

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fachbereich Ökotrophologie

## **Prandiale Insulinsekretagoga – ein Fortschritt?**

- Diplomarbeit -

vorgelegt am 21.08.2006

von:

Antje Vulsieck

O'Swaldstraße 2

22111 Hamburg

antje.vulsieck@web.de

**Betreuung:**

Prof. Dr.

Christine Behr-Völtzer

**Korreferat:**

Prof. Dr. Michael Hamm

## **Danksagung**

Ich danke Frau Prof. Dr. Behr-Völtzer für die Betreuung meiner Diplomarbeit, sowie meinem Korreferenten Herrn Prof. Dr. Hamm.

Mein besonderer Dank gilt Matthias für seine Geduld, Michael für seine Hilfe bei Computerfragen, Marlies für ihre Suche nach Rechtschreibfehlern und natürlich meiner Familie, auf deren Unterstützung ich immer zählen kann.

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abkürzungsverzeichnis	5
<b>1</b>	<b>Einleitung</b> <span style="float: right;"><b>6</b></span>
<b>2</b>	<b>Grundlagen des Typ-2-Diabetes</b> <span style="float: right;"><b>7</b></span>
2.1	Epidemiologie <span style="float: right;">7</span>
2.2	Ätiologie und Pathogenese <span style="float: right;">8</span>
2.2.1	Insulinresistenz <span style="float: right;">9</span>
2.2.2	Insulinsekretionsstörung <span style="float: right;">9</span>
2.3	Diagnostik <span style="float: right;">11</span>
2.4	Therapie des Typ-2-Diabetes <span style="float: right;">13</span>
2.4.1	Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie <span style="float: right;">17</span>
<b>3</b>	<b>Insulinsekretagoga</b> <span style="float: right;"><b>19</b></span>
3.1	Langwirkende Insulinsekretagoga – Sulfonylharnstoffe <span style="float: right;">20</span>
3.2	Kurzwirkende Insulinsekretagoga – Glinide <span style="float: right;">21</span>
<b>4</b>	<b>Evidenz-basierte Medizin (EbM)</b> <span style="float: right;"><b>24</b></span>
4.1	Definition der EbM <span style="float: right;">24</span>
4.2	Methodik <span style="float: right;">24</span>
4.3	Studienauswahl nach EbM <span style="float: right;">28</span>
<b>5</b>	<b>Beschreibung und Auswertung der Studien</b> <span style="float: right;"><b>30</b></span>
5.1	Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus <span style="float: right;">30</span>
5.1.1	Methodik und Bewertung nach EbM <span style="float: right;">30</span>
5.1.2	Ergebnisse <span style="float: right;">31</span>
5.1.3	Diskussion <span style="float: right;">33</span>
5.2	Oral Agents for Type 2 Diabetes <span style="float: right;">34</span>
5.2.1	Methodik und Bewertung nach EbM <span style="float: right;">35</span>
5.2.2	Ergebnisse <span style="float: right;">35</span>
5.2.3	Diskussion <span style="float: right;">37</span>

5.3	Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy	38
5.3.1	Methodik und Bewertung nach EbM	38
5.3.2	Ergebnisse	39
5.3.3	Diskussion	42
5.4	Hypoglycemic Potential of Nateglinide Versus Glyburide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	44
5.4.1	Methodik und Bewertung nach EbM	44
5.4.2	Ergebnisse	45
5.4.3	Diskussion	47
5.5	Clinical Experience with Repaglinide in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	48
5.5.1	Methodik und Bewertung nach EbM	49
5.5.2	Ergebnisse	50
5.5.3	Diskussion	50
5.6	Postmarketing Surveillance Study of Nateglinide in Japan	51
5.6.1	Methodik und Bewertung nach EbM	51
5.6.2	Ergebnisse	54
5.6.3	Diskussion	57
5.7	Postmarketing Study of Nateglinide in Japan: Treatment of Medication-Naive Patients With Type 2 Diabetes	59
5.7.1	Methodik und Bewertung nach EbM	59
5.7.2	Ergebnisse	62
5.7.3	Diskussion	65
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung (Abstract) und Ausblick</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>

Anhang

## Abkürzungsverzeichnis

AGI	Alpha-Glucosidase inhibitors
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BMI	Body Mass Index
CT	konventionelle Insulintherapie
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DM	Diabetes mellitus
EbM	Evidenz-basierte Medizin
FFA	free fatty acids
FPG	fasting plasma glucose
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobin A <sub>1c</sub>
HDL	high density lipoproteins
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
IRI	immunoreactive insulin
Kir6.2	ATP-abhängiger Kalium-Kanal
LDL	low density lipoproteins
mo	month
NGT	normal glucose tolerance
NS	not significant
NSIS	non-sulfonylurea insulin secretagogues
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
pc	postchallenge
PG	Plasmaglukose
pp	postprandial
PPAR- $\gamma$	peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$
SD	standard deviations
SH	Sulfonylharnstoffe
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SU	sulfonylureas
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
TZD	Thiazolidindione
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organisation
y	years

## 1. Einleitung

Es ist Ziel dieser Diplomarbeit zu klären, ob prandiale Insulinsekretagoga, sprich Glinide, einen wesentlichen Fortschritt in der Diabetestherapie bedeuten. Hierzu werden aktuelle Studien ausgewertet. Im Mittelpunkt steht der Vergleich zwischen Gliniden und Sulfonylharnstoffen, da beide die Freisetzung von Insulin erhöhen und somit die Insulinsekretionsstörung als Behandlungsansatz des Typ-2-Diabetes aufgreifen. Die Diplomarbeit befasst sich nur mit der Glinid- versus der Sulfonylharnstoff-Monotherapie. Die Kombinationstherapie mit Metformin wird nicht untersucht.

Sulfonylharnstoffe sind langwirkende Insulinsekretagoga. Dies unterscheidet sie von den Gliniden, deren Wirkung schnell eintritt und von kurzer Dauer ist. Insulinsekretagoga führen oftmals zu einer Gewichtszunahme. Dieser Nebeneffekt ist vor allem für adipöse Typ-2-Diabetiker von Nachteil. Bei ihnen geht eine Reduktion des Körpergewichts in der Regel mit einer Verbesserung der Stoffwechsellage einher. Vor diesem Hintergrund soll geklärt werden, ob die Gewichtszunahme unter den Gliniden signifikant geringer ausfällt als unter den Sulfonylharnstoffen. Wirksamkeit und Sicherheit (v. a. das Hypoglykämierisiko) der jeweiligen Substanz werden hierbei selbstverständlich nicht außer Acht gelassen.

Zu Beginn der Diplomarbeit wird die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus Typ 2 vorgestellt. Anschließend wird genauer auf die Insulinsekretagoga eingegangen. Das Konzept der Evidenz-basierten Medizin ist Thema des nächsten Kapitels, da es als Grundlage für die Erstellung der Diplomarbeit diente. Hierauf folgt die Darstellung der aktuellen Studienlage. Eine Zusammenfassung (Abstract) und ein kurzer Ausblick bilden den Abschluss dieser Arbeit.

## 2. Grundlagen des Typ-2-Diabetes

Das folgende Kapitel geht auf die Epidemiologie sowie auf die Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes ein. Die Diagnostik und die Therapie der Stoffwechselerkrankung werden ebenfalls beschrieben.

### 2.1 Epidemiologie

Der Diabetes mellitus gehört zu den führenden Volkskrankheiten. In den westlichen Industrieländern wird die Häufigkeit des Diabetes auf 6-8 % geschätzt, wobei 90% der Betroffenen unter Typ-2-Diabetes leiden (Waldhäusl et al., 2004, S. 4). Nach Schätzungen der WHO wird die weltweite Diabeteshäufigkeit bis zum Jahr 2025 von derzeit (2003) etwa 180 Millionen auf 270 Millionen ansteigen (Zimmet, P. Z. in: Waldhäusl et al., 2004, S. 4).

Der Prävalenz-Anstieg des Typ-2-Diabetes hängt mit der Zunahme der Prävalenz der Adipositas sowie mit der höheren Lebenserwartung der Diabetiker zusammen ([http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Update\\_Epidemiologie\\_05\\_2004\\_neues\\_Layout.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Update_Epidemiologie_05_2004_neues_Layout.pdf) vom 1.08.2006). Das aktuelle Körpergewicht und das Ausmaß der abdominalen Fettablagerung spielen bei der Manifestation des Typ-2-Diabetes eine entscheidende Rolle. So steigt das Risiko für Diabetes bei einem BMI  $> 35 \text{ kg/m}^2$  auf das 60fache an (Colditz, G. A. et al. in: Waldhäusl et al., 2004, S. 5).

Im mittleren Erwachsenenalter (40-55 Jahre) überwiegt beim Typ-2-Diabetes nach Untersuchungen in Mittel- und Nordeuropa deutlich das männliche Geschlecht. Das Geschlechterverhältnis kehrt sich im höheren Lebensalter um. Dies liegt in der höheren Lebenserwartung der Frauen begründet. Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes erreicht in der Altersgruppe der 60- bis 70-Jährigen mit rund 30 % das Maximum (American Diabetes Association; Hauner, H. et al. in: Waldhäusl et al., 2004, S. 68). Das Manifestationsalter liegt in der Regel vor dem 65. Lebensjahr (Jönsson, B. in: Waldhäusl et al., 2004, S. 68). Die Zahl der Patienten, die in jüngeren Jahren erkranken, ist in den vergangenen Jahren sowohl in Europa als auch in den USA deutlich angestiegen (Waldhäusl et al., 2004, S. 68).

Hinsichtlich der Häufigkeit des unentdeckten Diabetes gab es in der Vergangenheit kontroverse Diskussionen. Neuere Untersuchungen weisen auf eine hohe Prävalenz des unentdeckten Diabetes in Deutschland sowie in anderen westeuropäischen Ländern hin. Dies ist sicherlich auf die häufig symptomarm verlaufende Krankheitsentstehung zurückzuführen ([http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Update\\_Epidemiologie\\_05\\_2004\\_neues\\_Layout.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Update_Epidemiologie_05_2004_neues_Layout.pdf) vom 1.08.2006).

Der Diabetes ist mit einer verminderten Lebensqualität und mit einem Verlust an Lebensjahren assoziiert. In Abhängigkeit von der Güte der Diabeteseinstellung gehen bis zu 1/3 der jeweils noch verfügbaren Jahre verloren (Waldhäusl et al., 2004, S. 6).

## **2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Beim Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine Erkrankung, die selten zu schweren Stoffwechsellagen führt, aber häufig mit schwerer Mikro- und Makroangiopathie sowie Neuropathie einhergeht ([http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation.pdf) vom 1.08.2006).

Der Typ-2-Diabetes ist nach heutigem Verständnis eine multifaktorielle Krankheit, die in der Regel sowohl mit einer Beta-Zellfunktionsstörung als auch mit einer peripheren Insulinresistenz verbunden ist. Das Verhältnis von Insulinsekretionsstörung und Insulinresistenz variiert von Patient zu Patient. Beide beeinflussen sich gegenseitig. So kann eine primäre Insulinresistenz eine Sekretionsstörung und umgekehrt eine primäre Sekretionsstörung eine Insulinresistenz hervorrufen – ein Teufelskreis (Mehnert et al., 2003, S. 70).

Die Defekte auf Molekülebene sind bis heute nicht ganz geklärt. Die Insulinsekretion ist stark genetisch determiniert, während bei der Insulinresistenz Umweltfaktoren wie Überernährung und Bewegungsmangel eine entscheidende Rolle spielen (Hanefeld et al., 2003, S. 38). So tritt der Typ-2-Diabetes in den meisten Fällen im Rahmen des „metabolischen Syndroms“ auf. Der Begriff bezeichnet das gemeinsame Vorkommen von mindestens drei der folgenden Komponenten: Adipositas, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus Typ 2 sowie arterielle Hypertonie. Zusätzlich können Auffälligkeiten wie Hyperurikämie, Störungen der Fibrinolyse sowie Hyperandrogenämie (bei Frauen) vorliegen (Schatz et al., 2004, S. 125).

### **2.2.1 Insulinresistenz**

Bei Vorliegen einer Insulinresistenz ist die Wirksamkeit von endogenem oder exogenem Insulin an den Zielzellen (v. a. am Skelettmuskel, im Fettgewebe und in der Leber) verringert. Es wird mehr Insulin benötigt als beim Gesunden, um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Letztendlich sind auch hohe Insulinmengen zu wenig (Hanefeld et al., 2003, S. 34/35).

Die Pathophysiologie der Insulinresistenz zeigt sich wie folgt (Hanefeld et al., 2003, S. 35):

- Muskulatur: verminderte Glukoseoxidation,
- Fettgewebe: verminderte Fettspeicherung, gesteigerte Lipolyse, vermehrte Freisetzung freier Fettsäuren,
- Leber: verminderte Glukoseaufnahme, gesteigerte endogene Glukoseproduktion.

