

¹Medizinische Klinik, Spital Region Oberaargau, Langenthal

²Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Inselspital, Universität Bern

Silvia Schwab¹ und Peter Diem²

Orale Antidiabetika 2009

In den vergangenen Jahren sind neue orale Antidiabetika entwickelt worden und haben die Therapiemöglichkeiten beim Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) verändert. Inzwischen stehen mit den Biguaniden, Sulfonylharnstoffe, Gliniden, Glitazonen, α -Glucosidase-Inhibitoren und DDP-4-Hemmern sechs verschiedene Substanzgruppen zu Verfügung. Diese große Auswahl erleichtert jedoch nicht unbedingt die Wahl des für den einzelnen Diabetiker richtigen Medikaments. Im Artikel werden die spezifische Wirkmechanismen, Nebenwirkungen, Vor- und Nachteile der Substanzgruppen besprochen. Jede medikamentöse Therapie sollte immer von Lifestyleänderungen begleitet werden, die eine vernünftige Ernährung und körperliche Aktivitäten beinhalten. Trotz der Fülle der Medikamente bleibt der T2DM eine chronische, langsam fortschreitende Erkrankung und kann nicht geheilt werden. Präventive Maßnahmen zur Verhinderung des T2DM sind deshalb wichtig.

Einleitung

Seit den 1950er-Jahren stehen orale Antidiabetika zur Therapie des Diabetes mellitus zur Verfügung. Damals kamen Phenformin, das erste Biguanid und die Sulfonylharnstoffe auf den Markt. Während in den folgenden Jahrzehnten die Palette der Sulfonylharnstoffen zwar laufend ergänzt wurde, benötigte die Entwicklung neuer Substanzklassen mehr als 40 Jahre. Ende der 1990er-Jahre wurden die Glinide und Glitazone eingeführt. Der Übergang ins neue Jahrtausend brachte schließlich die DPP4-Hemmer (Gliptine) und die GLP-1-Analoga. Diese neuen Substanzgruppen weckten Hoffnungen auf eine Verbesserung der Diabetestherapie.

Alle oralen Antidiabetika kommen beim manifesten Diabetes mellitus Typ 2, aber auch bei den Vorstufen wie der gestörten Nüchternblutglucose (engl. Impaired fasting glucose [IFG]) oder der gestörten Glucosetoleranz (engl. Impaired glucose tolerance [IGT]) zum Einsatz. Die Therapiebemühungen beschränken sich nicht nur auf den manifesten Diabetes mellitus, da bereits die IFG mit einer erhöhten kardiovasku-

lären Mortalität einhergeht [1]. Pathogenetisch liegen dem Diabetes mellitus Typ2 (T2DM) eine Betazellfunktion und die Insulinresistenz zugrunde [2, 3]. Die Insulinresistenz ist bedingt durch eine verminderte Empfindlichkeit der Muskel-, Fett- und Leberzellen auf einen Insulinstimulus. Dies führt einerseits zu einer verminderten Glucoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen, andererseits zu einer verminderten Hemmung der Gluconeogenese, insbesondere nachts. Beide Mechanismen

haben eine Erhöhung der Blutglucosepiegel zur Folge. Die Betazellfunktion äußert sich in einem Unvermögen der Betazellen auf einen prandialen Glucoseschub schnell und adäquat Insulin freizusetzen [4]. Insulin wird verzögert ausgeschüttet, so dass es zu einem pathologischen Anstieg der postprandialen Blutzuckerwerte kommt. Gerade zu Beginn eines Diabetes mellitus sind erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte ein erstes Zeichen des gestörten Glucosemetabolismus, während Nüchternblutglucosewerte noch normal sind. Die Blutzuckererhöhung führt über die Glucotoxizität zu einer fortlaufenden Verschlechterung der Betazellfunktion. Im Verlaufe der Zeit nimmt die Zahl der Betazellen immer mehr ab. Nachdem beim Beginn des T2DM zunächst nur ein relativer Insulinmangel bestanden hat, entwickelt sich aufgrund der Betazellverlustes allmählich ein absoluter Insulinmangel. Dadurch wird schließlich auch der Patient mit T2DM Insulin-bedingt. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die gängigen oralen Antidiabetika, welche im Folgenden besprochen werden, und Abbildung 1 zeigt die Wirkmechanismen der verschiedenen Substanzgruppen auf.

Tabelle 1 Übersicht orale Antidiabetika und Exenatide sc

Insulinsekretagoga = verbessern die Insulinsekretion der β -Zelle

- Sulfonylharnstoffe (siehe Tab. 4)
- Glinide: Nateglinid (Starlix®), Repaglinid (Novonorm®)
- Gliptine: Sitagliptin (Januvia®), Vildagliptin (Galvus®)
- GLP-1-Analoga: Exenatide (Byetta®) s.c.

