



Orale Antidiabetika heute – Substanzen, Indikationen, Perspektiven

Silvia Schwab^a, Stephan Suter^b, Bruno Müller^a, Peter Diem^a

^a Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital Bern

^b Fachpraxis für Endokrinologie und Diabetologie, Männedorf

Orale Antidiabetika heute – Substanzen, Indikationen, Perspektiven

Quintessenz

- Die verschiedenen oralen Antidiabetika haben folgende Wirkmechanismen:
- Sulfonylharnstoffe und Glinide sind Insulinsekretagoga und verbessern die Insulinsekretion.
- Biguanide wirken auf die hepatische Glukoseproduktion.
- Glitazone sind Insulinsensitizer und wirken auf die Insulinresistenz.
- α -Glukosidasehemmer verzögern die intestinale Glukoseresorption.
- Mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen und Gliniden können alle oralen Antidiabetika beliebig miteinander kombiniert werden.
- Nebenwirkungen treten bei den oralen Antidiabetika vergleichsweise selten auf. Am gefürchtetsten ist die Laktatazidose bei Metformin; werden jedoch sämtliche Kontraindikationen sorgfältig beachtet, ist das Risiko für diese Komplikation äusserst gering. Bei der Verabreichung von Glitazonen kann es, insbesondere in Kombination mit Insulin, zur Herzinsuffizienz kommen.
- Neben der optimalen Behandlung von Diabetikern werden sowohl die Prävention als auch die Früherfassung von Diabetikern und Personen in präklinischen Diabetesstadien (gestörte Nüchternglukose [GNG], gestörte Glukosetoleranz [GGT] und Insulinresistenz) immer wichtiger.
- Metformin oder Acarbose können bei Patienten mit GGT die Konversionsrate zum manifesten Diabetes mellitus reduzieren.

Antidiabétiques oraux aujourd'hui – substances, indications et perspectives

Quintessence

- *Les différents antidiabétiques oraux ont les mécanismes d'action suivants:*
- *Les sulfonylurées et glinides sont des insulino-sécrétagogues, ils augmentent la sécrétion d'insuline.*
- *Les biguanides agissent sur la production hépatique de glucose.*
- *Les glitazones sont des sensibilisateurs à l'insuline et agissent sur l'insulinorésistance.*
- *Les inhibiteurs de l' α -glucosidase ralentissent la résorption intestinale de glucose.*
- *A l'exception des sulfonylurées et des glinides, tous les antidiabétiques oraux peuvent être associés.*
- *Les effets indésirables des antidiabétiques oraux sont relativement rares. L'acidose lactique est la plus redoutée avec la metformine, mais c'est une rareté si ses contre-indications sont bien respectées. Les glitazones, surtout en association à l'insuline, peuvent provoquer une insuffisance cardiaque.*
- *En plus du traitement optimal des diabétiques, la prévention et le diagnostic précoce des cas de diabète et de stades diabétiques précliniques tels que IFG, IGT et insulino-résistance sont toujours plus importants.*
- *Avec la metformine et l'acarbose, il est possible de diminuer la conversion en diabète manifeste chez les patients IGT.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Orale antidiabetic drugs today – Substances, indications and perspectives

Summary

- The various oral antidiabetic drugs have the following mechanisms of action:
- Sulfonylureas and glinides are insulin secretagogues and improve insulin secretion.
- Biguanides exert an effect on hepatic glucose production.
- Glitazones are insulin sensitizers and exert an effect on insulin resistance.
- α -glucosidase inhibitors delay intestinal glucose absorption.
- Except for sulfonylureas and glinides, all oral antidiabetic drugs can be combined in any manner desired.
- Side effects occur relatively seldom with antidiabetic drugs. Metformin-induced lactic acidosis prompts most fears, but if the contraindications are observed this is a rarity. Heart failure may occur under glitazones, especially in combination with insulin.
- Alongside optimum treatment of diabetic patients, prevention and early diagnosis of diabetes and persons in preclinical stages of diabetes, such as IFG, IGT and insulin resistance, are assuming ever-increasing importance.
- In patients with IGT, metformin or acarbose can reduce the rate of conversion to manifest diabetes mellitus.