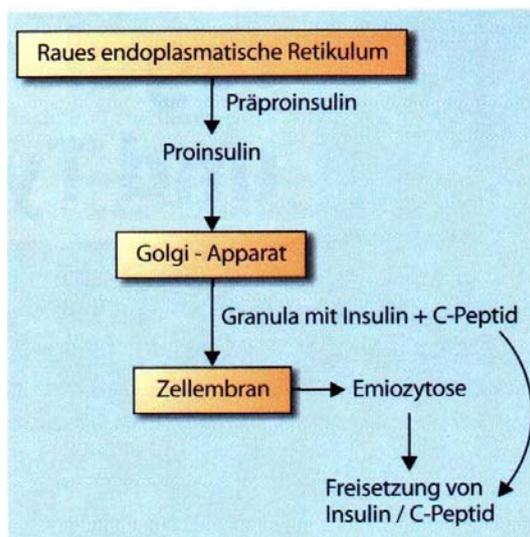
Die Übertragung des Insulinsignals findet in der Zielzelle durch ein Netzwerk von Proteinkinphosphorylierungen statt. Auslöser ist die Rezeptorbindung an der Zelloberfläche. Die einzelnen Glieder der Kette, die Tyrokinasen, sind sowohl netzartig untereinander als auch mit anderen zellulären Signaltransduktionsnetzen verbunden.

Insulinresistenz ist ein typisches Merkmal des bereits erwähnten metabolischen Syndroms. Beim metabolischen Syndrom beeinflussen sich die beteiligten Faktoren gegenseitig. Eine Zunahme des viszeralen Fettes verstärkt die Insulinresistenz, in der Konsequenz mündet eine verminderte Insulinwirkung in verstärkter Lipolyse und damit in vermehrter Bildung freier Fettsäuren – diese hemmen die Glukoseaufnahme in den Muskel und forcieren so die Insulinresistenz und Dyslipidämie weiter. Neben der Zunahme von freien Fettsäuren scheint die Hypersekretion von TNF $\alpha$  ein entscheidender Mediator der Insulinresistenz bei Adipositas zu sein (Hanefeld et al., 2003, S. 35).

### **2.2.2 Insulinsekretionsstörung**

Ort der Insulinproduktion und -sekretion ist die Bauchspeicheldrüse (vgl. Abb. 1). Im rauen endoplasmatischen Retikulum der Beta-Zellen der Langerhans-Inseln findet die Synthese von Präproinsulin aus 107 Aminosäuren statt. Anschließend entsteht Proinsulin – eine Kette aus 84 Aminosäuren. Proinsulin wird zum Golgi-Apparat geschleust. Hier schnüren sich frische

Granula ab, die das Proinsulin speichern. Nach Abspaltung von C-Peptid entsteht Insulin. Insulin besteht aus einer A-Kette mit 21 Aminosäuren und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren. Es wird als Hexamer, stabilisiert durch Zinkionen, gespeichert. Die reifen Granula gelangen zur Zellmembran und verschmelzen mit dieser. Bei entsprechendem Sekretionsreiz kommt es zur Entleerung der Granula in den Extrazellularraum (Emiozytose). Insulin, C-Peptid und geringe Mengen Proinsulin werden frei. Die Sekretion ist abhängig von der intrazellulären Kalziumkonzentration, die durch Glukose erhöht wird. Mit steigendem Glukosespiegel ändert sich die ATP-Konzentration. Dies führt zum Schließen der Kaliumkanäle und zur Depolarisierung der Zellmembran. Es kommt zur Öffnung der Kalziumkanäle, Kalzium strömt ein und Insulin wird freigesetzt (Hanefeld et al., 2003, S. 28).



**Abb. 1: Schematische Darstellung der Insulinsynthese (Hanefeld et al., 2003, S. 28)**

Beim Gesunden findet die Insulinfreisetzung in zwei Phasen statt. Beim Typ-2-Diabetes fehlt die erste schnelle Phase (vgl. Abb. 2), die eine zentrale Rolle im Stoffwechselgeschehen darstellt. Die erste Phase ist die sofortige Antwort auf den Glukosereiz. Sie hemmt die endogene Glukoseproduktion. Überdies erfolgt eine Sensibilisierung der peripheren Gewebe für die Glukoseaufnahme (Hanefeld et al., 2003, S. 30).

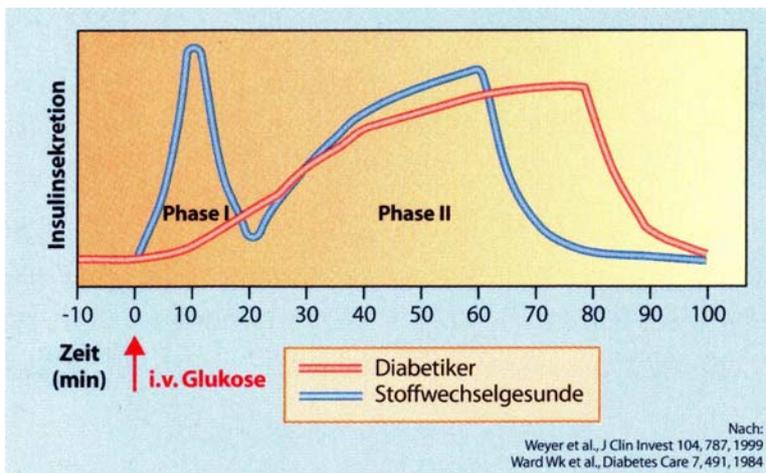


Abb. 2: Insulinausschüttung nach Glukoseaufnahme beim Gesunden und beim Typ-2-Diabetiker (Hanefeld et al., 2003, S. 108)

## 2.3 Diagnostik

Als Parameter für die Diabetesdiagnostik, die Therapiekontrolle und die Diabetesforschung hat sich die sogenannte Glukotrias etabliert (Hanefeld et al., 2003, S. 52):

- Nüchternplasmaglukose,
- postprandiale (pp) und postchallenge (pc) Plasmaglukose (PG) sowie
- glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>).

Die *Nüchternplasmaglukose* wird in den frühen Morgenstunden gemessen. Sie wird im Wesentlichen durch die nächtliche Glukoneogenese in der Leber und damit durch die Insulinresistenz beeinflusst (Hanefeld et al., 2003, S. 55).

Die *postprandiale/postchallenge Plasmaglukose* hängt in erster Linie von der noch vorhandenen Kapazität der Beta-Zellen, sprich von der Insulinsekretion ab (Hanefeld et al., 2003, S. 56). Der postprandiale Wert wird nach einer gemischten Mahlzeit ermittelt, wobei es keine offiziellen Richtlinien für die Zusammensetzung der Mahlzeit und die Testdauer gibt (Hanefeld et al., 2003, S. 55). Unter dem Begriff postchallenge Plasmaglukose wird der Blutzuckerwert nach intravenöser oder oraler Glukosebelastung verstanden. Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) gilt derzeit als Goldstandard für die Diabetesdiagnostik. Der „pc“ gibt den Blutzucker zwei Stunden nach Belastung mit 75 g Glukose an. Unter Peak oder Spike wird der maximale Wert im Verlauf des Glukosebelastungstests verstanden. Die Fläche unter der Plasmaglukosekurve wird als area under the curve (AUC) bezeichnet (vgl. Abb. 3). Der Plas-

maglukose-Anstieg (Peak-PG – Nüchtern-PG) bildet ein sogenanntes Inkrement. Die Darstellung der AUC-PG ohne Fläche, die dem Level der Nüchtern glukose entspricht, bildet die sogenannte Inkrement-AUC. In der Forschung wird dieser Parameter vielfach angewendet, um postprandiale/postchallenge-Hyperglykämievergleiche durchzuführen (Hanefeld et al., 2003, S. 52/53).

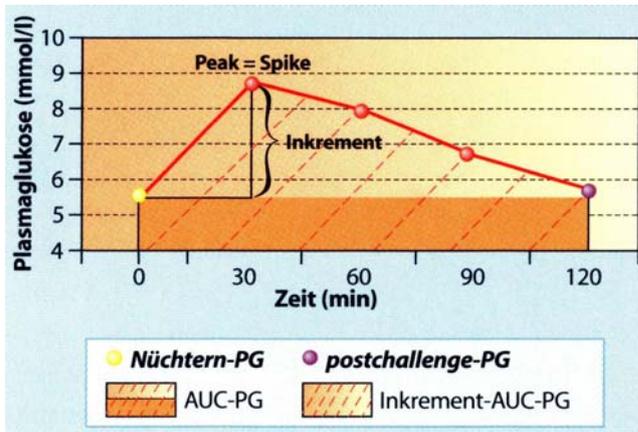


Abb. 3: Postchallenge-Plasmaglukoseverlauf (Hanefeld et al., 2003, S. 52)

Der  $HbA_{1C}$ -Wert spiegelt die mittleren Glukosewerte über einen längeren Zeitraum (ca. sechs bis acht Wochen) wieder. Seine Einführung hat es möglich gemacht, die Ziele der Diabetes-einstellung langfristig zu formulieren, Studienergebnisse und unterschiedliche Therapiearten zu vergleichen und die Krankheitsentwicklung zu prognostizieren. Der  $HbA_{1C}$ -Wert wird durch die Nüchtern- und die postprandialen Blutzuckerkonzentrationen beeinflusst, wobei die postprandialen Blutzuckerwerte scheinbar einen größeren Einfluss auf die Höhe des Wertes haben (Hanefeld et al., 2003, S. 56).

Die Aussagekraft des  $HbA_{1C}$ -Wertes wird durch folgende Faktoren eingeschränkt: kurz andauernde Blutzuckerspitzen, Schwankungen im Tagesverlauf sowie ein zu niedriger Spiegel bei häufigen Hypoglykämien, bei Eisenmangelanämie und bei Hämoglobinopathien (Hanefeld et al., 2003, S. 56). So sollten stets alle drei Größen der Glukotrias ermittelt werden, um die diabetische Stoffwechsellage und die Compliance der Patienten besser einschätzen zu können. Zumal der  $HbA_{1C}$ -Wert allein nicht aussagekräftig genug ist, wenn eine isolierte Erhöhung des Nüchternblutzuckers bei postprandialer Normoglykämie oder umgekehrt eine isolierte postprandiale Hyperglykämie vorliegt (Hanefeld et al., 2003, S. 56).

Die für Deutschland gültigen diagnostischen Kriterien für Typ-2-Diabetes und dessen Vorstadien finden sich unter anderem in den evidenzbasierten DDG-Leitlinien (vgl. Tab. 1). Die Messung des HbA<sub>1C</sub>-Wertes wird bei den Diagnosekriterien derzeit nicht berücksichtigt. Für die Zukunft ist dies durch die zu erwartende Verbesserung und Vereinfachung der Analytik durchaus denkbar ([http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation.pdf) vom 1.08.2006).

**Tab. 1: Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus (mod. n. Kerner et al., 2004, S. 6)**

		Plasmaglukose venös (mg/dl)			Plasmaglukose venös (mmol/l)		
		Nüchtern		2h-OGTT*	Nüchtern		2h-OGTT*
<b>NGT</b>	Normale Glukosetoleranz	<100		<140	<5,6		<7,8
<b>IFG</b>	Abnorme Nüchternglukose	100-125		-	5,6-6,9		-
<b>IGT</b>	Gestörte Glukosetoleranz	<126	und	140-199	<7,0	und	7,8-11,0
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	≥126	und/oder	≥200	≥7,0	und/oder	≥11,1

\* **2h-OGTT:** Patient trinkt 75 g Glukose in 250 bis 300 ml Wasser innerhalb von 5 Minuten; Blutentnahme für die Glukosebestimmung zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten

## 2.4 Therapie des Typ-2-Diabetes

Bei der Therapie des Typ-2-Diabetes sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Erhalt bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität,
- Symptombfreiheit,
- Vermeidung von Akutkomplikationen (Infektionen, Koma, Hypoglykämie u. a.),
- Vermeidung von Folgekrankheiten sowie
- Risikofaktor-Intervention.

Die Therapieziele müssen für jeden Patienten individuell festgelegt werden, z. B. in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Lebenserwartung und Lebensalter. Hierbei ist die Einbeziehung des Patienten wichtig (Häring et al., 2002, S. 9).

Die allgemeinen therapeutischen Zielgrößen für erwachsene Diabetiker sind in Tabelle 2 dargestellt.

**Tab. 2: Ziele der Behandlung\* bei Diabetes mellitus (mod. n. Waldhäusl et al., 2004, S. 187)**

	Gut	Akzeptabel	Schlecht
<b>Stoffwechsel:</b>			
<b>Blutglukose (kapillär), mg/dl (mmol/l)</b>			
Nüchtern/präprandial	91-120 (5,0-6,7)	≤140 (≤7,8)	>140 (>7,8)
1-2 h postprandial	130-160 (7,2-8,9)	≤180 (≤10,0)	>180 (>10,0)
vor dem Schlafengehen	110-140 (6,1-7,8)		
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	≤6,5	6,5-7,5	>7,5
<b>Urinzucker, %</b>	0	≤0,5	>0,5
<b>Lipide, mg/dl (mmol/l)</b>			
Cholesterin (gesamt)	<200 (<5,0)	<250 (<6,5)	>250 (>6,5)
LDL-Cholesterin	<100 (<2,5)	100-130 (2,5-3,3)	>130 (>3,3)
HDL-Cholesterin	>45 (>1,2)	≥35 (≤0,9)	<35 (<0,9)
Nüchtertriglyzeride	<150 (<1,7)	≤200 (≤2,2)	>200 (>2,2)
<b>Weitere Ziele:</b>			
<b>Body Mass Index (BMI), kg/m<sup>2</sup></b>			
Männer	<25	≤27	>27
Frauen	<24	≤26	>26
<b>Blutdruck, mmHg</b>	≤130/85	≤160/95	>160/95
<b>Rauchen</b>	Nichtraucher		Raucher
<b>Körperliche Aktivität</b>	Regelmäßig nach Belastbarkeit	Unregelmäßig	Gering

\* Stets individuelle Ziele abwägen und festlegen.