Biguanide = wirken primär auf die hepatische Glucoseproduktion

- Metformin (Glucophage®, Metfin®, Gluconormin®)

Insulinsensitizer (Glitazone) = wirken auf die Insulinresistenz

- Rosiglitazon (Avandia®)
- Pioglitazon (Actos®)

α -Glucosidase-Hemmer = verzögern die intestinale Glucoseresorption

- Acarbose (Glucobay®)
- Miglitol (Diastabol®)

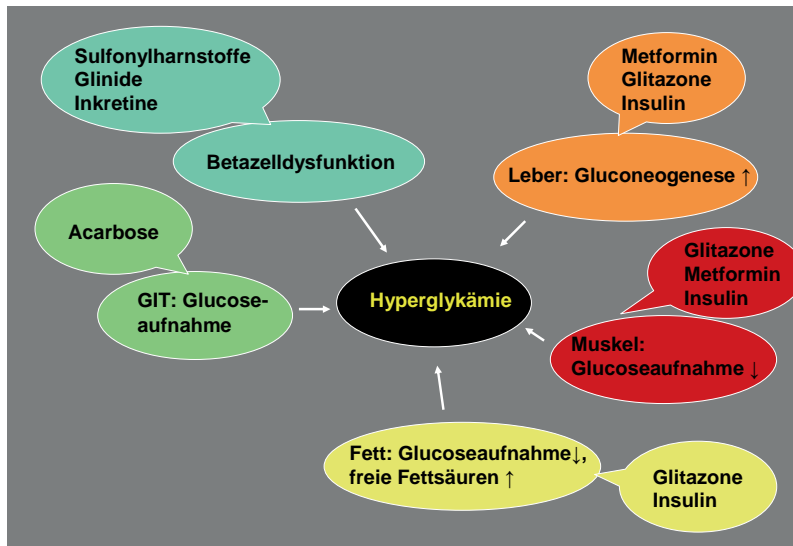


Abbildung 1 Angriffspunkte der oralen Antidiabetika

Biguanide

Schon im Mittelalter wurden Extrakte aus dem Flieder zur Blutzuckersenkung verwendet [5]. Die aktive Komponente aus diesen Extrakten, das Guanidin, hat der Gruppe ihren Namen gegeben. Heute steht uns Metformin (Glucophage®, Metfin®, Metformin®) zur Verfügung. Metformin vermindert die hepatische Gluconeogenese und verbessert die Nüchternblutzuckerwerte [6, 7]. Daneben verbessert sich aber auch die Glucoseaufnahme in die Muskel- und Fettzellen. Das Hb_{1c} lässt sich mit Metformin um 1–2%, der Nüchternblutzuckerwert um 2,2–4,4 mmol/l senken [8, 9]. Der Effekt auf die Lipide beruht vor allem auf einer Verminderung der Triglyzeride um 10–20%, indem die hepatische VLDL-Synthese reduziert wird. Gesamt- und HDL-Cholesterin werden kaum beeinflusst [10].

Aufgrund seiner Wirkungsweise und langjähriger klinischer Erfahrung mit vielen Vorteilen im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika ist heute Metformin das orale Antidiabetikum erster Wahl [11]. Bei adipösen Diabetikern hat in der UKPDS Metformin als einziges Medikament eine Reduktion der makrovaskulären Ereignisse gezeigt

[9]. Doch auch bei Nicht-Adipösen wirkt Metformin [12]. In der DPP konnte zudem gezeigt werden, dass bei Patienten mit IGT die Konversion zum Diabetes mellitus durch eine Therapie mit Metformin über einen Zeitraum von 2,8 Jahren um 31% reduziert wird [13]. Damit hat Metformin auch seinen Platz in der Prävention des Diabetes mellitus. Metformin kann beim T2DM

in Kombination mit allen anderen oralen Antidiabetika und mit auch Insulin eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen und Glitazonen führt Metformin nicht zu einer Gewichtszunahme und als Monotherapie nicht zu Hypoglykämien. Als Nebenwirkungen können *Diarrhoe*, *Flatulenz*, *Inappetenz*, *Nausea* und selten ein *metallischer Geschmack* im Mund auftreten. Metformin sollte möglichst in der heute empfohlenen Dosis von 2 × 1 g/Tag (bei sehr Adipösen allenfalls etwas höher) verabreicht werden. Zur Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen empfiehlt es sich, die Metformindosis langsam zu steigern: Idealerweise beginnt man mit 500 mg Metformin am Abend; alle 7–14 Tage kann danach die Dosis abwechslungsweise morgens und abends um 500 mg/Tag (bis zu 2 × 1 g/Tag) gesteigert werden. Gefürchtete Nebenwirkung der Biguanide ist die *Laktatazidose*, welche jedoch unter Metformin eine Rarität ist, falls die Kontraindikationen beachtet werden [14, 15]. Metformin führt sowohl nüchtern wie postprandial zu einem leichten Laktatanstieg, wahr-