Translation R. Turnill, MA


* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1013 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1014 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

Einleitung

Während Insulin seit 1922 therapeutisch eingesetzt wird, beginnt die Geschichte der oralen Antidiabetika erst in den 1950er Jahren. Damals kamen Phenformin, das erste Biguanid, und die Sulfonylharnstoffe auf den Markt. In den folgenden Jahrzehnten wurde die Palette der Sulfonylharnstoffe zwar laufend ergänzt, doch bis zur Entwicklung neuer Substanzklassen sollte es ganze 40 Jahre dauern. Ende der 1990er Jahre kamen schliesslich die Glinide und Glitazone dazu.

Die oralen Antidiabetika werden beim manifesten Diabetes mellitus Typ 2, zum Teil aber auch bei präklinischen Glukosestoffwechselstörungen wie der gestörten Nüchternglukose (GNG; engl. impaired fasting glucose [IFG]) oder der gestörten Glukosetoleranz (GGT; engl. impaired glucose tolerance [IGT]) eingesetzt. Die GGT ist nicht nur eine Vorstufe zum Diabetes mellitus, sondern impliziert auch bei Gesunden eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [1]. Pathogenetisch liegt dem Diabetes mellitus Typ 2 eine Insulinresistenz und eine Betazellfunktion zugrunde [2, 3]. Die Insulinresistenz ist bedingt durch die reduzierte Empfindlichkeit der Muskel-, Fett- und Leberzellen auf einen Insulinstimulus und führt dabei einerseits zu einer verminderten Glukoseaufnahme in die Muskel- und Fettzellen und damit zu einer Erhöhung der Blutglukosespiegel, andererseits zu einer verminderten Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, was sich in erhöhten Nüchternglukosewerten niederschlägt. Die Betazellfunktion äussert sich in der Frühphase in einem Unvermögen der Betazellen, auf einen prandialen Glukoseschub schnell und adäquat Insulin freizusetzen [4]. Insulin wird verzögert ausgeschüttet, so dass es zu einem pathologischen Anstieg der postprandialen Blutzuckerspiegel kommt. Die Blutzuckererhöhung führt über die Glukosetoxizität zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Betazellfunktion. Im Verlauf der Zeit sterben immer mehr Betazellen ab, und aus einem zunächst relativen Insulinmangel entwickelt sich allmählich ein absoluter, wodurch der betreffende Patient schliesslich insulinbedürftig wird.

In Tabelle 1  sind die zurzeit gebräuchlichen oralen Antidiabetika zusammengestellt. Die verschiedenen Substanzklassen haben unterschiedliche Angriffspunkte und können so miteinander kombiniert werden.


Sulfonylharnstoffe

Das Wirkprinzip ist bei allen Sulfonylharnstoffen das gleiche, Unterschiede der verschiedenen Substanzen zeigen sich jedoch beim Metabolismus, bei der Bildung aktiver Metaboliten, bei der Halbwertszeit sowie hinsichtlich der Wirkdauer [5]. Wie die Glukose binden sich die Sulfonylharnstoffe an den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazelle [6]. Der Kaliumkanal besteht aus vier Untereinheiten, von denen jede Rezeptoren für Sulfonylharnstoffe besitzt, wobei von diesen Rezeptoren mehrere Isoformen (SUR1, SUR2) mit unterschiedlicher Ausprägung in den verschiedenen Geweben vorhanden sind. Der Kaliumkanal wird durch die Bindung eines Sulfonylharnstoffes geschlossen. Über die Depolarisation der Zellmembran und einen Kalziumeinstrom in die Betazelle kommt es in der Folge zur Insulinausschüttung. Voraussetzung für einen Therapieeffekt der Sulfonylharnstoffe ist eine funktionstüchtige Betazelle. Primär können auf diese Weise die prandialen Blutzuckerwerte gesenkt werden, die Nüchternblutzuckerwerte werden insgesamt am wenigsten beeinflusst. Die Senkung des Hb-A_{1c} liegt im Bereich von 1 bis 2%. Den grössten Effekt auf die nächtliche Glukoneogenese und somit auf den Nüchternblutzuckerwert zeigen jene Sulfonylharnstoffe mit der längsten Halbwertszeit (wie z.B. Glibenclamid oder Glimepirid). Diese lange Halbwertszeit geht im Fall von Glibenclamid jedoch einher mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien, bei Glimepirid treten solche hingegen seltener auf [7].

Sulfonylharnstoffe können bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit intakter Betazellfunktion sowohl in Form einer Monotherapie als auch in Kombination mit Biguaniden, Glitazonen und α -Glukosidasehemmern eingesetzt werden. Die gleichzeitige Gabe von Gliniden ist aufgrund der ähnlichen Wirkungsweise nicht indiziert. Möglich und durchaus sinnvoll ist jedoch eine Kombination mit Insulin, insbesondere mit einem Bedtime-Insulin.