In den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird zwischen nicht-pharmakologischer und pharmakologischer Therapie unterschieden.

### **Nicht-pharmakologische antihyperglykämische Therapie**

Folgende nicht-pharmakologische Maßnahmen bilden die Basis der Therapie des Typ-2-Diabetes (Häring et al., 2002, S. 10):

- Individuell abgestimmte Ernährungstherapie:
  - o bei Übergewicht: Reduktionsdiät,
  - o Limitierung der Fettzufuhr, besonders der gesättigten Fettsäuren,
  - o ballaststoffreiche Kost,
- Erhöhung der körperlichen Aktivität unter Berücksichtigung der individuellen Möglichkeiten,
- Lebensstiländerung: Einschränkung des Alkoholgenusses, Nikotinverzicht u. a..

Die Umsetzung der Maßnahmen setzt eine strukturierte Schulung des Patienten voraus. Führt die Durchsetzung der Maßnahmen über drei Monate nicht zum Erreichen der metabolischen Therapieziele, ist eine pharmakologische antihyperglykämische Therapie angezeigt.

### Pharmakologische antihyperglykämische Therapie

Zur Zeit wird bei der Therapie des Typ-2-Diabetes in der Regel nach einem Stufenplan vorgegangen (vgl. Abb. 4). Grundlage der Therapieempfehlungen sind unter anderem die Praxis-Leitlinien der DDG (Häring et al., 2002, S. 9-13), aber auch Studien zu Surrogatparametern (HbA<sub>1c</sub>, Blutglukose etc.) und die klinische Erfahrung finden Berücksichtigung. Vergleichsstudien mit harten Endpunkten („outcome“-Studien), die nicht nur Surrogatparameter berücksichtigen, liegen bislang nur für Glibenclamid, Chlorpropramid und Metformin vor (Waldhäusl et al., 2004, S. 76/77).

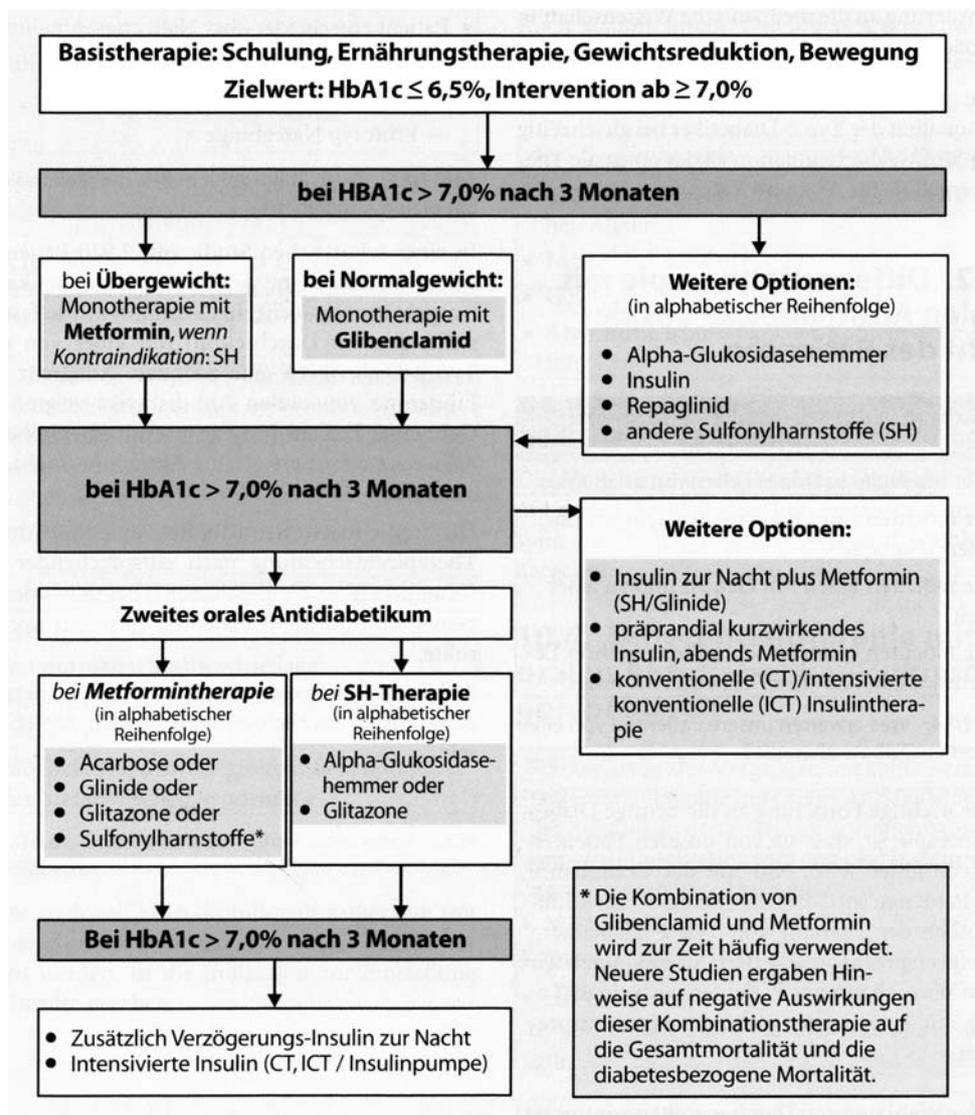


Abb. 4: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (Hanefeld et al., 2003, S. 113)

Die gängigen oralen Antidiabetika sind sechs verschiedenen Wirkstoffgruppen zuzuordnen:

1. Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose)

Alpha-Glukosidasehemmer verzögern die Aufspaltung komplexer Kohlenhydrate. Der Blutzuckerspiegel steigt somit verlangsamt an. Bei Monotherapie besteht kein Hypoglykämierisiko und keine Gefahr des Gewichtsanstiegs. Die unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Flatulenz und Meteorismus sind harmlos, können sich aber negativ auf die Compliance des Patienten auswirken (Waldhäusl et al., 2004, S. 77/78).

2. Biguanide

Im deutschsprachigen Raum ist von dieser Stoffgruppe nur noch Metformin im Einsatz. Es steigert die periphere Glukoseverwertung und senkt die hepatische Glukoseproduktion. Die Insulinsekretion bleibt unverändert. Diese pathophysiologisch günstigen Wirkungen werden durch einen geringen anorektischen Effekt begleitet. Nebenwirkungen sind reversible gastrointestinale Beschwerden bei etwa 5 % der Patienten. Zudem besteht die Gefahr der Laktatazidose bei Patienten mit Hypoxie bzw. hepatischer oder renaler Insuffizienz, was zu zahlreichen Anwendungseinschränkungen führt. Die Metformin-Therapie geht weder mit einem Hypoglykämierisiko noch mit einem Gewichtsanstieg einher (Waldhäusl et al., 2004, S. 78).

3. Insulinsensitizer

Thiazolidindione (Rosiglitazon und Pioglitazon) erhöhen die Insulinempfindlichkeit von Leber-, Fett- und Muskelzellen. Sie wirken durch Bindung an den nukleären Rezeptor PPAR- $\gamma$  als Transkriptionsfaktor für Proteine, die an der Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels beteiligt sind. Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsretention, Ödembildung, Gewichtszunahme, Hämokritabfall sowie ein Anstieg des LDL-Cholesterins. Leberschäden traten beim Vorgängerprodukt Troglitazon auf (Waldhäusl et al., 2004, S. 78).

4. Insulinsekretagoga

In diese Gruppe gehören sowohl die Sulfonylharnstoffe als auch die Glinide. Beide Stoffgruppen regen die Insulinsekretion an. Durch die Erhöhung der Plasmainsulinsekretion wird die periphere Insulinresistenz teilweise überwunden und somit der Blutzuckerspiegel gesenkt. Ein direkter Einfluss auf die Insulinresistenz liegt nicht vor. Als Nebenwirkung können Hypoglykämien sowie eine Gewichtszunahme auftreten (Waldhäusl et al., 2004, S. 78). Sulfonylharnstoffe und Glinide werden im Folgenden genauer betrachtet und miteinander verglichen.

Einen Überblick über die Wirkweise der einzelnen oralen Antidiabetika gibt Abbildung 5.

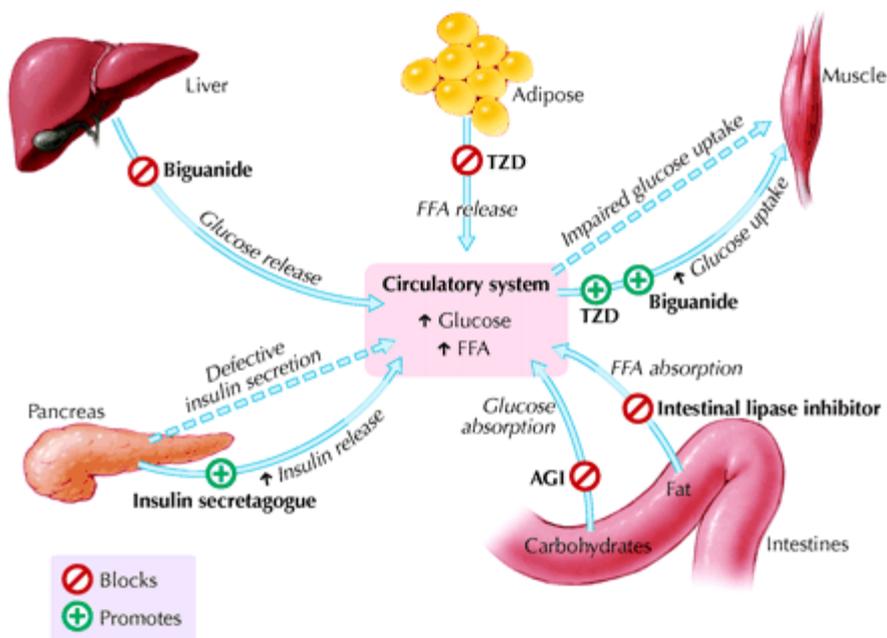


Abb. 5: Zielorgane und Wirkweise der oralen Antidiabetika (Cheng et al., 2005, S. 215)

### 2.4.1 Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie

Die Diabetestherapie geht oft mit einer Gewichtszunahme einher. Da der Großteil der Typ-2-Diabetiker übergewichtig ist, bedeutet dies eine Verschlechterung des Gesundheitsproblems Adipositas (Hamann, 2006, S. 10).

Grundsätzlich fördert jede Korrektur einer katabolen Stoffwechsellaage, wie es beim entgleiten Diabetes der Fall ist, eine Gewichtszunahme. Wenn die Blutzuckerkonzentration die Nierenschwelle überschreitet, wird Glukose mit dem Urin ausgeschieden. Eine Stoffwechselerbesserung führt folglich zu einer verringerten Glukosurie und damit zur Gegenregulation des permanenten Energieverlusts über den Urin. Glukose kann wieder in die Zellen gelangen und dort als Energieträger genutzt werden (Hamann, 2006, S. 10; Purnell et al., 2003, S. 197; Sheehan, 2005, S. 33).

Insulin als anaboles Hormon steigert die Lipogenese sowie die Flüssigkeitsretention. Das bedeutet: Hyperinsulinämie, wie sie oftmals beim Typ-2-Diabetes vorliegt, begünstigt die Zunahme von Fettgewebe und die Wassereinlagerung (Hamann, 2006, S. 10; Purnell et al., 2003, S. 33; Sheehan, 2005, S. 33).

Unter der Therapie mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Gliniden können Hypoglykämien auftreten. Eine Hypoglykämie bedeutet immer die Notwendigkeit einer außerplanmäßigen Zufuhr von Kohlenhydraten zur Normalisierung der Stoffwechsellage. Das heißt, je häufiger Hypoglykämien auftreten, desto häufiger werden zusätzliche Kalorien aufgenommen. Hypoglykämien begünstigen somit indirekt die Gewichtszunahme. Zudem wird der Hypoglykämie eine Stimulation des Appetits zugeschrieben (Hamann, 2006, S. 10; Purnell et al., 2003, S. 197).

Glinide haben im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen eine kurzfristige insulinotrope Wirkung und führen zu einer am physiologischen Verlauf orientierten Insulinkurve. Die Wirkweise der Glinide verhindert hohe Insulinüberschüsse zu Zeiten, in denen Insulin nicht benötigt wird. Dies scheint mit einem geringeren Hypoglykämierisiko und einem geringeren Gewichtsanstieg im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen einherzugehen. Im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung kann sich überdies die unter Glinid-Therapie bestehende Option des Auslassens einer Mahlzeit bei Weglassen der präprandialen Medikation positiv auswirken (Hamann, 2006, S. 12; Purnell et al., 2003, S. 197). Inwiefern Glinide wesentliche Vorteile gegenüber den Sulfonylharnstoffen mit sich bringen, soll die Auswertung der Studien in Kapitel 5 klären.