Tabelle 2 Kontraindikationen der Metformingabe

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Kreatinin beim Mann >132 µmol/l, bei der Frau >124 µmol/l [6]
- Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz, die zu einer zentralen Hypoxie oder peripheren Durchblutungsstörung führen können (z. B. Herzinfarkt, COPD)
- Schwere Infektion (Sepsis), welche zur Gewebshypoxie führen kann
- Hepatopathie: Transaminasenerhöhung > 3 × die Norm, pathologische Funktionsteste
- Alkoholabhängigkeit inkl. binge drinking
- Bei i.v. Röntgenkontrastmittel-Gabe (Koronarographie!), Pause bis 2 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 wird Metformin allerdings auch in der Schwangerschaft eingesetzt) [16]

scheinlich bedingt durch einen Metformin-induzierten Abbau von Glucose zu Laktat in der Darmschleimhaut. Normalerweise wird das vermehrte Laktat in der Leber zur Gluconeogenese verwendet. Bei eingeschränkter Leberfunktion oder erhöhtem Laktatanfall kann es jedoch zur Laktatazidose kommen. Die Kontraindikationen sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Sulfonylharnstoffe

Das Wirkprinzip ist bei allen Sulfonylharnstoffen gleich, Unterschiede der verschiedenen Substanzen zeigen sich jedoch in Metabolismus, Bildung aktiver Metaboliten, Halbwertszeit und Wirkdauer [17]. Wie die Glucose binden die Sulfonylharnstoffe an den ATP-abhängigen Kalium-Kanal der β -Zelle [18]. Der Kaliumkanal ist aus 4 Untereinheiten aufgebaut und jede dieser Untereinheiten besitzt Rezeptoren für Sulfonylharnstoffe (SH), wobei von den SH-Rezeptoren mehrere Isoformen (SUR1, SUR2) mit unterschiedlicher Ausprägung in den verschiedenen Geweben bestehen. Dieser Kaliumkanal wird durch Bindung eines Sulfonylharnstoffes geschlossen. Über eine Depolarisation der Zellmembran und einen Kalziumeinstrom in die β -Zelle kommt es in der Folge zur Insulinausschüttung. Voraussetzung für einen Therapieeffekt der Sulfonylharnstoffe ist eine funktionstüchtige β -Zelle. Es kommt primär zu einer *Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte*, die Nüchtern-Blutzuckerwerte werden typischerweise weniger beeinflusst. Die HbA_{1c}-Senkung liegt im Bereich von 1–2%. Den größten Effekt auf die nächtliche Gluconeogenese und somit auf den Nüchternblutzuckerwert zeigen die Sulfonylharnstoffe mit der längsten Halbwertszeit (wie zum Beispiel Glibenclamid, Glimepirid oder Gliclazid MR). Diese lange Halbwertszeit geht bei Glibenclamid einher mit einem höheren Risiko für Hypoglykämien, unter Glimepirid und Gliclazid treten Hypo-

Tabelle 3 Medikamente und Substanzen, welche die Wirkung der Sulfonylharnstoffe verstärken können

- Kumarinderivate
- Salicylate
- Sulfonamide
- Nichtsteroidale Antirheumatika
- Fibrate
- Alkohol
- Ketokonazol, Flukonazol

glykämien seltener auf [19]. Sulfonylharnstoffe können beim T2DM mit vorbleibender β -Zell-Funktion eingesetzt werden als Monotherapie oder in Kombination mit Biguaniden, Glitazonen, α -Glucosidase-Hemmern und der neuen DPP-4 Hemmern. 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 *Nebenwirkung* stehen die *Hypoglykämien* im Vordergrund. Das Risiko ist abhängig von der Wirkdauer der Medikamente sowie von Interaktionen in Metabolismus und Ausscheidung der

Sulfonylharnstoffe. Sulfonylharnstoffe werden hepatische abgebaut und renal eliminiert. So entstehen beim hepatischen Abbau von Glibenclamid eine Reihe von blutzuckersenkenden Metaboliten, während der hepatische Metabolismus von Gliclazid nicht zu aktiven Metaboliten führt [20]. Zu beachten sind Medikamente und Substanzen, welche die Wirkung der Sulfonylharnstoffe durch Hemmung des Abbaus verstärken (siehe Tab. 3) [21]. Thiazid-diuretika hemmen dagegen den Effekt der Sulfonylharnstoffe, so dass bei einer höher dosierten diuretischen Therapie die Dosis des Sulfonylharnstoffes meist leicht erhöht werden muss. Bei den gängigen, niedrig dosierten Thiaziddiuretikatherapien von 12,5–25 mg/Tag kommt es jedoch selten zu einem relevanten Blutzuckeranstieg [22]. Weitere Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen, Hautreaktionen wie Photosensitivität, Transaminasenerhöhung und *Gewichtszunahme*. Eine Dosisanpassung der Sulfonylharnstoffe sollte alle 1–2 Wochen erfolgen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Sulfonylharnstoffe und ihre Dosie-