Als mögliche Nebenwirkung der Sulfonylharnstoffe stehen vor allem die Hypoglykämien im Vordergrund. Das Risiko ist abhängig von der Wirkdauer der Medikamente sowie von Interaktionen in Metabolismus und Ausscheidung. Sulfonylharnstoffe werden hepatisch abgebaut und renal eliminiert. So entstehen beim hepatischen Abbau von Glibenclamid eine Reihe von blutzuckersenkenden Metaboliten, während der hepatische Metabolismus von Gliclazid keine aktiven Metaboliten erzeugt [8]. Zu beachten sind Medi-

Tabelle 1. Zurzeit gebräuchliche orale Antidiabetika.

<i>Insulinsekretagoga verbessern die Insulinsekretion der Betazelle</i>
Sulfonylharnstoffe (siehe Tab. 2 )
Glinide: Nateglinid (Starlix [®]), Repaglinid (Novonorm [®])
<i>Biguanide wirken primär auf die hepatische Glukoseproduktion</i>
Metformin (Glucophage [®] , Metfinc [®] , Gluconormin [®])
<i>Insulinsensitizer (Glitazone) wirken auf die Insulinresistenz</i>
Rosiglitazon (Avandia [®])
Pioglitazon (Actos [®])
<i>α-Glukosidasehemmer verzögern die intestinale Glukoseresorption</i>
Acarbose (Glucobay [®])
Miglitol (Diastabol [®])

kamente und Substanzen, welche die Wirkung der Sulfonylharnstoffe durch eine Hemmung des Abbaus verstärken [9]. Dies betrifft insbesondere:

- Kumarinderivate;
- Salicylate;
- Sulfonamide;
- nichtsteroidale Antirheumatika;
- Fibrate;
- Alkohol;
- Ketokonazol und Flukonazol.

Diuretika hemmen hingegen den Effekt der Sulfonylharnstoffe, so dass bei einer höher dosierten diuretischen Therapie die Menge des Sulfonylharnstoffes meist leicht heraufgesetzt werden muss. Bei den gängigen, niedrig dosierten Thiaziddiuretikatherapien von 12,5 bis 25 mg/d ist jedoch selten ein relevanter Blutzuckeranstieg festzustellen [10]. Weitere Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen, Hautreaktionen wie Photosensitivität, Transaminasenerhöhung und Gewichtszunahme. Eine Dosisanpassung der Sulfonylharnstoffe sollte alle ein bis zwei Wochen erfolgen.

Als Kontraindikationen für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen sind Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit und Hepatopathie zu erwähnen. Gliclazid (Diamicon®) hat eine kurze Halbwertszeit und kann daher bei engmaschiger Kontrolle der Nieren- und Leberparameter auch bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance >40 ml/min) eingesetzt werden.

Bezüglich der Auswirkungen auf die koronare Herzkrankheit ist die Datenlage momentan noch unklar. Verschiedene Studien haben Hinweise ergeben, dass mit Sulfonylharnstoffen therapierte Patienten bei einem Myokardinfarkt einen schlechteren «Outcome» zeigen. Die «DIGAMI»-Studie war diesbezüglich wegweisend [11]: Die Behandlung mit einer Insulinglukose-Infusion im Akutstadium eines Myokardinfarktes gefolgt von einer intensivierten subkutanen Insulintherapie vermochte bei vergleichbarer Stoffwechseleinstellung die kardiale Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe, die in der Regel orale Antidiabetika erhielt, innerhalb eines Jahres signifikant zu senken. Wie eine Nachuntersuchung belegte, hielt der positive Effekt auch nach durchschnittlich 3,5 Jahren noch an [12]. Als Ursache für den negativen Effekt wird eine Interaktion der Sulfonylharnstoffe mit dem ATP-abhängigen Kaliumkanal der Myokardzellen diskutiert. Es wird jedoch postuliert, dass die potentiell schädigende kardiale Wirkung nicht bei allen Sulfonylharnstoffen gegeben ist [5, 13]. Sulfonylharnstoffe ohne Benzamidogruppe wie Gliclazid binden selektiv nur an die spezifischen Rezeptoren der Betazellen (SUR1) und beeinflussen diejenigen der Myokardzellen (SUR2) nicht. Allgemein-

gültige, evidenzbasierte Richtlinien zur Regelung der Verwendung von Sulfonylharnstoffen bei koronarer Herzkrankheit existieren zurzeit nicht. Der mögliche Nutzen einer Insulintherapie für die betreffenden Patienten sollte jedoch in Betracht gezogen und frühzeitig eine Umstellung auf Insulin erwogen werden. Eine Übersicht über die gängigen Sulfonylharnstoffe, gesondert nach Substanzgruppen, zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2. Sulfonylharnstoffe.