Der Wirkmechanismus der Glitazone über den Transkriptionsfaktor PPAR- $\gamma$  fördert die Zunahme des Fettgewebes. Aus metabolischer Sicht ist der Gewichtsanstieg eher als unbedenklich einzustufen, da dieser in erster Linie auf die Zunahme von subkutanem Fettgewebe sowie auf vermehrte Flüssigkeitseinlagerung beruht (Hamann, 2006, S. 11/12; Purnell et al., 2003, S. 197).

Unter antidiabetischer Therapie mit Metformin fällt die Gewichtszunahme signifikant geringer aus als beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen oder Insulin. Dies ist spätestens seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der UKPDS bekannt. Studien an adipösen Nichtdiabetikern bzw. Prädiabetikern, wie das Diabetes Prevention Program, konnten unter der regelmäßigen Gabe von Metformin sogar eine leichte Gewichtsreduktion beobachten. Zu den maßgebenden Mechanismen gibt es keine klare Aussage. Am wahrscheinlichsten erscheint ein Effekt auf Appetit und Nahrungsaufnahme, was möglicherweise auch mit einer Senkung des Insulinspiegels zusammenhängt (Hamann, 2006, S. 11).

Die Mehrzahl der zu Acarbose publizierten Daten weist auf einen günstigen Effekt bezüglich des Körpergewichts hin. Ein 2005 publizierter Cochrane-Review bescheinigt Acarbose eine geringfügige Senkung des BMI. Im Hinblick auf die HbA<sub>1c</sub>-Senkung scheint Acarbose jedoch weniger wirksam zu sein als andere Antidiabetika (Hamann, 2006, S. 11).

Da viele Patienten andere Medikamente neben den Antidiabetika einnehmen, ist auch hier die Ursache für eine Gewichtszunahme zu suchen. So fördern Betablocker, systemisch wirksame Glucocorticoide, trizyklische Antidepressiva, atypische Neuroleptika und andere Substanzen den Gewichtsanstieg (Hamann, 2006, S. 10).

### **3. Insulinsekretagoga**

In diesem Kapitel werden die Insulinsekretagoga genauer beschrieben. Zunächst erfolgt die Darstellung der langwirkenden Insulinsekretagoga, sprich Sulfonylharnstoffe, die schon seit längerer Zeit auf dem Markt sind. Anschließend werden die kurzwirkenden Insulinsekretagoga, sprich Glinide, als neuere Alternative vorgestellt.

### 3.1 Langwirkende Insulinsekretagoga – Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe stimulieren die Insulinfreisetzung der Bauchspeicheldrüse. Sie wirken ähnlich wie Glukose, der Hauptstimulator der Insulinsekretion (neben Aminosäuren). Der Sulfonylharnstoff-Rezeptor befindet sich direkt an den Kaliumkanälen. Der Kaliumstrom in die Beta-Zelle wird blockiert, spannungsabhängige Kalzium-Kanäle werden geöffnet und die Insulinsekretion erfolgt (Hanefeld et al., 2003, S. 136).

Entsprechend ihrer Markteinführung erfolgt eine Klassifizierung der Sulfonylharnstoffe in Substanzen der ersten, zweiten und dritten Generation (vgl. Tab. 3).

**Tab. 3: Sulfonylharnstoffpräparate (mod. n. Hanefeld et al., 2003, S. 68)**

	Substanz	Präparatname
<b>Erste Generation</b>	Carbutamid	- Nadisan® - Oranil®
	Tolbutamid	- Rastonin® - Orabet® - Artosin®
<b>Zweite Generation</b>	Glisoxepid	- Pro-Diaban®
	Glibornurid	- Glutril® - Gluborid®
	Gliquidon	- Glurenorm®
	Gliclazid	- Diamicron®
	Glibenclamid	- Euglucon® - Maninil® - Dia Beta®
	Glipizid	- Micronase®
<b>Dritte Generation</b>	Glimepirid	- Amaryl®

Zum Einsatz kommen häufig Glibenclamid und Glimepirid, wobei das Hypoglykämierisiko und der Gewichtsanstieg unter Glimepirid scheinbar geringer ausfällt als unter Glibenclamid (Waldhäusl et al., 2004, S. 225). Einen Überblick über die Pharmakokinetik der beiden Substanzen gibt Tabelle 4.

**Tab. 4: Angaben zur Pharmakokinetik von Glibenclamid und Glimepirid (mod. n. Berger et al., 2000, S. 186; Waldhäusl et al., 2004, S. 225)**

Substanz	Dosis/Tag (mg)	maximale Wirkung (h)	Wirkdauer (h)	Elimination
Glibenclamid	1-10,5	nach 2-5	15	enzymatischer Abbau in der Leber; renale (und biliäre) Ausscheidung biologisch wenig wirksamer Metaboliten
Glimepirid	1-6	nach 1	12-24	Metabolisierung in der Leber, Ausscheidung inaktiver Metaboliten über den Urin (60 %) und die Galle

### ***Kontraindikationen ...***

... beim Einsatz von Sulfonylharnstoffen (Waldhäusl et al., 2004, S. 226):

- Typ-1-Diabetes,
- azidotische Stoffwechsellstörungen, Präkoma und Koma,
- Zustand nach Pankreatektomie,
- geplante oder bestehende Schwangerschaft sowie Stillzeit,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- schwere Nierenfunktionsstörungen,
- größere operative Eingriffe,
- schwere Unfälle und Infekte mit Postaggressionssyndrom,
- akute Porphyrie,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe sowie gegen Sulfonamidchemotherapeutika, Sulfonamiddiuretika und Probenizid,
- Einnahme von Miconazol.

## **3.2 Kurzwirkende Insulinsekretagoga – Glinide**

Bei den kurzwirkenden Insulinsekretagoga handelt es sich um Repaglinid und Nateglinide. In Deutschland ist Repaglinid (NovoNorm, Novo Nordisk) seit 1999 und Nateglinide (Starlix, Merck) seit Mai 2001 zugelassen (Schatz et al., 2004, S. 165).

Die kurzwirkenden Insulinsekretagoga zählen zu den prandialen Antidiabetika, denn sie werden unmittelbar vor den Mahlzeiten eingenommen. Sie zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer aus (*quick on-quick off-Prinzip*). Die Plasmainsulinsekretion steigt nach der Mahlzeit binnen 15 Minuten an und fällt nach etwa vier Stunden (Repaglinid) bzw. zwei Stunden (Nateglinide) auf den Ausgangswert zurück (Waldhäusl et al., 2004, S. 227). Im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen muss kein fester Essensplan eingehalten werden. Die Mahlzeitengestaltung ist flexibel. Wenn eine Mahlzeit ausfällt, wird das Medikament ebenfalls weggelassen. Wenn der Patient eine Hauptmahlzeit außer der Reihe einnimmt, wird eine zusätzliche Tablette eingenommen (Waldhäusl et al., 2004, S. 154).

Ähnlich wie die Sulfonylharnstoffe führen die Glinide zur Depolarisierung der pankreatischen Beta-Zellmembran (vgl. Abb. 6). Die ATP-sensitiven Kaliumkanäle werden blockiert, die Kalziumkanäle werden geöffnet und es kommt zur Ausschüttung von Insulin. Glinide binden an einer anderen Stelle als die Sulfonylharnstoffe. Die Rezeptorhalbwertszeit ist geringer, woraus letztlich das schnellere Abschalten der Insulinsekretion resultiert. Ein weiterer Unterschied zur Sulfonylharnstoffwirkung besteht in der vorwiegend glukosevermittelten Insulinfreisetzung. Die Insulinsekretion wird scheinbar erst nach Aufnahme von Glukose gesteigert (Hanefeld et al., 2003, S. 136/137).

### ***Kontraindikationen ...***

... bei der Anwendung von Repaglinid und Nateglinide (Waldhäusl et al., 2004, S. 227):

- Typ-1-Diabetes,
- azidotische Stoffwechsellage, Präkoma und Koma,
- Zustand nach Pankreatektomie,
- schwere Lebererkrankungen,
- geplante größere Operation,
- schwere Unfälle und Infekte mit Postaggressionssyndrom,
- geplante oder bestehende Schwangerschaft sowie Stillzeit,
- Überempfindlichkeit gegen Repaglinid bzw. Nateglinide.

### **Repaglinid**

Repaglinid ist ein Carbamoyl-Methyl-Benzoesäure-Derivat. Es wird rasch absorbiert. Nach etwa einer Stunde ist die maximale Plasmakonzentration erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 56-63 %. Repaglinid liegt zu ca. 98 % an Albumin gebunden vor. Es wird fast vollständig in der Leber metabolisiert und vorwiegend über die Galle eliminiert. Anders als bei den Sulfonylharnstoffen wird nur ein geringer Prozentsatz über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei ca. einer Stunde (Hanefeld et al., 2003, S. 100; Waldhäusl et al., 2004, S. 227). Repaglinid wird unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten in einer Einzeldosis von 0,5 bis 4 mg (Tageshöchst-dosis: 16 mg) eingenommen und ist in Deutschland als Monotherapie und für die Kombination mit Metformin zugelassen (Hanefeld et al., 2003, S. 137).

## Nateglinide

Nateglinide ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin. Es wird rasch absorbiert und führt in ca. einer Stunde zu maximalen Plasmakonzentrationen. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 72 %. Nateglinide weist eine Proteinbindung von 97-99 % auf. Nateglinide und seine Metaboliten werden schnell und vollständig mit dem Urin sowie zu ca. 10 % mit den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Schnitt 1,5 Stunden. Nateglinide wird unmittelbar vor den Hauptmahlzeiten eingenommen. Die Dosis liegt zwischen 60 und 240 mg. Die 120 mg-Dosis dürfte laut Studienlage die effektivste sein (Hanefeld et al., 2003, S. 89). In Deutschland ist Nateglinide nur für die Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. In anderen Ländern (z. B. den USA) ist auch die Monotherapie erlaubt (Hanefeld et al., 2003, S. 95).

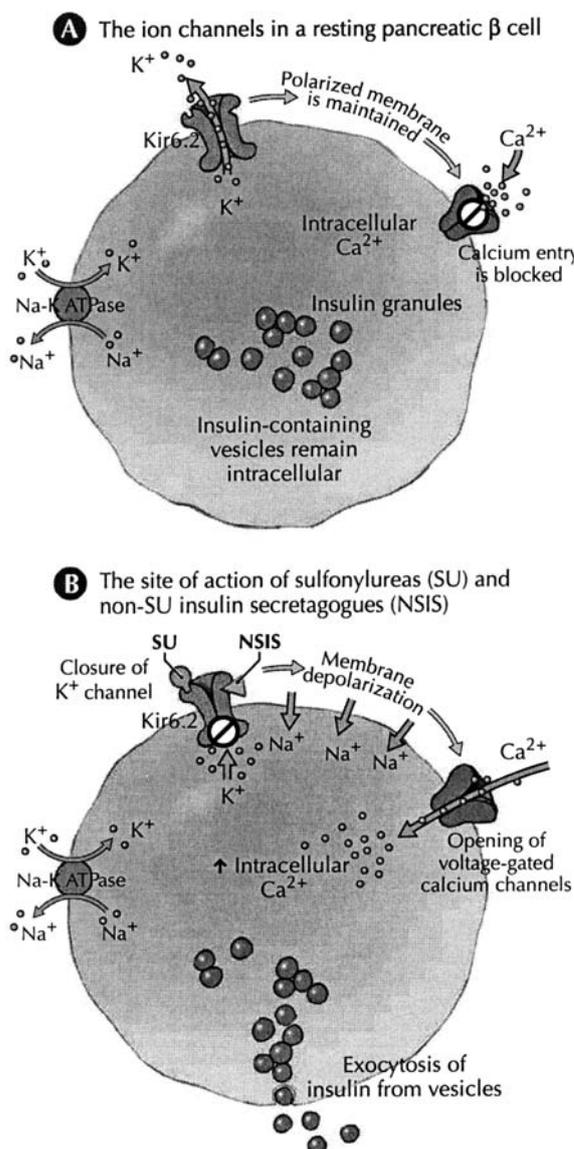


Abb. 6: Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe und der Glinide (Cheng et al., 2005, S. 220)

## 4. Evidenz-basierte Medizin (EbM)

In diesem Kapitel wird die Evidenz-basierte Medizin und deren Methodik erläutert. Im Anschluss wird die Bedeutung des EbM-Konzepts für die Auswahl der in dieser Diplomarbeit betrachteten Studien verdeutlicht.

### 4.1 Definition der EbM

EbM wird u. a. definiert als „der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“ (Sacket et al., 2000, S. 1).