Tabelle 4 Sulfonylharnstoffe

- **Glibenclamid**, max. 2 × 10 mg/Tag
Daonil® Tbl. 5 mg
Euglucon® Tbl. 5 mg
Semi Daonil® Tbl. 2.5 mg
Semi Euglucon® Tbl. 2.5 mg
Glibenorm® Tbl. 5mg
Glibesifar® Tbl. 5 mg
Melix® Tbl. 5 mg
Glibenclamid Sandoz® Tbl. 3.5mg
- **Glibornurid**, max. 75 mg in 2 Dosen
Glutril® Tbl. 25 mg
- **Gliclazid**
Diamicon® Tbl. 80 mg, max. 2 × 160 mg/Tag
Diamicon® MR Tbl. 30 mg, 1–4 Tbl. Morgens
Verschiedene Gliclazid-Generika
- **Glimepirid**
Amaryl® Tbl. 1–4 mg, max. 6 mg morgens
Verschiedene Glimepirid-Generika
- **Glipizid**
Glibenese® Tbl. 5 mg, max. 3 × 5 mg/Tag

rungen. Ein maximales Ausdosieren der Sulfonylharnstoffe lohnt sich nur selten, denn mit der Hälfte der Maximaldosis kann meist schon circa 80% des möglichen Therapieeffektes erzielt werden.

Als *Kontraindikationen* für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen gelten *Niereninsuffizienz*, *Schwangerschaft*, *Stillzeit* und *Hepatopathie*. Gliclazid (Diamicron®) hat eine kurze Halbwertszeit und kann unter engmaschiger Kontrolle der Nieren- und Leberparameter auch bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance > 40 ml/Min.) eingesetzt werden.

Glinide

Glinide führen wie die Sulfonylharnstoffe zu einer erhöhten Insulinsekretion durch Bindung an den SH-Rezeptor des ATP-abhängigen Kalium-Kanals. Voraussetzung für eine Wirkung ist auch wieder eine funktionstüchtige β -Zelle. Die Insulinsekretion erfolgt im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen rascher und dauert kürzer an. Sie beeinflussen insbesondere die *postprandiale Hyperglykämie*, wirken weniger auf den Nüchternblutzucker [23]. Die Glinide werden deshalb zu den Mahlzeiten verabreicht. Mit den Mahlzeiten eingenommen, ist die Hypoglykämiegefahr gering. Wird eine Mahlzeit ausgelassen, sollte auch das Glinid entsprechend weggelassen werden.

Die aktuell erhältlichen Glinide sind Nateglinid (Starlix®, Tbl. à 60 mg und 120 mg, max. 3 \times 120 mg/Tag) und Repaglinid (Novonorm® Tbl. à 0,5 mg, 1 mg und 2 mg, max. 3 \times 4 mg/Tag). In Bezug auf die HbA_{1c}-Senkung sind die Glinide gleich oder tendenziell etwas schwächer als die Sulfonylharnstoffe. Dabei scheint Nateglinid eher etwas schwächer zu wirken als Repaglinid: HbA_{1c}-Senkung 1.0% versus 1.5% nach 16 Wochen Therapie [24]. Falls die Glinide nur zu den Mahlzeiten eingenommen werden, ist die Hypoglykämiegefahr gering, was ein Vorteil gegenüber

der Sulfonylharnstoffen darstellt. Allerdings sind die Therapiekosten unter den Gliniden wesentlich höher als unter den Sulfonylharnstoffen.

Die Glinide können bei Typ 2-Diabetikern als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, Glitazonen und α -Glucosidase-Hemmer eingesetzt werden. Eine Kombination mit einem Bedtime-Insulin macht ebenfalls Sinn. Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist jedoch aufgrund des gleichen Wirkmechanismus nicht indiziert, auch ist der Wechsel von einem Sulfonylharnstoff auf ein Glinid bei Therapieversagen nicht zu empfehlen.

Kontraindikationen sind *Schwangerschaft*, *Stillzeit* und *schwere Niereninsuffizienz*. Die Glinide werden hepatisch metabolisiert in meist inaktive Metaboliten, Repaglinid wird vor allem hepatisch und Nateglinid zum größten Teil renal ausgeschieden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit, des Metabolismus und der Ausscheidung wurden die Glinide initial als sicher auch bei schwerer Niereninsuffizienz beurteilt. Inzwischen sind Fälle mit schweren Hypoglykämien bei schwerer Niereninsuffizienz vor allem unter Nateglinid beschrieben worden. Wir empfehlen deshalb, die Glinide bei Niereninsuffizienz mit Kreatinin-clearance < 40ml/Min. nicht einzusetzen.

