien wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 sowie die Vorbehandlung mit einer BOT definiert. Als Ausschlusskriterium wurde ein Diabetes mellitus Typ 1 sowie die Behandlung mit einem Mahlzeiteninsulin in der Vortherapie festgelegt.

### Patienten

Elf Patienten waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug  $62,1 \pm 8,5$  Jahre. Nur zwei Patienten (12%) waren normalgewichtig, acht (50%) waren übergewichtig und sechs (38%) adipös (Tabelle 1). Die Diabetesdauer betrug im Durchschnitt  $10,5 \pm 6,3$  Jahre. Für vier Patienten (25%) wurde als Beruf Rentner/Pensionär angegeben. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer ab der ersten zusätzlichen Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons betrug  $235 \pm 134$  Tage.

### Medikation

Die orale antidiabetische Medikation vor additiver Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons sowie die Werte des Nüchternblutzuckers und des höchsten postprandialen Blutzucker-

ckers sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Es erhielten insgesamt zehn Patienten (62%) Glimperid, jeweils in einer Dosierung von 3 mg/Tag, und zwölf Patienten (75%) Metformin. Die durchschnittliche Metformindosis betrug 1783,3 ± 169,7 mg. Die Dosierung der oralen Antidiabetika wurde während der Studiendauer bei keinem Patienten verändert.

### Dosierung von Insulin

Die Substitution des basalen Insulinbedarfs mit Insulinglargin erfolgte bei sieben Patienten abends, bei vier Patienten morgens und bei einem Patienten zur Nacht. Bei vier Patienten lag keine Angabe zum Applikationszeitpunkt vor. Die Dosierung von Insulinglargin blieb bei acht Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum unverändert. Bei einem Patienten wurde nach einem halben Jahr eine Dosisreduktion um 30 I. E. durchgeführt. Bei fünf Patienten wurde die Dosierung geringfügig um 1–5 I. E. erhöht, bei einem Patienten war eine Dosiserhöhung von 9 I. E. nach sieben Monaten erforderlich und bei einem Patienten wurde die Dosis innerhalb von 14 Monaten um insgesamt 13 I. E. erhöht. Damit veränderte sich die durchschnittliche Dosis von Insulinglargin im Beobachtungszeitraum von 26,3 ± 18,8 I. E. bei Umstellung auf 26,5 ± 12,8 I. E. bei der letzten Kontrolluntersuchung kaum (Abb. 1). Während der Therapie wechselte ein Patient von abendlicher Gabe auf morgendliche Gabe.

### Zeitpunkt der Insulingabe

Elf Patienten erhielten als rasch wirksames Insulinanalogon Insulinglulin und fünf Patienten Insulinlispro. Das schnell wirksame Insulinanalogon wurde zu der Mahlzeit appliziert (morgens, mittags

oder abends), bei der die postprandialen Blutzuckerwerte am höchsten anstiegen („Problemmahlzeit“). Am häufigsten war diese „Problemmahlzeit“ das Frühstück (bei neun Patienten, 56%), bei vier Patienten das Mittagessen (25%) und am seltensten das Abendessen (drei Patienten, 19%). Der durchschnittliche additive Insulinbedarf stieg von anfänglich 3,8 ± 1,5 I. E. im Verlauf der Behandlung an und betrug bei der letzten Kontrolluntersuchung 8,4 ± 3,9 I. E. (Abb. 1).

### Statistische Auswertung

Die demografischen Daten wurden deskriptiv statistisch ausgewertet. Angegeben ist jeweils der Mittelwert ± Standardabweichung. Eventuelle Unterschiede im Blutzucker- sowie im HbA<sub>1c</sub>-Wert wurden mittels t-Test für gepaarte Stichproben auf Signifikanz überprüft.

## ERGEBNISSE

### Beeinflussung der Blutzuckerwerte

Der durchschnittliche Nüchternblutzucker änderte sich während des Be-

obachtungszeitraums kaum (Wert vor Umstellung 115,9 ± 15,7 mg/dl, bei der letzten Kontrolluntersuchung 117,2 ± 20,1 mg/dl)(Abb.2). Der durchschnittliche postprandiale Blutzucker nach der „Problemmahlzeit“ reduzierte sich dagegen signifikant von 185,1 ± 33,3 mg/dl auf 144,9 ± 28,3 mg/dl (p < 0,05) (Abb. 2).