Der Begriff „evidence-based medicine“ kann als „nachweisbasierte Medizin“ übersetzt werden. Die bessere Absicherung klinischer Entscheidungen steht im Vordergrund. Eckpfeiler der Evidenz-basierten Medizin sind folgende drei Aspekte (Berger et al., 2000, S. 787):

- Patient mit einem individuellen Problem,
- Arzt mit einer klinischen Erfahrung und
- externe Evidenz, generiert aus wissenschaftlichen Studien.

### 4.2 Methodik

Evidenzbasierte Medizin bedeutet eine systematische Bewertung wissenschaftlicher Studien. Die klassische Vorgehensweise gliedert sich in fünf Schritte (Antes et al., 2003, S. 17 ff.):

1. **Die Frage:** Es wird eine Frage aus dem Problem des Patienten formuliert (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Umwandlung des klinischen Problems in eine Frage (mod. n. Antes et al., 2003, S. 18)

Element der Frage	Patient	Intervention	Vergleichsintervention	Zielgröße(n)
Anleitung für die Formulierung	Was sind die relevanten Eigenschaften meines Patienten in Zusammenhang mit seinem Problem?	Welche Hauptintervention ziehe ich in Erwägung?	Was ist die mögliche Alternative zu meiner Hauptintervention?	Was sind die für den Patienten relevanten Kriterien, an denen ich Erfolg/Misserfolg der Behandlung messen will?

2. **Die Suche:** Es erfolgt eine Suche nach der besten verfügbaren Evidenz.

Eine strukturierte Informationsbeschaffung ist im Wesentlichen auf drei Wegen möglich (Antes et al., 2003, S. 20):

- Rückgriff auf Primärliteratur (z. B. mit Hilfe von Medline),
- Rückgriff auf Sekundärliteratur (z. B. mit Hilfe der Zeitschrift „evidence based medicine“),
- Rückgriff auf Zusammenfassungen klinischer Studien (z. B. mit Hilfe der Cochrane Library).

Der Rückgriff auf die klinische Originalliteratur ist der klassische EbM-Ansatz und vermeidet Umwege im Informationsfluss (Antes et al., 2003, S. 20). Mit Sekundärliteratur sind Veröffentlichungen gemeint, die einzelne bereits publizierte Artikel zusammenfassen und in strukturierter und komprimierter Form wiedergeben. Hierdurch unterscheidet sich die Sekundärliteratur essenziell von systematischen Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen, die durch einen integrativeren Ansatz mehrere Einzelstudien in einer Arbeit zusammenfassen (Antes et al., 2003, S. 31). In Bezug auf Übersichtsarbeiten sollte zwischen den in Tabelle 6 aufgeführten Begriffen unterschieden werden.

**Tab. 6: Definition zur Begriffserklärung bei systematischen Übersichtsarbeiten (mod. n. Antes et al., 2003, S. 82)**

<b>Systematische Übersichtsarbeit/ systematischer Review</b>	Übersicht zu einer klar formulierten Fragestellung, bei der systematisch und anhand expliziter Kriterien relevante Literatur identifiziert, selektiert und bewertet wird. Es erfolgt eine Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse qualitativer und wenn möglich quantitativer Art.
<b>Meta-Analyse</b>	Quantitative Zusammenfassung einzelner Studienergebnisse bzw. individueller Patientendaten mit statistischen Methoden; kann Teil einer systematischen Übersichtsarbeit sein, muss es aber nicht obligatorisch.
<b>Narrative Übersichtsarbeit</b>	Übersicht, die nicht nach einer objektivierbaren wissenschaftlichen Methodik entstanden ist, häufig eine subjektive Meinung wiedergibt und daher Gefahr läuft, in vermehrtem Ausmaß systematische Verzerrungen (Bias) zu enthalten.

Narrative Übersichtsarbeiten können zur inhaltlichen Orientierung hilfreich sein, zur validen Beurteilung spezifischer Fragen sind sie weniger geeignet. Dies wird auch in Tabelle 7 deutlich.

**Tab. 7: Narrative versus systematische Übersichtsarbeiten (mod. n. Antes et al., 2003, S. 83)**

Kriterien	Narrative Übersichtsarbeit	Systematische Übersichtsarbeit
Fragestellung	umfassend und breit	klar abgegrenzt
Informationsquellen/Suchstrategie	keine genauen Angaben	explizit erläutert
Auswahl der Studien	keine genauen Angaben	anhand explizit genannter Kriterien
Kritische Beurteilung der Studien	uneinheitlich	konsequent einheitlich
Datensynthese	meist qualitativ (wenn überhaupt)	meist quantitativ (Meta-Analyse)
Schlussfolgerungen	meist nicht evidenz-basiert	meist evidenz-basiert

3. **Die Überprüfung:** Es erfolgt eine Überprüfung und Bewertung der externen Evidenz. Hierzu wird ein Bewertungsschema angewandt (vgl. Tab. 8).

**Tab. 8: Hierarchie der Evidenz: Empfehlungen der US Agency for Healthcare Research and Quality, früherer AHCPR sowie der SIGN (mod. n. Bollschweiler, 2001, S. 458; Redaelli, 2001, S. 470)**

Grad der Empfehlung	Evidenzstufe	Evidenz-Typ
A	I a	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien
	I b	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
B	II a	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
	II b	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
	III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien
C	IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Ein Studientyp von der Stufe I a hat die höchste Aussagekraft für die Wissenschaft. Die höchste klinische Relevanz wird durch den Grad der Empfehlung (Härtegrad) deutlich. Härtegrad A ist aus klinischer Sicht erst-, Härtegrad B zweit- und Härtegrad C drittrangig. Hohe wissenschaftliche Aussagekraft bedeutet oftmals auch hohe klinische Relevanz. Es ist jedoch auch möglich, dass die Evidenzklasse I aus klinischer Sicht den Härtegrad C erhält (Bollschweiler, 2001, S. 457-458; Redaelli, 2001, S. 468-470).

Bei der Validitätsbeurteilung von Einzelstudien zu therapeutischen Fragestellungen sind über das Bewertungsschema hinaus folgende Leit- und Detailfragen hilfreich (Antes et al., 2003, S. 39):

- Erfolgte die Zuordnung von Patienten zu Behandlungen randomisiert und wurde die Randomisierung geheimgehalten?
- Wurden bei der Gesamtbeurteilung der Studie alle darin aufgenommenen Patienten berücksichtigt und wurden die Patienten in den Gruppen analysiert, denen sie randomisiert zugeordnet wurden?
- Waren Patienten und Ärzte gegenüber der durchgeführten Behandlung verblindet?
- Waren die Gruppen zu Beginn der Studie einander ähnlich?

Bei der Validitätsbeurteilung von Übersichtsarbeiten sollte auf Folgendes geachtet werden (Antes et al., 2003, S. 38/39):

- Behandelt die Übersichtsarbeit eine klar umschriebene klinische Fragestellung? Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung der Einzelstudien explizit aufgeführt?
- Ist es möglich, dass relevante Studien nicht berücksichtigt wurden?
- Wurde die Validität der eingeschlossenen Studien überprüft?
- Ist die Art und Weise, wie die Studien überprüft wurden, reproduzierbar?
- Sind die Ergebnisse der einzelnen Studien vergleichbar?

4. **Die Anwendbarkeit:** Es erfolgt eine Prüfung der Anwendbarkeit der Informationen auf den Patienten. Hierzu ist die Beantwortung folgender Fragen sinnvoll (Antes et al., 2003, S. 41):

- Sind die Patienten-Eigenschaften gleich (z. B. Alter, Komorbidität etc.)?
- Können die Therapieergebnisse auch bei meinem Patienten erwartet werden?
- Sind die Therapieergebnisse so bedeutend, dass sie einen Behandlungsversuch rechtfertigen?
- Entspricht die Behandlungsform samt ihren Konsequenzen den Wünschen und Vorstellungen des Patienten?

5. **Die Evaluation:** Es erfolgt eine kritische Evaluation des eigenen Handelns.

### 4.3 Studienauswahl nach EbM

In dieser Diplomarbeit soll geklärt werden, ob die Glinide einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 darstellen. Hierbei soll in erster Linie eine Aussage darüber gemacht werden, inwiefern die Glinide den Sulfonylharnstoffen vorzuziehen sind. Im besonderen Fokus stehen das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme.

Das Konzept der EbM setzt bei der Formulierung der *Frage* an. In Anlehnung an Kapitel 4.2 (vgl. Tab. 5) stellt sich dies wie folgt dar (vgl. Tab. 9):

**Tab. 9: Formulierung der Frage (mod. n. Antes et al., 2003, S. 18)**

Patient	Intervention	Vergleichsintervention	Zielgröße(n)
Wie beeinflusst bei einem Typ-2-Diabetiker ...	... eine Glinid-Monotherapie ...	... im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie ...	... den Krankheitsverlauf sowie die Komplikations- und Nebenwirkungsrate und hier v. a. das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme?

Der Formulierung der Frage folgt die *Suche* nach externer Evidenz. In dieser Diplomarbeit wurde bei der Studiensuche und -auswahl in erster Linie auf die Datenbank Medline zurückgegriffen. In der Cochrane Library wurde ebenfalls gesucht. Hier fand sich jedoch lediglich der Hinweis, dass sich ein systematischer Review mit dem Titel „Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus“ in Entstehung befinde und zur Zeit lediglich ein Protokoll vorliege.

Bei der Literatursuche wurden folgende Begriffe einzeln und in Kombination eingesetzt:

- nateglinid(e),
- repaglinid(e),
- sulfonylurea(s) und
- weight.

Nachdem die Suche in der Datenbank Medline zu zwei Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2005 führte, wurde die Suche auf (Einzel-)Studien aus den Jahren 2004 bis 2006 beschränkt. So ergab sich ein guter Überblick hinsichtlich der aktuellen Studienlage.

Im nächsten Schritt fand die *Überprüfung* bzw. die kritische Bewertung der Literatur statt. Zunächst wurde geprüft, ob die Literatur inhaltlich der Fragestellung entspricht. Es wurden nur Studien betrachtet, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Parameter lieferten:

- HbA<sub>1C</sub>,
- Nüchternplasmaglukose,
- postprandiale/postchallenge Plasmaglukose,
- Gewichtsentwicklung sowie
- Hypoglykämierisiko.

Ausgeschlossen wurden Studien, die sich ausschließlich mit dem Wirkmechanismus der Glinide oder mit der optimalen Dosis für das jeweilige Medikament befassen. Studien zur Kombinationstherapie von Gliniden mit anderen oralen Antidiabetika oder Insulin wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, da hierbei die Effekte, z. B. in Hinblick auf die Gewichtsentwicklung, nur schwer auf eines der Medikamente zurückzuführen sind. Eine Ausnahme bildeten Studien, die sowohl wichtige Erkenntnisse zur Mono- als auch zur Kombinationstherapie lieferten.

Der inhaltlichen Beurteilung schloss sich die Validitätsbeurteilung an. Es wurde geprüft, in welchem Ausmaß die Literatur die Wirklichkeit widerspiegelt und frei von systematischen Fehlern (Bias) ist. Die Validitätsbeurteilung erfolgte anhand der in Kapitel 4.2 dargestellten Kriterien. Jeder Übersichtsarbeit bzw. jeder Einzelstudie wurde nach eigenem Ermessen in Anlehnung an Tabelle 8 eine Evidenzstufe sowie ein Härtegrad zugeordnet.

In der klinischen Praxis würde sich als vierter Schritt der Evidenz-basierten Medizin die *Überprüfung der Anwendbarkeit* der als inhaltlich relevant und valide befundenen Informationen auf den eigenen Patienten anschließen. Für die Therapiewahl sind letztendlich die individuellen Gegebenheiten des Patienten (Lebenssituation, Ernährungsgewohnheiten, Schweregrad der Stoffwechselstörung etc.) entscheidend. Zudem ist es wichtig, die Therapie gemeinsam mit dem Patienten festzulegen. Die *Überprüfung der Anwendbarkeit* findet genauso wie die *Evaluation* des eigenen Handelns im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht statt.

## **5. Beschreibung und Auswertung der Übersichtsarbeiten und Studien**

Im folgenden Kapitel werden zunächst zwei Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2005 vorgestellt (vgl. Kapitel 4.3). Beide Übersichtsarbeiten befassen sich mit den derzeit eingesetzten oralen Antidiabetika und sind somit nicht auf die Darstellung der Glinide beschränkt.

Im Anschluss erfolgt die Beschreibung und Auswertung von fünf Einzelstudien, die zwischen 2004 und 2006 veröffentlicht wurden. Inhalt der Studien sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Repaglinid und/oder Nateglinide. Eine der fünf Studien stellt einen direkten Vergleich zum Sulfonylharnstoff Glibenclamid her. Die Gewichtsentwicklung wird in vier der fünf Studien behandelt, das Hypoglykämierisiko ist Thema aller Studien. Die Einzelstudien werden chronologisch nach ihrem Veröffentlichungszeitpunkt aufgeführt.

**Anmerkung:** An den in dieser Diplomarbeit betrachteten Studien waren immer auch Vertreter aus dem Pharmabereich beteiligt.

### **5.1 Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus (Cheng et al., 2005)**

Die Autoren Cheng und Fantus geben einen Überblick über die Wirkmechanismen, die Effizienz und die Nebenwirkungen der verschiedenen oralen Antidiabetika (Alpha-Glukosidasehemmer, Biguanide, Insulinsekretagoga, Thiazolidindione). Zusätzlich gehen sie auf Orlistat ein. Orlistat ist ein intestinaler Lipase-Hemmer, der bei Adipositas eingesetzt werden kann.