Glitazone (Thiazolidinedione)

Die Glitazone wirken als sogenannte *Insulinsensitizer* und verbessern die periphere Insulinresistenz [25]. Die Glitazone binden selektiv an den sogenannten Peroxisome-Proliferator-Aktivator Receptor γ (PPAR γ) und regulieren als sogenannter Transkriptionsfaktor die Expression verschiedener Gene. PPAR γ -Rezeptoren findet sich vor allem im Fettgewebe, daneben jedoch auch auf β -Zellen, Endothelzellen und Makrophagen. Über eine Reduktion der peripheren Insulinresistenz kommt es zu einer *Senkung der Nüchtern- wie auch der postprandi-*

alen Blutzuckerwerte. Die üblichen Dosierungen der Glitazone liegen für Rosiglitazon (Avandia®) bei 2–4 mg 2 \times täglich und für Pioglitazon (Actos®) bei 15–45 mg 1 \times täglich. Das HbA_{1c} verbessert sich unter einer Monotherapie um 1–1.5% [25]. Die Lipidwerte verhalten sich unter den beiden Glitazonen Rosiglitazon (Avandia®) und Pioglitazon (Actos®) etwas unterschiedlich [25]; Beide Medikamente führen zu einer Erhöhung des HDL um ca. 10%, unter Pioglitazon verändert sich LDL kaum, während es unter Rosiglitazon zu einem leichten Anstieg der LDL kommt. Pioglitazon scheint die Triglyzeride besser zu senken. Beide Medikamente führen typischerweise zu einer *Gewichtszunahme* von 2–4 kg in 6 Monaten. Die Gewichtszunahme ist durch Vermehrung des subcutanen (nicht viszeralen!) Fettgewebes bedingt. Bei 4–6% der behandelten Patienten kommt es zur *Flüssigkeitsretention* mit Ausbildung von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz [26]. Die Flüssigkeitsretention spricht nur schlecht auf eine diuretische Therapie an, verschwindet jedoch wieder mit dem Absetzen des Glitazones [26].

Die Glitazone können als Monotherapie oder in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Metformin, Gliptinen oder Insulin eingesetzt werden. Bezüglich der Kombinationstherapie mit Insulin ist Vorsicht geboten, denn verschiedene Studien zeigten bei beiden Medikamenten in Kombination mit Insulin eine Zunahme der Inzidenz der Herzinsuffizienz. Glitazone sollten bei Patienten mit Insulintherapie und Herzinsuffizienz NYHA III–IV nicht eingesetzt werden [27]. Regelmäßige klinische Kontrollen sind bei gleichzeitiger Insulintherapie dringend indiziert. Allenfalls kann die BNP-Bestimmung von Nutzen sein [28].

Als weitere *Kontraindikation* gilt die *Hepatopathie*. Die unter Troglitazon aufgetretene Hepatotoxizität, auf Grund derer das Medikament kurz nach Einführung vom Markt genommen werden musste, scheint allerdings

kein Klasseneffekt zu sein [29]. Sowohl bei Pioglitazon wie auch bei Rosiglitazon sind nur einzelne Fälle von Hepatotoxizität beschrieben. Bei Patienten mit NASH (Nonalcoholic Steatohepatitis) können aber auch Verbesserungen der Leberwerte verzeichnet werden. Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen unter einer Therapie mit Glitazonen sind indiziert.

Bezüglich kardiovaskulärem Nutzen der Glitazone sind die Daten für die beiden Substanzen unterschiedlich. Die Proactive Study ergab für Pioglitazon eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Endpunkte wie Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und Stroke von 16%, allerdings war das Auftreten von Ödemen und Herzinsuffizienz in der Pioglitazongruppe signifikant höher als in der Placebogruppe [30]. Was Rosiglitazon betrifft, sind die Daten kontrovers. In einer Metanalyse fand sich ein um 43% erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt unter Rosiglitazon [31]. Diese Daten konnten in der Record-Studie, welche das kardiale Outcome unter Rosiglitazon untersuchte, nicht bestätigt werden [32]. Als Problem der Glitazone kristallisiert sich in den vergangenen drei Jahren eine negative Wirkung auf die Knochendichte heraus. Sowohl unter Rosiglitazon wie auch unter Pioglitazon treten bei *postmenopausalen Frauen* vermehrt *osteoporotische Frakturen* auf [32–34]. Mesenchymale Zellen differenzieren sich sowohl zu Osteoblasten als auch zu Adipozyten. Die Glitazone scheinen die Differenzierung zu Adipozyten zu begünstigen auf Kosten der Osteoblasten, was das Gleichgewicht des ossären Umbaus stört. Die Vorteile der Glitazone-therapie wie gute Blutzuckersenkung bei fehlendem Hypoglykämierisiko müssen bei der Indikationsstellung gegen die Nachteile wie Gewichtszunahme, Herzinsuffizienz und Frakturen gut abgewogen werden. Die Glitazone sollten nur bei ausgewählten Diabetikern mit spezieller Indikation (wie z.B. Berufsverbot beim Einsatz von Medikamenten, welche Hypoglyk-

ämien auslösen können) verabreicht und bei Auftreten von Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit (keine Verbesserung des HbA_{1c} innerhalb von 6 Monaten) wieder abgesetzt werden.