<i>Glibenclamid (max. 2mal 10 mg/d)</i>	
Daonil® (5 mg)	
Euglucon® (5 mg)	
Semi Daonil® (2,5 mg)	
Semi Euglucon® (2,5 mg)	
Gli Basan® (5 mg) und Gli Basan Semi® (2,5 mg)	
Glibesifar® (5 mg)	
Melix® (5 mg)	
<i>Glibornurid (max. 75 mg in 2 Dosen)</i>	
Glutril® (25 mg)	
Gluborid® (25 mg)	
<i>Gliclazid</i>	
Diamicon® (80 mg, max. 2mal 160 mg/d)	
Diamicon® MR (30 mg, 1-4mal morgens)	
<i>Glimepirid</i>	
Amaryl® (1-4 mg, max. 6 mg morgens)	
<i>Glipizid</i>	
Glibenese® (5 mg, max. 3mal 5 mg/d)	

Glinide

Glinide führen wie die Sulfonylharnstoffe durch die Bindung an die Sulfonylharnstoffrezeptoren des ATP-abhängigen Kaliumkanals zu einer erhöhten Insulinsekretion. Voraussetzung für eine Wirkung ist auch hier eine funktionstüchtige Betazelle. Die Insulinsekretion erfolgt im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen rascher und hält weniger lang an. Glinide beeinflussen insbesondere die postprandiale Hyperglykämie, während sie den Nüchternblutzucker nur in geringem Mass beeinflussen [14]. Die Glinide werden deshalb zu den Mahlzeiten verabreicht, wodurch die Hypoglykämiegefahr sinkt. Wird eine Mahlzeit ausgelassen, darf auch das Glinid nicht eingenommen werden.

Die zurzeit erhältlichen Glinide sind Nateglinid (Starlix®, Tabletten à 60/120 mg, max. 3mal 120 mg/d) und Repaglinid (Novonorm®, Tabletten à 0,5/1/2 mg, max. 3mal 4 mg/d). In bezug auf die Senkung des Hb-A_{1c} entspricht die Wirkung der Glinide annähernd jener der Sulfonylharnstoffe, wobei Nateglinid im Vergleich zu Repaglinid tendenziell etwas weniger effizient zu sein scheint (Hb-A_{1c}-Senkung 1% vs. 1,5% nach 16 Wochen Therapie) [14]. Falls die Glinide nur zu den Mahlzeiten eingenommen werden, ist die Hypoglykämiegefahr gering, was einen Vorteil gegenüber

der Sulfonylharnstoffen darstellt. Allerdings fallen die Therapiekosten wesentlich höher aus als bei der Verwendung von Sulfonylharnstoffen.

Die Glinide können bei Typ-2-Diabetikern als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Glitazonen und α -Glukosidasehemmern eingesetzt werden. Die Kombination mit einem Bedtime-Insulin ist ebenfalls sinnvoll, wohingegen jene mit einem Sulfonylharnstoff aufgrund des gleichen Wirkmechanismus nicht indiziert ist. Auch ein Wechsel von einem Sulfonylharnstoff zu einem Glinid bei Therapieversagen ist nicht zu empfehlen.

Der Einsatz von Gliniden ist bei Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Die Glinide werden hepatisch in meist inaktive Metaboliten umgewandelt, Repaglinid wird vor allem hepatisch, Nateglinid zum grössten Teil renal ausgeschieden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit, des Metabolismus und der Ausscheidung wurden die Glinide initial auch bei schwerer Niereninsuffizienz als sicher beurteilt. Inzwischen sind jedoch vor allem im Zusammenhang mit Nateglinid Fälle von gravierenden Hypoglykämien bei schwerer Niereninsuffizienz bekannt geworden. Wir empfehlen deshalb, die Glinide bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance <40 ml/min nicht zu verwenden. Bezüglich der koronaren Herzkrankheit stellt sich die Situation ähnlich wie bei den Sulfonylharnstoffen dar. Es bestehen Unterschiede hinsichtlich der Selektivität der Sulfonylharnstoffrezeptoren; Nateglinid scheint selektiv auf die Betazelle zu wirken [6].