#### **5.1.1 Methodik und Bewertung nach EbM**

Zur Methodik der Studiensuche und -auswahl werden keine genauen Angaben gemacht. Es wird lediglich erwähnt, dass Dr. Alice Y. Y. Cheng (Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, St. Michael's Hospital) die Studiensuche übernahm und der Artikel von Vertretern verschiedener kanadischer Institutionen aus dem Diabetes-Bereich gegengelesen („peer reviewed“) wurde. Aufgrund der fehlenden Angaben zur Suchstrategie (keine Angabe der verwendeten Datenbanken, Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht auf-

geführt etc.) handelt es sich meines Erachtens eher um eine narrative als um eine systematische Übersichtsarbeit (vgl. Tab. 7, S. 26). Zumal systematische Übersichtsarbeiten in der Regel auf spezifische Fragestellungen Bezug nehmen und narrative Reviews häufig verschiedene inhaltliche Aspekte und Fragestellungen betrachten (Antes et al., 2003, S. 82). In diesem Review wird auf die Pathogenese des Diabetes mellitus, auf die Merkmale der Therapie mit den einzelnen oralen Antidiabetika, auf die allgemeinen Therapieempfehlungen und auf den Einsatz der oralen Antidiabetika zur Prävention des Diabetes eingegangen. Die Formulierung einer konkreten Frage ist nicht erkennbar.

Da aus dem Artikel die Studiensuche und -auswahl sowie die Formulierung der Frage nicht eindeutig hervorgeht, kann für diesen Review nicht die Evidenzklasse Ia vergeben werden. Das Literaturverzeichnis zeigt jedoch, dass auf randomisierte, kontrollierte Studien Bezug genommen wird. Daher ordne ich dem Artikel den Evidenzgrad Ib zu, der laut Tabelle 8 (vgl. S. 26) besagt, dass mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie die Grundlage für die Ergebnisse bildet. Aus klinischer Sicht halte ich die Übersichtsarbeit für bedeutend und vergebe den Härtegrad A.

### **5.1.2 Ergebnisse**

Die Autoren des Reviews kommen zu folgenden Ergebnissen (aufgeführt sind nur die für die Diplomarbeit relevant erscheinenden):

#### ***zu den Sulfonylharnstoffen:***

- Die Sulfonylharnstoff-Monotherapie führt zu einer HbA<sub>1C</sub>-Senkung von 1,0-1,5 %, wobei alle Vertreter der Gruppe ähnlich effektiv sind.
- In neueren Studien wurde kein Anstieg der Mortalität durch Sulfonylharnstoff-Therapie beobachtet. Ältere Studien, die dies vermuten ließen, werden mittlerweile eher kritisch beurteilt.
- Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoff-Therapie sind in erster Linie Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Schwere Hypoglykämien sind selten und treten v. a. bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sowie bei älteren Patienten auf. Das Hypoglykämierisiko ist unter Gliclazid und Glimepirid geringer als unter Glibenclamid (glyburide).

- Die Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen beträgt in der Regel 2-5 kg und ist wahrscheinlich mit der Erhöhung des Plasmainsulinspiegels verbunden.

**zu den Gliniden:**

- Repaglinid ist ähnlich effizient wie die Sulfonylharnstoffe. Nateglinide ist weniger wirksam mit einer durchschnittlichen HbA<sub>1C</sub>-Senkung von 0,5-1,0 %.
- Der schnelle Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer der Glinide führen zu einer guten Kontrolle der postprandialen Hyperglykämie.
- Die Glinide eignen sich v. a. für Patienten, die eine Flexibilität in der Einnahme der Mahlzeiten wünschen, für ältere Patienten mit schwer vorhersehbarer Nahrungsaufnahme und für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.
- Die Glinide sind recht teuer (vgl. Tab. 10).
- Es gibt keine „outcome“-Studien zu den Gliniden.
- Das Hypoglykämierisiko unter Glinid-Therapie ist geringer als unter Sulfonylharnstoff-Behandlung. Dies hängt mit der kürzeren Wirkdauer und mit der glukoseabhängigen Insulinfreisetzung zusammen.
- Die Gewichtszunahme scheint unter den Gliniden geringer als unter den Sulfonylharnstoffen auszufallen. Dies hängt möglicherweise mit der begrenzten Dauer der Insulinfreisetzung zusammen.

**Tab. 10: Ungefähre monatliche Kosten von oralen Antidiabetika, Daten aus einer Apotheke (retail pharmacy) in Ontario (mod. n. Cheng et al., 2005, S. 219)**

Drug	Tablet strength, mg	Dosage	Cost per month, \$
Acarbose	100	100 mg 3 times daily	41,91
Metformin	500	1000 mg twice daily	27,04
Glyburide (Diabeta)	2,5	2,5 mg twice daily	13,59
	5	10 mg twice daily	20,01
Gliclazide MR (Diamicron MR)	30	120 mg once daily	62,91
Gliclazide (Diamicron)	80	160 mg twice daily	62,91
Glimepiride (Amaryl)	1, 2 or 4	1, 2 or 4 mg once daily	35,37
Repaglinide (Gluconorm)	0,5	0,5 mg 3 times daily	37,13
	1	1 mg 3 times daily	38,17
	2	2 mg 3 times daily	39,22
Nateglinide (Starlix)	120	120 mg 3 times daily	67,40
Pioglitazone (Actos)	15	15 mg once daily	79,64
	30	30 mg once daily	107,17
	45	45 mg once daily	155,61
Rosiglitazone (Avandia)	2	2 mg once daily	51,58
	4	4 mg once daily	78,19
	8	8 mg once daily	80,88
Rosiglitazone + Metformin (Avandamet)	500 / 1	2 tablets twice daily	90,19
	500 / 2	2 tablets twice daily	154,21

### 5.1.3 Diskussion

Laut den Autoren der Übersichtsarbeit senkt Repaglinid den HbA<sub>1C</sub>-Wert ähnlich effektiv wie die Sulfonylharnstoffe. Nateglinide ist weniger wirksam in Bezug auf die HbA<sub>1C</sub>-Senkung. Durch die Glinide wird die postprandiale Hyperglykämie gut kontrolliert.

Meiner Ansicht nach wäre die Darstellung des Einflusses sowohl der Sulfonylharnstoffe als auch der beiden Glinide auf alle drei Parameter der Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1C</sub>-Wert, Nüchternplasmaglukose, postprandiale Plasmaglukose) sinnvoll, um die Unterschiede zwischen langwirkenden und kurzwirkenden Insulinsekretagoga zu konkretisieren. So treffen die Autoren z. B. keine Aussage über die Senkung des Nüchternplasmaglukosespiegels.

Im Artikel wird das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme unter den Gliniden im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen als geringer eingestuft. Die Ursache wird in der kürzeren Wirkdauer der Glinide, der dadurch begrenzten Insulinsekretion sowie im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko auch in der vorwiegend glukosevermittelten Insulinfreisetzung der Glinide gesehen. Der Bereich der Gewichtszunahme wird für die Sulfonylharnstoffe konkretisiert (2-5 kg). Für die Glinide werden keine genauen Angaben gemacht. In Bezug auf das Hypoglykämierisiko der Sulfonylharnstoffe wird erwähnt, dass Gliclazid und Glimepirid in geringerem Maße als Glibenclamid zu Hypoglykämien führen.

Wünschenswert wäre eine Aussage zu der Frage, ob es zwischen den einzelnen Sulfonylharnstoffen neben den Unterschieden im Auftreten von Hypoglykämien auch Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsentwicklung gibt.

Eine Darstellung der Unterschiede zwischen den beiden Gliniden im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko und die Gewichtsentwicklung wäre ebenfalls von Vorteil. Die kurze Wirkdauer von Nateglinide lässt ein geringeres Hypoglykämierisiko und eine geringere Gewichtszunahme unter Nateglinide im Vergleich zu Repaglinid vermuten.

Die Autoren gehen auf die relativ hohen Kosten der Glinide ein. In dieser Diplomarbeit soll keine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt werden. Dass ein behandelnder Arzt die Kosten im Hinterkopf haben muss, ist jedoch nicht abzustreiten und soll daher an dieser Stelle noch einmal erwähnt werden.

Ein Nutzen der Glinide wird von den Autoren v. a. für Patienten gesehen, die eine flexible Mahlzeitengestaltung wünschen, deren Nahrungsaufnahme schlecht kalkulierbar oder deren Nierenfunktion beeinträchtigt ist. Während Sulfonylharnstoffe zu festen Zeiten eingenommen werden müssen und einen durchstrukturierten Essensplan bedingen, erfolgt die Einnahme der Glinide zu den Hauptmahlzeiten und ermöglicht somit Flexibilität. Die Dosis lässt sich an den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit anpassen und das Weglassen einer Mahlzeit wird durch das Weglassen des Medikaments möglich.

Auf die Empfehlung, Glinide bei beeinträchtigter Nierenfunktion einzusetzen, wird in der Übersichtsarbeit nicht weiter eingegangen. Bekannt ist, dass Patienten mit Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien haben (Schatz et al., 2004, S. 163). Dies wird auch im Artikel erwähnt (Cheng et al., 2005, S. 219). Da das Hypoglykämierisiko unter den Gliniden scheinbar geringer als unter den Sulfonylharnstoffen ausfällt, liegt der Einsatz der Glinide bei beeinträchtigter Nierenfunktion nahe. Zumal Repaglinid vorwiegend über die Galle und nicht mit dem Urin eliminiert wird (vgl. Kapitel 3.2). Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis jedoch mit Vorsicht angepasst werden (Schatz et al., 2004, S. 171/172).

Die Fragestellung dieser Übersichtsarbeit ist eher umfassend und breit (vgl. 5.1.1). Es werden nur wenige Detailinformationen zu den Gliniden geliefert. Der Artikel passt somit nicht 100%ig zur Fragestellung dieser Diplomarbeit (vgl. Tab. 9, S. 28), ist aber zur Orientierung sehr hilfreich.

## **5.2 Oral Agents for Type 2 Diabetes (Kimmel et al., 2005)**

In diesem Artikel fassen die Autoren Kimmel und Inzucchi die Ergebnisse veröffentlichter klinischer Studien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mit oralen Antidiabetika zusammen. Die Autoren gehen auf den Einsatz von Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Biguaniden, Thiazolidindionen und Alpha-Glukosidasehemmern als Mono- und als Kombinationstherapie ein. Der Artikel ist ein Update eines systematischen Reviews von 2002 (Inzucchi et al., 2002, S. 360-372).

## 5.2.1 Methodik und Bewertung nach EbM

Für die Suche aller englischsprachigen Artikel zu kontrollierten randomisierten klinischen Studien mit oralen Antidiabetika für Typ-2-Diabetiker wurde eine Medline-Recherche durchgeführt. Es wurde nur nach Studien Ausschau gehalten, die nach dem systematischen Review von 2002 veröffentlicht wurden. Folgende Einschlusskriterien lagen vor: mindestens dreimonatige Studiendauer, zum Ende der Studie mindestens 10 Probanden in jeder Gruppe und Erhebung des HbA<sub>1C</sub>-Wertes. Als Ausschlusskriterien galten: Insulinbehandlung, Dreifach-Kombination von oralen Antidiabetika, in der Erforschung befindliche Medikamente und spezielle Gruppen von Typ-2-Diabetikern.

Bei diesem Artikel handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Die Studiensuche und -auswahl wird explizit erläutert, die Fragestellung ist klar abgegrenzt (vgl. Tab. 7, S. 26). Dem Artikel kann meiner Ansicht nach der Evidenzgrad Ia und der Härtegrad A zugeordnet werden.

## 5.2.2 Ergebnisse

Die Medline-Recherche lieferte folgende Ergebnisse (aufgeführt sind nur die für die Diplomarbeit relevant erscheinenden):

### *zu den Insulinsekretagoga im Allgemeinen:*

- Die primäre Therapie mit Insulinsekretagoga ist nicht mehr so populär wie früher. Viele Endokrinologen bevorzugen Metformin, v. a. bei übergewichtigen Patienten, sofern keine Kontraindikation vorliegt.
- Insulinsekretagoga eignen sich für Patienten, bei denen die Insulinsekretionsstörung und nicht die Insulinresistenz im Vordergrund steht.

### *zu den Sulfonylharnstoffen:*

- Die Sulfonylharnstoffe verbessern den Blutzuckerspiegel durch die Stimulation der Insulinsekretion der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse. Durch die Erhöhung des Insulinpiegels wird die Insulinresistenz überwunden. Mit der Zeit verlieren die Sulfonylharnstoffe an Wirksamkeit. Dies wirft die Frage nach einem Funktionsverlust („burn-

out“) der Beta-Zellen auf. Allerdings wurde der Verlust der Wirksamkeit auch bei Metformin beobachtet. Da Metformin die Insulinsekretion nicht beeinflusst, könnte der Funktionsverlust der Beta-Zellen ein Merkmal des Typ-2-Diabetes an sich sein und nicht mit der Therapieart in Verbindung stehen.