Alpha-Glucosidase-Inhibitoren

Zu dieser Medikamentengruppe gehören Acarbose (Glucobay®) und Miglitol (Diastabol®). Wie ihr Name sagt, hemmen diese Medikamente vom Duodenum bis ins Ileum die α -Glucosidase, welche die Kohlenhydrate in Monosaccharide spaltet. Die Resorption der Kohlenhydrate wird dadurch verzögert und insbesondere die *postprandialen Blutzuckerwerte* steigen weniger stark an (bis 3.5 mmol/l), was sich in einer Reduktion des HbA_{1c} von 0.5–1.0% niederschlägt [35]. Neben der Blutzuckersenkung haben diese Medikamente auch einen günstigen Effekt auf die Lipide. Es konnte eine Erhöhung des HDL-Cholesterins und eine Senkung des LDL-Cholesterins nachgewiesen werden [36].

Die α -Glucosidase-Inhibitoren können beim T2DM zu allen anderen oralen Antidiabetika und zu Insulin kombiniert und können auch beim Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt werden [37]. Dazu wurde Acarbose in der STOP-NIDDM-Studie auch erfolgreich in der der Prävention des Diabetes mellitus bei Patienten mit IGT eingesetzt. Die Gabe der Acarbose führte zu einer Risikoreduktion für den Übergang zum Diabetes um 25% [38].

Kontraindikationen sind eine *schwere Niereninsuffizienz* (Kreatinin-clearance < 25 ml/min), Schwangerschaft, Stillzeit und chronische Darmerkrankungen. Als *Nebenwirkungen* sind *Flatulenz und Diarrhoe* bekannt. Die Symptome sind meist mild, führen jedoch häufig zum Absetzen des Medikamentes. Eine langsame Dosissteigerung alle 4–6 Wochen kann die Verträglichkeit verbessern. Zudem wurden Transaminasenerhöhungen unter den

α -Glucosidase-Hemmern beschrieben. Die üblichen Dosierungen der α -Glucosidase liegen für die Acarbose bei 3 × 50–100 mg/Tag (max 3 × 200 mg/Tag) und für Miglitol bei 3 × 50–100 mg/Tag.

Inkretine

Es ist schon lange bekannt, dass beim T2DM die initiale prandiale Insulinausschüttung verzögert geschieht, was erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte zur Folge hat [39]. Mitverantwortlich für die rasche prandiale Insulinausschüttung sind die Inkretine, welche bei der Nahrungsaufnahme in der Darmwand gebildet werden und einerseits die β -Zellen aktivieren und damit die Insulinausschüttung fördern, andererseits auch auf die α -Zellen wirken und die Glucagonausschüttung hemmen, so dass die Gluconeogenese in der Leber reduziert wird. Die Inkretine werden rasch durch die Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) enzymatisch abgebaut und inaktiviert. Aus therapeutischer Sicht der wichtigste Vertreter der Inkretine ist das Glucagon like Peptide-1 (GLP-1). Beim T2DM ist die Inkretinbildung reduziert, was die verzögerte prandiale Insulinantwort zumindest z.T. erklärt [40].

Es stehen zwei Gruppen von Substanzen, die sich die Inkretinwirkung zu Nutze machen, zur Verfügung: einerseits GLP-1-Analoga (z.B. Exenatide = Byetta®) und andererseits die Gliptine (Sitagliptin = Januvia® und Vildagliptin = Galvus®), welche die DPP-4 hemmen und damit zu höheren GLP-1-Spiegeln führen [41].

Die DPP-4-Hemmer (Gliptine) verbessern sowohl die Nüchtern- wie auch die postprandialen Blutzuckerwerte. Die HbA_{1c}-Senkung unter einer Monotherapie liegt bei 0.8–1% [42, 44]. Die Wirkung der Gliptine ist glucose-abhängig, so dass bei einer Monotherapie nicht zu Hypoglykämien kommt. Zudem sind sie gewichtsneutral im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen, was ein Vor-