Biguanide

Schon im Mittelalter wurden Biguanide zur Blutzuckersenkung verwendet. Die aktive Komponente der Biguanide, das Guanidin, wurde aus der *Galega officinalis* (Flieder) gewonnen [16]. Heute steht uns Metformin (GlucoPhage[®], Metfin[®], Gluconormin[®]) zur Verfügung. Metformin senkt die Nüchternblutzuckerwerte und parallel dazu die Insulinspiegel und reduziert so die Insulinresistenz [17, 18]. Die Blutzuckersenkung kommt vor allem durch die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion zustande. Daneben wird auch die Glukoseaufnahme in Muskeln und Fettzellen verbessert. Metformin verstärkt die Bindung des Insulins an die Insulinrezeptoren und erhöht die Anzahl der Glukosetransporter in der Zellwand. Neben der Blutzuckersenkung führt Metformin aufgrund der verminderten hepatischen Synthese der VLDL zu einer Verminderung (10–20%) der Triglyzeride; der Effekt auf das Gesamtcholesterin und die HDL ist nur gering [19]. Das Hb-A_{1c} lässt sich mit Metformin um 1 bis 2%, der Nüchternblutzucker um 2,2 bis 4,4 mmol/L senken [20, 21].

Metformin kann bei Typ-2-Diabetikern in Kombination mit allen anderen oralen Antidiabetika sowie mit Insulin eingesetzt werden. Gerade für adipöse Diabetiker ist Metformin besonders geeignet, da es als einziges Medikament in der «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) eine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse zeigte [21]. Doch auch bei Nichtadipösen wirkt Metformin [22]. Im «Diabetes Prevention Program» (DPP) konnte zudem nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit GGT die Konversion zum Diabetes mellitus dank Metformin über einen Zeitraum von 2,8 Jahren um 31% reduziert wird [23]. Damit hat Metformin auch seinen Platz in der Prävention des Diabetes mellitus.

Es wird geraten, Metformin möglichst bis zur heute empfohlenen Dosis von 2mal 1 g/d (bei sehr Adipösen kann die Dosis allenfalls etwas gesteigert werden) anzuwenden. Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen führt Metformin weder zu einer Gewichtszunahme noch, als Monotherapie, zu Hypoglykämien. Als Nebenwirkungen können Diarrhoe, Flatulenz, Inappetenz, Nausea und selten ein metallischer Geschmack im Mund auftreten. Es lohnt sich deshalb, die Metformindosis langsam zu erhöhen, beginnend mit 1mal 500 mg am Abend, gefolgt von 2mal 500 mg/d, 2mal 850 mg/d bis zu 2mal 1 g/d. Die gefürchtetste Nebenwirkung ist die Laktatazidose; werden jedoch sämtliche Kontraindikationen sorgfältig beachtet, ist das Risiko für diese Komplikation äusserst gering [24, 25]. Metformin führt sowohl nüchtern als auch postprandial zu einem leichten Laktatanstieg im Normalbereich, der wahrscheinlich durch einen metformininduzierten Abbau von Glukose zu Laktat in der Darmschleimhaut bedingt ist. Normalerweise wird das vermehrte Laktat in der Leber zur Glukoneogenese verwendet. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder erhöhtem Laktatanfall kann es deshalb zur Laktatazidose kommen. Die Kontraindikationen sind in der folgenden Aufstellung zusammengefasst:

- eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin beim Mann >132 $\mu\text{mol/L}$, bei der Frau >124 $\mu\text{mol/L}$ [17];
- Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz, die zu einer zentralen Hypoxie oder peripheren Durchblutungsstörung führen können (z.B. Herzinfarkt, chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD]);
- schwere Infektion (Sepsis), die eine Hypoxie des Gewebes auslösen kann;
- Hepatopathie: Transaminasenerhöhung um mehr als ein Dreifaches des Normalwertes, pathologische Funktionstests;
- Alkoholabhängigkeit inkl. «binge drinking»
- bei Gabe eines Röntgenkontrastmittels i.v. (Koronarographie!), Pause bis zwei Tage nach der Untersuchung (normales Kreatinin);
- perioperativ: Metformin sollte erst wieder bei Kreislaufstabilität eingesetzt werden;

- Schwangerschaft und Stillen gelten als Kontraindikationen (Ausnahme beim PCO-Syndrom gelangt Metformin auch während der Schwangerschaft zum Einsatz) [26].