- Die Sulfonylharnstoff-Therapie führt im Allgemeinen zu einer HbA<sub>1C</sub>-Senkung von 1-2 % (Tabelle 1 und 2 im Anhang).
- Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme und Hypoglykämie. Die Gewichtszunahme ist von besonderer Bedeutung, da viele Typ-2-Diabetiker adipös sind. Das Hypoglykämierisiko ist vor allem dann gegeben, wenn sich die Blutzuckerkontrolle dem Normalbereich angenähert hat.
- In den letzten sieben Jahren wurden hinsichtlich der Sulfonylharnstoffe kritische Stimmen laut, da eine Verstärkung des ischämischen Herzmuskelschadens beobachtet wurde. Die klinische Relevanz ist noch unklar. Der Einfluss der Sulfonylharnstoffe wird wahrscheinlich überbewertet.

#### ***zu den Gliniden:***

- Die Glinide wirken ähnlich wie die Sulfonylharnstoffe, wobei die Wirkung schneller eintritt und von kürzerer Dauer ist. Die Einnahme der Glinide zu den Mahlzeiten führt zu einer physiologischen Kontrolle des postprandialen Blutzuckers. Die frühe Insulinsekretion wird weitestgehend wiederhergestellt. Der Vorteil dieses Effekts ist noch ungeklärt. Epidemiologisch gesehen ist die postprandiale Hyperglykämie jedoch enger mit kardiovaskulären Risiken verbunden als die erhöhte Nüchternplasmaglukose.
- Die beiden Vertreter der Gruppe unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit. Repaglinid führt zu einer ähnlichen HbA<sub>1C</sub>-Senkung wie die meisten Antidiabetika. Die Wirkung von Nateglinide fällt geringer aus (Tabelle 1 und 2 im Anhang).
- Gewichtszunahme und Hypoglykämie scheinen bei den Gliniden in geringerem Maße aufzutreten als bei den Sulfonylharnstoffen.
- Die Glinide erfordern eine häufigere Einnahme als andere orale Antidiabetika.
- Die Kosten sind im Allgemeinen höher als bei den Sulfonylharnstoffen.
- Langzeitstudien (Endpunkt-Studien) sind für die Glinide nicht vorhanden.
- Für Patienten, die unregelmäßig essen und für Patienten mit ausgeprägten postprandialen Blutzuckerwerten erscheinen die Glinide als sehr geeignet.

### 5.2.3 Diskussion

Die Autoren Kimmel und Inzucchi weisen darauf hin, dass Insulinsekretagoga v. a. bei Patienten gegeben werden sollten, bei denen die Insulinsekretionsstörung und nicht die Insulinresistenz (wie bei adipösen Typ-2-Diabetikern) im Vordergrund steht. Glinide sind in erster Linie für Patienten mit ausgeprägten postprandialen Blutzuckerwerten geeignet. Zudem ist ein Einsatz bei unregelmäßigem Mahlzeitenrhythmus des Patienten sinnvoll.

Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen des zuvor betrachteten Reviews (Kapitel 5.1) überein. Repaglinid wird eine ähnlich effektive HbA<sub>1C</sub>-Senkung wie den Sulfonylharnstoffen bescheinigt, während Nateglinide als weniger wirksam eingestuft wird. In Bezug auf das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme kommen die Autoren zu dem Schluss, dass beide Nebenwirkungen bei den Gliniden in geringerem Maße auftreten als bei den Sulfonylharnstoffen. Die Einnahme der Glinide wird unter zwei Gesichtspunkten bewertet: einerseits ist eine häufigere Einnahme als bei den Sulfonylharnstoffen notwendig, andererseits ermöglicht die mahlzeitenbezogene Einnahme mehr Flexibilität.

Im Hinblick auf die HbA<sub>1C</sub>-Wirksamkeit ist die systematische Übersichtsarbeit sehr aufschlussreich. Die Übersichtsarbeit liefert Ergebnisse aus plazebokontrollierten Studien (vgl. Tab. 1 im Anhang) und aus Vergleichstudien (Sulfonylharnstoff versus Repaglinid/Nateglinide; vgl. Tab. 2 im Anhang). Die anderen für diese Diplomarbeit relevanten Parameter kommen wie bei der zuvor betrachteten Übersichtsarbeit etwas zu kurz. Wünschenswert wäre die ausführliche Darstellung aller drei Kennzeichen der Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1C</sub>-Wert, Nüchternplasmaglukose, postprandiale Plasmaglukose). Konkrete Daten im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko und die Gewichtsentwicklung wären ebenfalls von Vorteil.

Die nur ansatzweise ins Detail gehende Darstellung, die sowohl in dieser als auch in der zuvor betrachteten Übersichtsarbeit vorliegt, ist sicherlich auf den Einschluss aller auf dem Markt befindlichen Antidiabetika zurückzuführen. Beide Übersichtsarbeiten sind nicht auf die Insulinsekretagoga bzw. auf die Glinide im Speziellen beschränkt. Ein in diesem Punkt klar abgegrenzter systematischer Review, wie von der Cochrane Library geplant (vgl. S. 28), wird sicherlich eine detailliertere Einschätzung liefern.

## **5.3 Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy**

**(Rosenstock et al., 2004)**

In dieser randomisierten kontrollierten Studie verglichen die Autoren Rosenstock et al. die Repaglinid- mit der Nateglinide-Monotherapie bei Typ-2-Diabetikern, deren bisherige Therapie aus Diät und Bewegung bestand. Die Studie wurde ins Leben gerufen, um eine direkte Vergleichsmöglichkeit im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit unter identischen Studienbedingungen zu erhalten. Bislang wurden Vergleiche zwischen den beiden Gliniden durch Interpretation von Einzelstudien zu Repaglinid bzw. Nateglinide aufgestellt.

### **5.3.1 Methodik und Bewertung nach EbM**

Die Studie wurde multizentrisch und unverblindet über 16 Wochen durchgeführt. Es nahmen 150 in den vorherigen drei Monaten mit Diät und Bewegung vorbehandelte Typ-2-Diabetiker teil, deren HbA<sub>1C</sub>-Wert zu Studienbeginn >7 und <12 % lag. Alle Teilnehmer waren 18 Jahre oder älter. Die Diagnose des Typ-2-Diabetes lag mindestens drei Monaten zurück. Der BMI schwankte zwischen 24 und 42 kg/m<sup>2</sup>.

Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine Repaglinid-Monotherapie (n=76) mit 0,5 mg pro Mahlzeit, wobei die Dosis in den ersten drei Wochen stufenweise bis auf maximal 4 mg pro Mahlzeit erhöht wurde, falls die Blutzuckerselbstmessung vor dem Essen einen höheren Wert als 80-140 mg/dl ergab. Die andere Gruppe (n=74) bekam zunächst 60 mg Nateglinide pro Mahlzeit. Die Dosis wurde ebenfalls je nach präprandialen Blutzuckerwert verändert und bis auf maximal 120 mg pro Mahlzeit angehoben. In den sich anschließenden 13 Wochen wurde die Dosis bei schlechten Blutzuckerwerten (80-140 mg/dl) in beiden Gruppen weiter angepasst, wobei die Maximaldosis als Obergrenze eingehalten wurde. Als Anhaltspunkt diente eine Niederschrift der von den Teilnehmern gemessenen Blutzuckerwerten an acht Zeitpunkten des Tages (vor dem Frühstück, zwei Stunden nach dem Frühstück, vor dem Mittagessen, zwei Stunden nach dem Mittagessen, vor dem Abendbrot, zwei Stunden nach dem Abendbrot, vor dem Schlafengehen und um 2:00 Uhr morgens).

Die Wirksamkeit der jeweiligen Therapie wurde primär durch den HbA<sub>1C</sub>-Wert am Ende der Studie sowie durch die HbA<sub>1C</sub>-Senkung im Studienverlauf beurteilt. Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung der Nüchternplasmaglukose erhoben. Zusätzlich wurden postprandiale Glukose, Insulin und Glukagon nach einer flüssigen Testmahlzeit gemessen (zu Studienbeginn und nach 16 Wochen). Nebenwirkungen und Hypoglykämiefälle wurden verzeichnet.

Dieser Studie kann meines Erachtens die Evidenzstufe Ib zugeordnet werden. Sie ist randomisiert und kontrolliert. Aus klinischer Sicht sind die Ergebnisse sehr relevant und es kann der Härtegrad A vergeben werden.

### **5.3.2 Ergebnisse**

Die mittleren HbA<sub>1C</sub>-Werte zu Studienbeginn waren in beiden Gruppen ähnlich (8,9 %). Nach 16 Wochen wurden in der Repaglinid-Gruppe niedrigere HbA<sub>1C</sub>-Werte gemessen als in der Nateglinide-Gruppe (7,3 vs. 7,9 %). Die mittlere HbA<sub>1C</sub>-Senkung war unter Repaglinid signifikant höher als unter Nateglinide (-1,57 vs. -1,04 %; P=0,002). 54 % der Repaglinid-Patienten und 42 % der Nateglinide-Patienten erreichten am Ende der Studie einen HbA<sub>1C</sub>-Wert < 7 %. Die mittlere Veränderung bei den Nüchternplasmaglukose-Werten wies ebenfalls auf eine höhere Wirksamkeit von Repaglinid im Vergleich zu Nateglinide hin (-57 vs. -18 mg/dl; P<0,001). Der mittlere FPG-Wert am Ende der Studie lag für Repaglinid bei 156 mg/dl und für Nateglinide bei 183 mg/dl. Einen Überblick gibt Abbildung 7.

Die Wirksamkeit der beiden Substanzen im Hinblick auf die AUC-Werte des postprandialen Blutzuckers und des postprandialen Insulins sind vergleichbar (vgl. Abb. 8). Die postprandialen Glukagon-Spiegel fielen unter Repaglinid signifikant geringer aus (P=0,005).

Das mittlere Blutzucker-Profil, dass sich aus den Niederschriften der Blutzuckerselbstkontrollen an den acht Tageszeitpunkten ergab, ist in Abbildung 9 dargestellt. Es weist ebenfalls auf eine höhere Wirksamkeit von Repaglinid versus Nateglinide hin.

Während der Studiendauer kam es zu keinen schweren Hypoglykämien (= Hilfe durch eine andere Person notwendig). Leichte Hypoglykämien traten bei 7 % der Repaglinid-Patienten (fünf Personen mit jeweils einer Hypoglykämiesituation, zwei davon ohne Symptome) und bei keinem Nateglinide-Patienten auf. Die mittlere Gewichtszunahme betrug in der Repaglinid-Gruppe 1,8 kg und in der Nateglinide-Gruppe 0,7 kg.

Die mittlere Tagesdosis lag bei 6,0 mg/d für Repaglinid und bei 360 mg/d für Nateglinide. In der 16ten Woche nahmen lediglich neun der Repaglinid-Patienten die Maximaldosis von 16 mg/d ein, während bei 57 Nateglinide-Patienten bereits die Maximaldosis von 360 mg/d gegeben wurde.

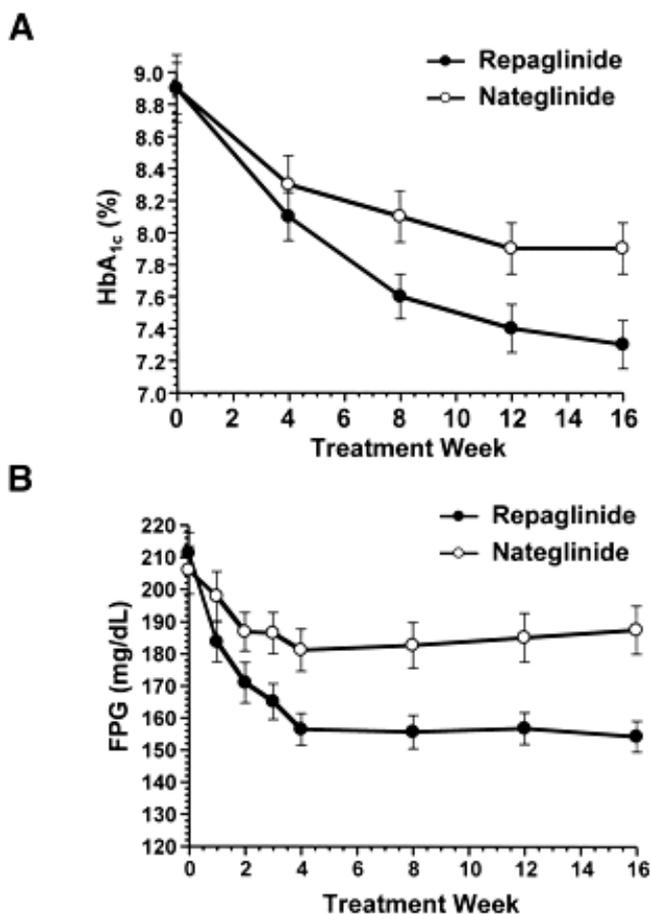
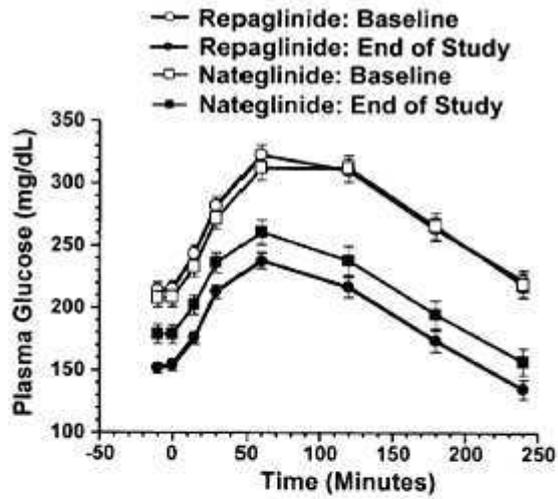
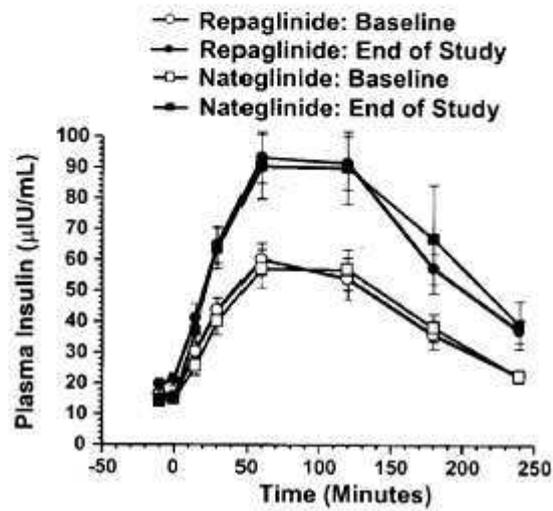