### Beeinflussung von HbA<sub>1c</sub>

Zwischen dem Ausgangswert des HbA<sub>1c</sub> und der Kontrollmessung beim letzten Kontrolltermin waren im Durchschnitt 235 ± 124 Tage vergangen. Der Mittelwert des HbA<sub>1c</sub> fiel signifikant von 7,9 ± 0,7% auf 7,4 ± 0,8% (p < 0,05) (Abb. 2). Die Reduktion betrug im Median 0,6%. Bei Einzelbetrachtung der Werte ergab sich, dass neun Patienten eine Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> um mindestens 0,5% aufwiesen. Bei einem Patienten hatte sich der HbA<sub>1c</sub> nicht verändert, bei einem verschlechtert, bei den übrigen Patienten war er um weniger als 0,5% gefallen.

### Verträglichkeit

Nach additiver Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons traten bei keinem Patienten Hypoglykämien auf. Das Gewicht der Patienten blieb über den Dokumentationszeitraum stabil (91,0 ± 19,7 kg vor Gabe des schnell wirksamen Insulinanalogons, 91,3 ± 20,4 kg beim letzten Kontrolltermin).

## DISKUSSION

Die Bedeutung einer guten glykämischen Stoffwechselkontrolle für die langfristige Prognose bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist allgemein bekannt. Die UKPDS (U. K. Prospective Diabetes Study) zeigte eine eindrucksvolle Reduktion mikrovaskulärer Komplika-

Tabelle 1: Demografische Daten der Patienten

Parameter	Anzahl Patienten
<b>Geschlecht</b>	
• Männlich	11
• Weiblich	5
<b>Alter [Jahre]*</b>	62,1 ± 8,5 Jahre
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	
• Normalgewichtig (18,5–24,9)	2
• Übergewichtig (25–29,9)	8
• Adipositas Grad I (30–34,9)	3
• Adipositas Grad II (35–39,9)	1
• Adipositas Grad III (> 39,9)	2
<b>Beruf</b>	
• Rentner/Pensionär	4
• Angestellte	1
• Diplom-Ingenieur	1
• Gartenbau	1
• Zimmermann	1
• Keine Angabe	8
* Mittelwert ± Standardabweichung	

tionen wie etwa der diabetischen Retinopathie unter einem Therapieregime von Insulin und Sulfonylharnstoffen (SH) im Vergleich zur alleinigen Gabe von SH, wobei der positive Effekt über den langen Zeitraum von sechs Jahren nachgewiesen werden konnte [14]. Sowohl für die Substitution des basalen als auch des prandialen Insulinbedarfs, allein oder ggf. in Kombination miteinander, zusätzlich zur oralen Therapie gibt es überzeugende positive Studienergebnisse, wobei in verschiedenen Studien diese Therapieansätze bessere Resultate erbrachten als die Umstellung der Patienten auf ein Mischinsulin bei gleichzeitigem

Absetzen der oralen Antidiabetika [1, 7, 10, 11]. Darüber hinaus hat – wie diese Studien zeigten – die unphysiologische Insulinsubstitution durch das Mischinsulin eine erhöhte Hypoglykämierate, eine höhere Insulindosis und einen Anstieg des Körpergewichts zur Folge.

#### Pilotstudie

In der hier präsentierten Pilotstudie wurde unter Praxisbedingungen die Stoffwechsellage von Typ-2-Diabetikern unter BOT durch die zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons zu der durch starke postprandiale Blutzuckerspitzen als

„Problemmahlzeit“ identifizierten Mahlzeit erheblich verbessert. Bei gut der Hälfte der Patienten (9 von 16) sank der HbA<sub>1c</sub> um mindestens 0,5%, parallel zu einer signifikanten Reduktion des postprandialen Blutzuckers nach der „Problemmahlzeit“.