Glitazone (Thiazolidinedione)

Die Glitazone wirken als sogenannte Insulinsensitizer und reduzieren die periphere Insulinresistenz [27]. Die Glitazone binden selektiv an den sogenannten «Peroxisome proliferator activated receptor γ » (PPAR γ), der als Transkriptionsfaktor die Expression verschiedenster Gene reguliert. Der PPAR γ findet sich vor allem im Fettgewebe, daneben jedoch auch in den Beta-zellen, den Endothelzellen und in den Makrophagen. Der genaue Wirkmechanismus kann momentan noch nicht erklärt werden und ist Thema intensiver Forschungsarbeiten.

Infolge der Reduktion der peripheren Insulinresistenz kommt es zu einer Senkung der Nüchtern- wie auch der postprandialen Blutzuckerwerte. Das Hb-A_{1c} verbessert sich bei einer Monotherapie um 1 bis 1,5% [27]. Die Lipidwerte verhalten sich gemäss bisher veröffentlichten Daten bei den beiden Glitazonen Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) leicht unterschiedlich [27]: Beide Medikamente führen zu einer Erhöhung der HDL um etwa 10%; bei Pioglitazon verändern sich die LDL kaum, während sie bei Rosiglitazon leicht ansteigen. Pioglitazon scheint die Triglyzeride effizienter zu senken. Beide Medikamente führen zu einer Gewichtszunahme von 2 bis 4 kg innerhalb eines halben Jahres. Diese Gewichtszunahme ist auf die Vermehrung des subkutanen (nicht viszeralen!) Fettgewebes zurückzuführen. Bei 4–6% der behandelten Patienten kommt es zu einer Flüssigkeitsretention mit Ausbildung von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz [28]. Die Flüssigkeitsretention spricht nur schlecht auf eine diuretische Therapie an, verschwindet jedoch wieder mit dem Absetzen des Glitazons [28].

Die Glitazone können als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Metformin oder Insulin eingesetzt werden. Bezüglich der Kombinationstherapie mit Insulin ist Vorsicht geboten, denn eine Studie ergab bei insulinbehandelten Diabetikern nach der Gabe von Rosiglitazon eine Zunahme der Inzidenz einer Herzinsuffizienz. Gemäss einem Konsensus-Statement der amerikanischen Diabetes- und Herz-Gesellschaft vom Dezember 2003 sollten Glitazone bei Patienten mit Insulintherapie und einer Herzinsuffizienz der Funktionsklassen NYHA III/IV vermieden werden [29]. Regelmässige klinische Kontrollen sind bei gleichzeitiger Insulintherapie dringend indiziert. Allenfalls kann die Bestimmung der BNP-Werte von Nutzen sein [30].

Eine weitere Kontraindikation ist die Hepatopathie. Das Auftreten von Hepatotoxizität im Zusammenhang mit Troglitazon, das dazu führte, dass das Medikament vom Markt genommen wurde, scheint kein Klasseneffekt zu sein [31]. Sowohl bei Pioglitazon als auch bei Rosiglitazon sind nur einzelne Fälle von Hepatotoxizität beschrieben. Bei Patienten mit einer «Nonalcoholic steatohepatitis» (NASH) können sogar Verbesserungen der Leberwerte verzeichnet werden. Regelmässige Kontrollen der Transaminasen während einer Glitazontherapie sind indiziert. Die üblichen Dosierungen der Glitazone liegen für Rosiglitazon (Avandia®) bei 2mal 2–4 mg/d, für Pioglitazon (Actos®) bei 1mal 15–45 mg/d.