teil der Gliptine darstellt und die etwas höheren Tagestherapiekosten etwas relativiert [43, 45]. Generell werden die DPP-4-Hemmer gut toleriert [43, 45]. Selten treten als *Nebenwirkungen Nausea, Bauchschmerzen und Erhöhung der Leberwerte* auf. Möglich sind Kombinationstherapien mit Metformin und Sulfonylharnstoffen sowie bei Vildagliptin auch mit Glitazonen. Beide Gliptine sind jedoch in Kombination mit Insulin *nicht* zugelassen, da bisher keine Daten vorliegen. *Kontraindikationen* sind *Schwangerschaft, Stillzeit und Transaminasenerhöhung von $> 3 \times$ die Norm*. Bezüglich *Niereninsuffizienz* sind die Daten der beiden DPP-4-Hemmer unterschiedlich. Vildagliptin sollte bei einer Kreatininclearance von < 50 ml/Min. nicht eingesetzt, Sitagliptin kann auch bei terminaler Niereninsuffizienz und Hämodiylase verabreicht werden mit entsprechender Dosisreduktion. Die übliche Dosierung für Sitagliptin beträgt 1×100 mg/Tag (oder 2×50 mg in Kombinationspräparaten), diejenige für Vitagliptin ist aktuell 1×50 mg/Tag (1×100 mg oder 2×50 mg/Tag sollten bald kassenzulässig werden). Exenatide (Byetta®) muss subcutan verabreicht werden und ist damit kein orales Antidiabetikum. Wegen des den Gliptinen verwandten Wirkprinzips wird es jedoch hier besprochen. Exenatide (Byetta®), ein GLP-1-Analogen welches ursprünglich aus dem Speichel der Gilakrustenechse isoliert wurde und jetzt synthetisch hergestellt wird, bindet an den GLP-1-Rezeptor, aktiviert die β - und hemmt die α -Zellen des Pankreas, zudem verlangsamt es die Magenentleerung und fördert das Sättigungsgefühl. Im Gegensatz zu GLP-1 wird es nicht durch DPP-4 abgebaut, sondern über die Niere ausgeschieden. Die Wirkung ist wie bei den Gliptinen Glucose-abhängig, so dass bei Monotherapie oder in Kombination mit Metformin nicht mit Hypoglykämien gerechnet werden muss [41]. Es werden sowohl die postprandialen wie auch die Nüchtern-Blutzuckerwerte reduziert, die HbA_{1c}-Senkung beträgt 0.5–1.2%

[46, 47]. Als weiteren positiven Effekt fördert Exenatide die *Gewichtsreduktion*, welche bei 4–6 kg in 3 Jahren liegt [48]. *Nausea, Erbrechen und Diarrhoe* stellen die häufigsten Nebenwirkungen dar. Weiter wurden einzelne Fälle von *Pankreatitiden* beschrieben [46–49]. Exenatide kann eingesetzt werden, wenn die Diabeteskontrolle mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen ungenügend ist und der BMI > 28 kg/m² beträgt. Vorgängig ist eine Kostengutsprache der Krankenkasse einzuholen. Die Therapie wird mit Exenatide $5 \mu\text{g sc } 2 \times$ täglich begonnen, bei guter Verträglichkeit kann die Dosis nach 4 Wochen auf $2 \times 10 \mu\text{g/Tag sc}$ gesteigert werden. *Kontraindikationen* sind die *schwere Niereninsuffizienz* mit einer Kreatininclearance < 30 ml/Min., *schwere gastrointestinale Störungen* wie diabetische Gastroparese, *Schwangerschaft und Stillzeit*. Obwohl Exenatide gegenüber oralen Antidiabetika Vorteile aufweist (Hypoglykämierisiko, Gewichtsverlauf), so ist doch generell zu beachten, dass noch keine Langzeitdaten vorliegen und die Substanz deshalb zurückhaltend, nur unter engmaschigen Kontrollen und in ausgewählten Fällen eingesetzt werden sollte.

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus

Unabhängig jeglicher Therapiewahl sind Lifestyleänderungen unabdingbare Voraussetzungen für eine Erfolg versprechende Diabeteskontrolle. Lifestyleänderungen beinhalten einerseits eine ausgewogene, gesunde Ernährung und andererseits aber auch regelmäßige körperliche Aktivitäten moderater Intensität. Damit Patienten mit Diabetes mellitus mit ihrer Erkrankung umgehen und ihre Verantwortung für sich übernehmen können, müssen sie über das notwendige Wissen verfügen. Die Ernährungs- und Diabetesberatungen vermitteln fundiertes Wissen über die Erkrankung, Verhaltensmaßnahmen

in kritischen Situationen wie Hypoglykämien und ernährungsphysiologische Zusammenhänge. Dieses Angebot sollte zum Wohl des Patienten genutzt werden, wobei zu Beginn häufig einige Überzeugungsarbeit bei den Patienten geleistet werden muss. Nach dem Besuch der Beratungen sind die Rückmeldungen jedoch meistens positiv. Die Blutzuckerselbstmessung ist auch beim T2DM ohne Insulinbehandlung zur Therapiekontrolle sinnvoll. Das HbA_{1c} gibt zwar einen Anhaltspunkt über die durchschnittliche Diabeseinstellung, doch Tagesprofile können helfen, spezifische Probleme bei der Blutzuckereinstellung aufzudecken und Therapieentscheide erleichtern. Es ist jedoch anzumerken, dass bei Diabetikern, welche nicht mit Insulin behandelt werden, von den Krankenkassen nur 400 Blutzuckerteststreifen/Jahr übernommen werden. Mit Blutzuckermessungen im Tagesprofil $1–2 \times$ /Woche kann diese Limite eingehalten werden. Immer sollte eine medikamentöse Therapie des T2DM von Lifestyle-Maßnahmen begleitet sein. Menschen zum Bewegen zu bringen, ist allerdings ein schwieriges Unterfangen. Das Diafit-Programm, welches an mittlerweile an verschiedenen Orten in der Schweiz angeboten wird und körperliche Aktivitäten in Gruppen, Ernährungs- und Krankheitslehre beinhaltet, kann dabei Unterstützung bieten. Weitere Informationen finden sich auf www.diafit.ch. Ist eine medikamentöse Therapie notwendig, so empfiehlt sich als erste Wahl die Gabe von Metformin. In einem weiteren Schritt ist die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gut belegt und sinnvoll. Kombinationen von Metformin mit allen anderen Substanzklassen sind prinzipiell möglich und wie beschrieben in speziellen Situationen und unter entsprechenden Kontrollen durchaus eine Alternative zu den Sulfonylharnstoffen. Trotz der neuen Medikamente bleibt der T2DM eine chronische, langsam fortschreitende Erkrankung, welche