Beim Übergang von BOT zu „BOT plus“ muss die Dosierung des schnell wirksamen Insulinanalogons in der Regel durch Titration ermittelt werden. Es kann auch bei befriedigender Einstellung des Nüchternblutzuckers unter BOT nach zusätzlicher Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons eine Dosisanpassung der basalen Insulinsubstitution erforderlich wer-

**Tabelle 2: Charakteristika der Patienten vor zusätzlicher Gabe eines schnell wirksamen Insulinanalogons**

Patient-Nr.	Erkrankungsdauer [Jahre]	Orale Antidiabetika (Dosis)	Insulinglargin (Dosis)	Nüchternblutzuckerwert [mg/dl]	Höchster postprandialer Blutzuckerwert [mg/dl]	HbA <sub>1c</sub> [%]
1	6	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (2000 mg/d) Acarbose (50 mg/d)	n. a.	158	288	9,6
2	13	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (1700 mg/d)	12	100	230	8,3
3	13	Metformin (1700 mg/d)	32	117	231	7,6
4	24	Glimepirid (3 mg/d)	10	n. a.	210	7,9
5	12	Metformin (2000 mg/d)	50	108	172	7,4
6	4	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (2000 mg/d)	22	126	224	7,9
7	n. a.	Glimepirid (3 mg/d)	16	n. a.	n. a.	7,1
8	18	Metformin (1700 mg/d)	14	114	150	8,1
9	17	Glimepirid (3 mg/d)	14	n. a.	160	8,5
10	15	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (2000 mg/d)	80	125	183	7,7
11	4	Metformin (1700 mg/d)	13	108	200	7,8
12	9	Metformin (1500 mg/d)	35	115	180	7,5
13	8	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (1700 mg/d)	44	100	180	7,2
14	8	n. a.	11	105	230	8,8
15	4	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (1700 mg/d)	27	n. a.	n. a.	7,3
16	2	Glimepirid (3 mg/d) Metformin (1700 mg/d)	22	115	170	8,4

n. a. = nicht angegeben

den. In der vorliegenden Untersuchung war dies bei drei Patienten der Fall. Bei einem Patienten konnte die Dosis von Insulinglargin sogar gesenkt werden. Bei den übrigen Patienten wurde die Dosierung nicht oder nur so minimal geändert, dass die Änderungen des HbA<sub>1c</sub> tatsächlich auf die zusätzliche Gabe des kurz wirksamen Insulinanalogons zurückgeführt werden können.

Insulinglargin zeichnet sich im Vergleich zu Basalinsulin durch ein geringeres Risiko für nächtliche Hypoglykämien aus [12, 15]. Bei den Patienten dieser Pilotstudie traten auch bei Ergänzung der BOT durch Insulinglargin zu einer „Problemahlzeit“ keine Hypoglykämien auf, was für die gute Verträglichkeit dieses Therapieansatzes spricht.

Bei Typ-1-Diabetikern wurde eine relevante Gewichtszunahme unter Insulinglargin plus Insulinglargin nicht gefunden [4]. Auch in der hier präsentierten Pilotstudie an Typ-2-Diabetikern war bei Anwendung von kurz wirksamen Insulinanaloga (Insulinglargin oder Insulinlispro) keine Gewichtszunahme zu beobachten. Im Vergleich zu anderen schnell wirksamen Insulinen und Insulinanaloga zeigte Insulinglargin auch bei fettleibigen Probanden ein schnelles und kurzes Wirkprofil [3, 6], wobei adipöse Typ-2-Diabetiker unter Insulinglargin einen signifikant geringeren maximalen postprandialen Blutzuckeranstieg zeigten als unter Insulinlispro [8]. Da in der hier präsentierten Pilotstudie 6 der 16 Patienten adipös (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) und die Hälfte der Patienten Übergewichtig waren, kann man daraus schließen, dass Insulinglargin zur Ergänzung der BOT besonders geeignet erscheint.

### Fazit

In dieser Pilotstudie mit 16 Typ-2-Diabetikern, deren Stoffwechseleinstellung mit einer BOT nicht weiter

optimiert werden konnte, wurde die Stoffwechsellage durch die einmal tägliche additive Gabe von kurz wirksamen Insulinanaloga (Insulinglargin und Insulinlispro) zur „Problemahlzeit“ verbessert. Dieses Therapieprogramm („BOT plus“) scheint nach entsprechender Selektion für einen Teil der BOT-Patienten ein geeigneter, stufenweiser Übergang zur ICT zu sein.