α -Glukosidasehemmer

Zu dieser Medikamentengruppe gehören Acarbose (Glucobay®) und Miglitol (Diastabol®). Wie bereits der Name sagt, hemmen diese Medikamente die α -Glukosidase, welche die Kohlenhydrate in Monosaccharide spaltet, vom Duodenum bis ins Ileum. Dadurch verzögert sich die Resorption der Kohlenhydrate, und insbesondere die postprandialen Blutzuckerwerte steigen weniger stark an (bis 3,5 mmol/L), was sich in einer Reduktion des Hb-A_{1c} von 0,5 bis 1% niederschlägt [32]. Neben der Blutzuckersenkung haben diese Medikamente auch einen günstigen Effekt auf die Lipide. In Studien liess sich eine Erhöhung des HDL-Cholesterins sowie eine Reduktion des LDL-Cholesterins nachweisen [33]. Die α -Glukosidaseinhibitoren können beim Diabetes mellitus Typ 2 mit allen anderen oralen Antidiabetika und mit Insulin kombiniert werden. Ferner ist ebenfalls eine Verwendung beim Diabetes mellitus Typ 1 möglich [34]. Darüber hinaus wurde Acarbose in der «STOP-NIDDM»-Studie erfolgreich bei Patienten mit GGT eingesetzt und senkte als Präventionsmittel das Risiko für den Übergang zum Diabetes um 25% [35]. α -Glukosidasehemmer sind bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <25 ml/min), während der Schwangerschaft, in der Stillzeit sowie bei chronischen Darmerkrankungen kontraindiziert. Als Nebenwirkungen sind Flatulenz und Diarrhoe bekannt. Die Symptome sind meist mild, bedingen jedoch häufig ein Absetzen des Medikamentes. Eine langsame Dosissteigerung alle vier bis sechs Wochen kann die Verträglichkeit verbessern. Zudem sind im Zusammenhang mit α -Glukosidasehemmern Transaminasenerhöhungen dokumentiert. Die üblichen Dosierungen der α -Glukosidase liegen für die Acarbose bei 3mal 50–100 mg/d (max. 3mal 200 mg/d), für Miglitol bei 3mal 50–100 mg/d.

Therapieziele und praktisches Vorgehen

Behandlungsziel bei Diabetes mellitus ist die Reduktion von diabetesbedingter Morbidität und Mortalität sowie die Reduktion der Inzidenz von mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen. Die anzustrebenden Therapieziele sind in Tabelle 3 dargestellt.

Therapeutisch sollte nach einem Stufenschema vorgegangen werden [37]. Die *erste Stufe* beinhaltet grundlegende Änderungen der Lebensgewohnheiten wie etwa die Umstellung der Ernährung (gesunde ausgeglichene Kost!), die Reduktion des Gewichts sowie die regelmässige körperliche Betätigung. Genügen diese Massnahmen zur Erfüllung der Therapieziele nicht, muss zu *Stufe zwei* übergegangen werden, die eine orale Monotherapie umfasst. Als Therapeutikum erster Wahl hat sich Metformin herausgestellt, und zwar sowohl beim Adipösen wie auch beim Nichtadipösen, sofern eine Insulinresistenz vorliegt. Es ist von zentraler Bedeutung, die Kontraindikationen zu beachten. Geeignet sind auch andere, nichtinsulinotrope Substanzen wie α -Glukosidasehemmer und Glitazone. Steht die Betazellfunktion im Vordergrund, ist der Einsatz einer insulinotropen Substanz (Sulfonylharnstoffe oder Glinide) zu bevorzugen. Reicht die Monotherapie nicht aus, müssen Kombinationstherapien inanguriert werden. Ausser der Kombination eines Sulfonylharnstoffes mit einem Glinid kommen alle Kombinationen der verschiedenen Substanzgruppen in Frage. Bei ausgeprägter Insulinresistenz ist die Kombination von Metformin mit einem Glitazon zu favorisieren. Sind unter Metformin vor allem die

postprandialen Blutzuckerwerte erhöht, sollte zusätzlich ein Glinid oder α -Glukosidasehemmer eingesetzt werden. Sollte das Therapieziel mit einer Kombination von oralen Antidiabetika – es sind auch Dreierkombinationen denkbar – nicht erreicht werden, ist eine Umstellung auf Insulin unumgänglich. Als Einstieg in die Insulintherapie eignet sich ein Bedtime-Insulin in Kombination mit Metformin, mit Sulfonylharnstoffen oder Gliniden besonders gut.

Damit die Therapie überhaupt differenziert durchgeführt werden kann, ist die Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten erforderlich. Zur Verlaufskontrolle der Therapie sind alle drei Monate die Hb-A_{1c}-Werte zu bestimmen.