nicht geheilt werden kann und große Kosten verursacht. Präventive Maßnahmen sind gefordert, damit das Auftreten eines T2DM verhindert werden kann. Dazu gehören Gewichtskontrolle, vernünftige Ernährung und Bewegung in jedem Lebensabschnitt [50, 51].

Oral hypoglycaemic agents in 2009

Various new oral hypoglycaemic agents have been developed recently and have changed the therapy of type 2 diabetes mellitus. Six different classes of agents are available: Biguanides, sulfonylureas, glinides, glitazones, α -glucosidase inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. The increasing number of these drugs does not facilitate the choice of the best medication for an individual patient. In the article we describe the specific mechanisms of action, side effects, advantages and disadvantages of the different agents. Every drug therapy should be supported by lifestyle changes. Despite all the new drugs type 2 diabetes is still a chronic and slowly progressive disease without chance of cure. Therefore, it is important to prevent type 2 diabetes by normalizing body weight and increasing physical exercise.

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. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989; 12: 553–64.
6. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *NEJM* 1996; 334: 574–9.
7. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755–72.
8. 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.
9. 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.
10. Wu MS, Johnston P, Sheu WHH, et al. Effect of Metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 1–8.
11. Consensus statement der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und der Diabetologie (SGED). Massnahmen zur Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. *Schweiz Med Forum* 2009; 9(3): 50–55
12. DeFronzo RA, Barzilay N, Simonson DC. Mechanism of Metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *JCEM* 1991; 73: 1294–301.
13. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *NEJM* 2002; 346: 393–403.
14. Stang M, Wysowski DK, Butler Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes care* 1999; 22: 925.
15. Sirtori CR, Pasik C. Re-evaluation of a biguanide, Metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994; 30: 187.
16. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951–3.
17. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737–54.
18. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003; 46: 875–91.
19. Korytkowski MT. Sulphonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 606–20.
20. Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of gliburid (glibenclamid) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994; 17: 1026.
21. Bressler P, DeFronzo RA. Drugs and diabetes. *Diabetes Reviews* 1994; 2: 52.
22. Harper R, Ennis CK, Heaney AP, 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.
23. 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.
24. Rosenstock J, Hassmann DR, et al. Repaglinide versus Nateglinide monotherapy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265–70.
25. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *NEJM* 2004; 351: 1106–18.

26. Wang CH, Weisel RD, Liu PP, et al. Glitazones and heart failure: critical appraisal for the clinician. *Circulation* 2003; 107: 1350.
27. Nesto RW, Bell D, Bonow RO 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.
28. Ogawa S, Takeuchi K and Ito S. Plasma BNP Levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *JCEM* 2003; 88: 3993–6.
29. 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.
30. Dormandy JA, Charbonnel B et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Event) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89
31. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007; 356: 2457–71
32. Home PD, Pocock SJ et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD). *Lancet online* 5 june 2009; DOI: 10.1016/S0140–6736 (09) 60953–3
33. Kahn SE, Zinman B et al. Rosiglitazone-Associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2008; 31: 845–51
34. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 129–37
35. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, 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.
36. 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.
37. Hollander P, Pi-Sunyer X, Coniff RF. Acarbose in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 248.
38. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trail Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
39. Nauck MA, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46–52
40. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2009; 5: 262–9
41. Ducker DJ, Nauck MA. The incretin system: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 268: 1696–705
42. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006; 29: 2632–7
43. Raz I, Henefeld M, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2546–71
44. Pi-Syner F et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 132–38
45. Schweizer A et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over one year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 955–61
46. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2004; 27: 2628–35
47. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in metformin-treated patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2005; 28: 1092–1100
48. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(3): 737–51
49. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide induced pancreatitis, a case report. *Diabetes care* 2006; 29: 471
50. Tuomiletho 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. *NEJM* 2001; 344: 1343–50.
51. 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 und Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–44.

Korrespondenzadresse

Frau Dr. med. Silvia Schwab
FMH für Innere Medizin und
Endokrinologie/Diabetologie
Medizinische Klinik,
Spital Region Oberaargau
St. Urbanstraße 67
CH - 4901 Langenthal
s.schwab@sro.ch