#### Summary: Addition of a Quick-Acting Insulin Analog to Basic Oral Therapy (BOT) to Initiate Changeover to Intensified Insulin Therapy (IIT)

**Aim:** To test a therapeutic strategy involving added once-daily administration of a rapid-action insulin to a basic oral therapy (BOT) to optimize glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Method:** Open, uncontrolled pilot study in 16 patients on BOT (average age 62.1 ± 8.5 years, 11 patients male, 8 patients overweight, observation period 235 ± 124 days). For substitution of the basic insulin requirement insulin glargine was employed. In addition, patients received a rapid-acting insulin analog (insulin glulisine or insulin lispro) taken with the meal following which, postprandial blood sugar levels increased the most (“problem meal”)—usually breakfast.

**Results:** Fasting blood sugar showed no significant change, but postprandial blood sugar (after the problem meal) decreased significantly from 185.1 ± 33.3 mg/dl to 144.9 ± 28.3 mg/dl. A significant decrease in HbA<sub>1c</sub> from 7.9 ± 0.7% to 7.4 ± 0.8% was also observed. Nine of the 16 patients showed an improvement of at least 0.5%. Patient weight remained stable.

**Conclusion:** Changeover from BOT to IIT can be successfully initiated with an additional once-daily administration of a short-acting insulin analog administered with the patient’s problem meal.

**Keywords:** Basic oral therapy BOT – Intensified insulin therapy (IIT) – Rapid-acting insulin – Type 2 diabetes mellitus – Postprandial blood glucose

#### LITERATUR

1. Basty, E. J., Stuart, C. A., Brodows, R. G., Schwartz, S., Graf, C. J., Zagar, A., Robertson, K. E.: Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care* 23 (2000), 1236–1241.
2. Davies, M., Storms, F., Shutler, S., Bianchi-Biscay, M., Gomis, R.; ATLANTUS Study Group: Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 28 (2005), 1282–1288.
3. Frick, A., Becker, R., Schweitzer, M.-A.: Zeit-Wirkprofile von Insulinglargin (GL), Insulinlispro (IL) und Humaninsulin (HI) bei fettleibigen Probanden. *Diabetes Stoffwechsel* 14 (2005), 10.
4. Garg, S. K., Rosenstock, J., Ways, K.: Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin

glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr. Pract.* 11 (2005), 11–17.

5. Häring, H.-U., Joost, H.-G., Laube, H., Matthaer, S., Meissner, H. P., Panten, U., Scherthander G.: Evidenzbasierte Leitlinie: Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2002.

6. Heise, T., Nosek, L., Heinemann, L., Spitzer, H., Niemöller, E., Becker, R. H. A., Frick, A. D., Schweitzer, M. A.: Consistent fast onset of action and absorption of insulin glulisine (GLU) in lean to obese subjects. *Diabetes* 54 (S1) (2005), 588-P.

7. Janka, H. U., Plewe, G., Riddle, M. C., Kliebe-Frisch, C., Schweitzer, M. A., Yki-Järvinen, H.: Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 (2005), 254–259.

8. Luzio, S. D., Peter, R., Dunseath, G. J., Nustafa, N., Owens, D. R.: Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bolus subcutaneous insulin glulisine and insulin lispro in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 48 (Suppl. 1) (2005), A307.

9. Monnier, L., Colette, C., Rabasa-Lhoret, R., Lapinski, H., Caubel, C., Avignon, A., Boniface, H.: Morning hyperglycemic excursions: a constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 (2002), 737–741.

10. Poulsen, M. K., Henriksen, J. E., Hother-Nielsen, O., Beck-Nielsen, H.: The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26 (2003), 3273–3279.

11. Raskin, P., Allen, E., Hollander, P., Lewin, A., Gabbay, R. A., Hu, P., Bode, B., Garber, A.: Initiating insulin therapy and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28 (2005), 260–265.

12. Riddle, M. C., Rosenstock, J., Gerich, J.: The treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26 (2003), 3080–3086.

13. Rosenstock, J., Schwartz, S. L., Clark, C. M. Jr., Park, G. D., Donley, D. W., Edwards, M. B.: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24 (2001), 631–636.

14. Wright, A., Burden, A. C. F., Paisey, R. B., Cull, C. A., Holman, R. R.: Sulfonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 25 (2002), 330–336.

15. Yki-Järvinen, H., Dressler, A., Ziemien, M.: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (2000), 1130–1136.

#### Für die Verfasser:

Stephan A. Schreiber  
Praktischer Arzt/Diabetologe DDG  
Diabeteszentrum Schreiber Quickborn  
Schillerstr. 28, D-25451 Quickborn  
E-Mail: Stephan.Schreiber@diabetes-hamburg.de