Perspektiven

Um der raschen Zunahme der Diabetesinzidenz entgegenzuwirken, gilt es, die Bemühungen bei Prävention und Früherfassung von Diabetikern sowie Patienten im präklinischen Diabetesstadium mit GNG, GGT und Insulinresistenz zu intensivieren. Bei Patienten mit GNG und GGT beträgt die Konversionsrate zum Diabetes mellitus jährlich 10%. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit GGT durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten wie Gewichtsreduktion, Umstellung der Ernährung und körperliches Training die Konversionsrate um bis zu 50% reduziert werden kann [38, 39]. Wie erwähnt, zeigte auch der Einsatz von Metformin und Acarbose bei Patienten mit GGT diesbezügliche Erfolge [23, 35]. In der «Xendos»-Studie vermochte die Therapie mit Orlistat (Xenical®) bei adipösen Patienten mit GGT die Diabetesneuerkrankungen im Vergleich zur blossen Modifikation der Lebensgewohnheiten, wie sie ebenfalls in der Studie dokumentiert sind, um 37% zu senken [40]. Orlistat ist ein Lipasehemmer, der im Magen und im oberen Dünndarm wirkt und die Fettverdauung hemmt, so dass die Fettaufnahme aus dem Darm vermindert wird. Studien, die den Effekt der Glinide bzw. der Glitazone in der Prävention untersuchen, werden erwartet.

Tabelle 3. Grenzwerte für Hb-A_{1c}, Nüchternblutglukose und den postprandialen Zweistunden-Wert hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen [36].

	<i>niedriges Risiko</i>	<i>makrovaskuläres Risiko erhöht</i>	<i>mikrovaskuläres Risiko erhöht</i>
Hb-A _{1c}	<6,5%	>6,5%	>7,5%
Glukose nüchtern	5–7 mmol/L	>8 mmol/L	>8 mmol/L
Glukose postprandial	<8 mmol/L	>8 mmol/L	>10 mmol/L

Literatur

- 1 DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371–5.
- 2 Weyer C, Begardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretion dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787.
- 3 Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066.
- 4 U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes. A progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249–58.
- 5 Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737–54.
- 6 Gribble FM, Reimann F. Sulfonylurea action revisited. The post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875–91.
- 7 Korytkowski MT. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus. Focus on glimepiride. *Pharmacotherapy* 2004;24:606–20.
- 8 Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of gliburid (glibenclamid) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994;17:1026.
- 9 Bressler P, DeFronzo RA. Drugs and diabetes. *Diabetes Reviews* 1994;2:52.
- 10 Harper R, Ennis CK, Heaney AP, Sheridan B, Gormley M, Atkinson AB, et al. A comparison of the effects of low and conventional-dose thiazide diuretics on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:853.
- 11 Malmberg K, The DIGAMI (Diabetes mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512–5.

- 12 Sconamiglio R, Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Palisi M, Bagolin E, et al. Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:808-12.
- 13 Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺-channels and insulin secretion. Their role in health and disease. *Diabetologia* 1999;42:903-19.
- 14 Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinid alone and in combination with Metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660-5.
- 15 Rosenstock J, Hassmann DR, Maddar RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, et al. Repaglinide versus Nateglinide monotherapy. *Diabetes Care* 2004;27:1265-70.
- 16 Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-64.
- 17 Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
- 18 Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:755-72.
- 19 Wu MS, Johnston P, Sheu WHH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, et al. Effect of Metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:1-8.
- 20 UKPDS Group. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-8.
- 21 UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:1557.
- 22 DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of Metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-301.
- 23 Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 24 Stang M, Wysowski DK, Butler Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes care* 1999;22:925.
- 25 Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, Metformin. Mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994;30:187.
- 26 Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome. Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
- 27 Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
- 28 Wang CH, Weisel RD, Liu PP, Fedak PW, Verma S. Glitazones and heart failure. Critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003;107:1350.
- 29 Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941.
- 30 Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP Levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3993-6.
- 31 Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials. Evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25:815-21.
- 32 Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
- 33 Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24 week monotherapy with acarbose, Metformin or placebo in dietary-treated NIDDM patients. The Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483.
- 34 Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:248.
- 35 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
- 36 A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
- 37 Müller B, Trepp R. Update Diabetes mellitus Typ 2. Primäre Prävention, Stufenschema der Differentialtherapie, kombinierte Therapie. *Praxis* 2004;93:753-62.
- 38 Tuomilehto J, Lindstrom J, Reiksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 39 Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
- 40 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin M, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.

Korrespondenz:

Dr. med. Silvia Schwab
 Abteilung für Endokrinologie und
 Diabetologie
 Inselspital
 CH-3010 Bern
 Tel. 031 632 30 93
silvia.schwab@insel.ch