Abb. 7: A: Mittlere HbA<sub>1c</sub>-Werte; B: Mittlere FPG-Werte (Rosenstock et al., 2004, S. 1267)

**A**



**B**



**Abb. 8: A:** Postprandiale Plasmaglukosewerte nach einer flüssigen Testmahlzeit, zu Studienbeginn und am Ende der Studie;  
**B:** Postprandiale Plasmainsulinwerte nach einer flüssigen Testmahlzeit, zu Studienbeginn und am Ende der Studie (Rosenstock et al., 2004, S. 1269)

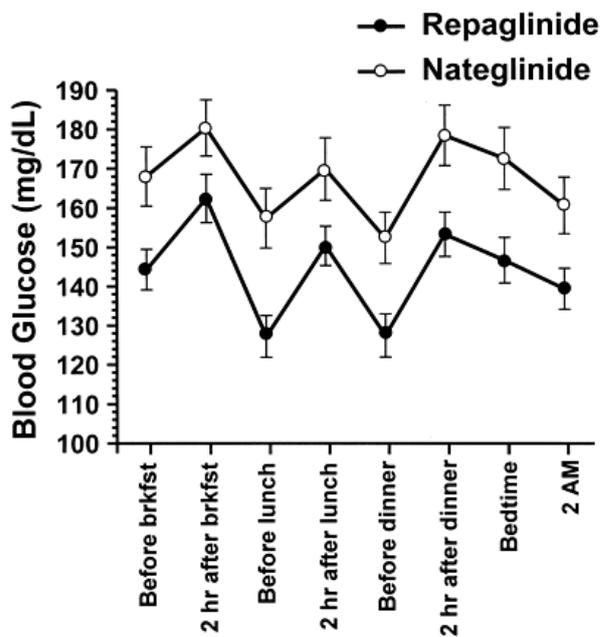


Abb. 9: Mittleres Blutzuckerprofil an acht Tageszeitpunkten, zu Studienbeginn und am Ende der Studie.

Die Blutzuckerwerte der zwei Behandlungsgruppen unterschieden sich zu allen Zeitpunkten signifikant ( $P < 0,05$ ). (Rosenstock et al., 2004, S. 1268)

### 5.3.3 Diskussion

Die Studie zeigt eine höhere Wirksamkeit von Repaglinid im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle bei mit Diät und Bewegung vorbehandelten Typ-2-Diabetikern. Zwar sind die AUC-Werte für die postprandiale Glukose und das postprandiale Insulin vergleichbar, aber Repaglinid führte zu einer ausgeprägteren  $HbA_{1C}$ -Senkung und zu niedrigeren Nüchternplasmaglukose-Werten als Nateglinide. Die bessere Wirksamkeit von Repaglinid lässt sich nicht auf eine unzureichende Dosierung von Nateglinide zurückführen, da die Mehrzahl der Nateglinide-Patienten (77 %) am Ende der Studie bereits die Maximaldosis einnahm, während nur 12 % der Repaglinid-Patienten mit der Maximaldosis behandelt wurden. Die Vorteile von Repaglinid im Hinblick auf die Nüchternplasmaglukose und den  $HbA_{1C}$ -Wert liegen wahrscheinlich in der längeren Wirkdauer begründet. So zeigten vorklinische Untersuchungen, dass die hemmenden Effekte auf die ATP-abhängigen  $K^+$ -Kanäle bei Nateglinide von kürzerer Dauer sind als bei Repaglinid. Repaglinid hat eine höhere Rezeptor-Affinität als Nateglinide (Hu et al., 2000, S. 444-452).

Im Hinblick auf die allgemeinen Therapieziele beim Typ-2-Diabetes ist zu erwähnen, dass weder Repaglinid noch Nateglinide am Studienende im Mittel zu den in Tabelle 2 (vgl. S. 13) als „gut“ aufgeführten Zielwerten für Nüchternplasmaglukose (91-120 mg/dl) und HbA<sub>1C</sub>-Wert (6,5 % oder geringer) führten. Auch bei der Testmahlzeit am Ende der Studie wurde der gewünschte Wert für 1-2 h postprandial (130-160 mg/dl) im Mittel erst später erreicht (time: 240 minutes). Die Aufzeichnungen der Blutzuckerselbstmessung am Ende der Studie ergaben ein ähnliches Bild: Nateglinide erreichte die Therapieziele im Mittel nicht, während Repaglinid teilweise zumindest im „akzeptablen“ Bereich blieb.

Allgemein gilt, wenn eine Therapie nach drei Monaten nicht zur gewünschten Blutzuckerkontrolle führt, ist eine Veränderung der Therapie vorzunehmen. Bei hohen Blutzuckerwerten ist eine gute Stoffwechseleinstellung relativ schwierig, da das Ausmaß der erzielbaren HbA<sub>1C</sub>-Senkung immer auch von der Ausgangshöhe bei Therapiebeginn, das heißt von der Schwere der Stoffwechseldekompensation abhängt (Schatz et al., 2004, S. 165).

Im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko schnitten beide Vertreter in dieser Studie gut ab. Es kam zu keinen schweren Hypoglykämien. Bei Repaglinid traten leichte Hypoglykämien auf. Die längere Wirkdauer wird hier wieder der entscheidende Faktor sein.

Nateglinide führte zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme. Dies hängt sicherlich mit geringeren Insulinüberschüssen zu Zeiten, in denen kein Insulin benötigt wird, zusammen (vgl. Kapitel 2.4.1).

Die Studie ist sehr aussagekräftig, auch im Hinblick auf die Fragestellung dieser Diplomarbeit. Es erfolgt ein direkter Vergleich der beiden Glinide. Zudem werden alle drei Parameter der Blutzuckerkontrolle erhoben. Daten zum Hypoglykämierisiko und zur Gewichtsentwicklung liegen ebenfalls vor.

## 5.4 Hypoglycemic Potential of Nateglinide Versus Glyburide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (Fonseca et al., 2004)

In dieser Studie wurde das Hypoglykämierisiko unter Nateglinide mit dem Hypoglykämierisiko unter Glibenclamid (glyburide) verglichen. Die Studie beschränkte sich auf Typ-2-Diabetiker mit leicht erhöhten Nüchternplasmaglukose-Spiegeln (FPG  $\leq$  8,9 mmol/l), da diese von einer postprandialen Blutzuckerkontrolle im hohen Maße profitieren und zudem ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben.

### 5.4.1 Methodik und Bewertung nach EbM

Die Studie wurde multizentrisch, doppelblind und kontrolliert durchgeführt. Es nahmen 27 Typ-2-Diabetiker im Alter von 30 bis 70 Jahren teil, deren Diabetes-Diagnose drei oder mehr Monate zurücklag. Die Nüchternplasmaglukose betrug 7,0 bis 8,9 mmol/l, der BMI schwankte zwischen 22 und 36 kg/m<sup>2</sup> und die C-Peptid-Spiegel lagen über 0,6 µg/l (<0,2 nmol/l). Alle Probanden hatten im Vorfeld noch keine Sulfonylharnstoff-Therapie, standen unter diätetischer Behandlung und nahmen seit mindestens vier Wochen keine oralen Antidiabetika jeglicher Art ein. Die weiblichen Studienteilnehmer verwendeten weder Kontrazeptiva noch waren sie schwanger. Einen Überblick über die Patientendaten gibt Tabelle 11.

**Tab. 11: Basis-Daten der Studienteilnehmer**  
(Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)  
(mod. n. Fonseca et al., 2004, S. 1332)

	Nateglinide	Glyburide
Patients (n)	15	12
Age (y)	49,8 $\pm$ 2,2	57,9 $\pm$ 1,8 *
Range	(34-62)	(49-67)
Gender (%)		
Male	5 (33,3 %)	6 (50,0 %)
Female	10 (66,7 %)	6 (50,0 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,8 $\pm$ 1,0	31,2 $\pm$ 1,0
Duration of type 2 diabetes (mo)	28,3 $\pm$ 14,2	23,9 $\pm$ 5,4
C-peptide (nmol/l)	1,41 $\pm$ 0,11	1,15 $\pm$ 0,08
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,95 $\pm$ 0,3	6,73 $\pm$ 0,1
FPG (mmol/l)	7,7 $\pm$ 0,2	8,0 $\pm$ 0,2
Insulin (pmol/l)	66 $\pm$ 7,1	59 $\pm$ 9,0

\* P < .05.

### Glukose-Clamp Untersuchung:

Die Probanden waren zu Beginn der Untersuchung seit mindestens 10 Stunden nüchtern. Über zwei Stunden wurde durch Glukose-Infusion eine Hyperglykämie mit einem Plasmaglukose-Zielwert von 11,1 mmol/l erzeugt (Glukose-Clamp). 30 Minuten nach Beginn des Glukose-Clamps wurde den Probanden eine vergleichbare Einzeldosis Nateglinide (120 mg, n=15) oder Glibenclamid (10 mg, n=12) verabreicht. Am Ende des zweistündigen Glukose-Clamps wurden die Plasmaglukose- und Insulinspiegel für weitere vier Stunden gemessen. Das Hypoglykämie-Potential der jeweiligen Substanz wurde primär durch den Plasmaglukose-Minimalwert nach Beendigung der Glukose-Infusion eingeschätzt. Des Weiteren wurden die 4-Stunden-AUCs von Glukose und Insulin nach Ende der Infusion bestimmt.

Da es sich bei der Studie um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, kann die Evidenzklasse Ib zugeordnet werden. Die Studie gibt Aufschluss über das für die klinische Praxis relevante Hypoglykämierisiko. Ein Nachteil ist die relativ geringe Teilnehmerzahl. Ursprünglich wurden 60 Patienten ausgewählt, von denen aber nur 27 alle Einschlusskriterien erfüllten. Es handelt sich um ein akutes Mahlzeitenexperiment, dessen Aussagekraft geringer zu bewerten ist als Studien über einen längeren Zeitraum. Als Härtegrad erscheint mir B als passend.

### **5.4.2 Ergebnisse**

Abbildung 10 stellt die Plasmaglukosespiegel vor, während und nach dem 2-Stunden-Glukose-Clamp dar (Plasmaglukose-Zielwert: 11,1 mmol/l). Nach Beendigung der Glukose-Infusion fiel der Blutzucker in beiden Gruppen rapide ab, wobei Glibenclamid zu einer signifikant stärkeren Senkung führte („slope of glucose vs. time“).

In Abbildung 11 ist die Veränderung der Glukose- und der Insulinwerte nach Beendigung des Glukose-Clamps dargestellt. Zur Orientierung werden die Spanne für einen normalen FPG-Wert (4,2 bis 6,1 mmol/l) und der mittlere Basis-Insulinwert der jeweiligen Gruppe angegeben. In der Nateglinide-Gruppe sank der mittlere Plasmaglukosespiegel nach Beendigung der Infusion (time 0) stark ab und pendelte sich dann (time 100) im Normalbereich ein. Der Insulinspiegel fiel von der 40ten bis zur 240ten Minute nach Beendigung der Glukose-Infusion kontinuierlich ab und befand sich in der letzten Stunde der Untersuchung unter dem mittleren Basiswert. In der Glibenclamid-Gruppe sank der Plasmaglukosespiegel ebenfalls rapide ab

und unterschritt für die letzten zwei Untersuchungsstunden sogar den Normalbereich. Der Insulinspiegel fiel von der 40ten bis zur 220ten Minute kontinuierlich ab, lag aber für die letzte Stunde der Untersuchung immer noch über dem mittleren Basiswert, obwohl der Normalbereich für den Blutzuckerspiegel längst erreicht war.

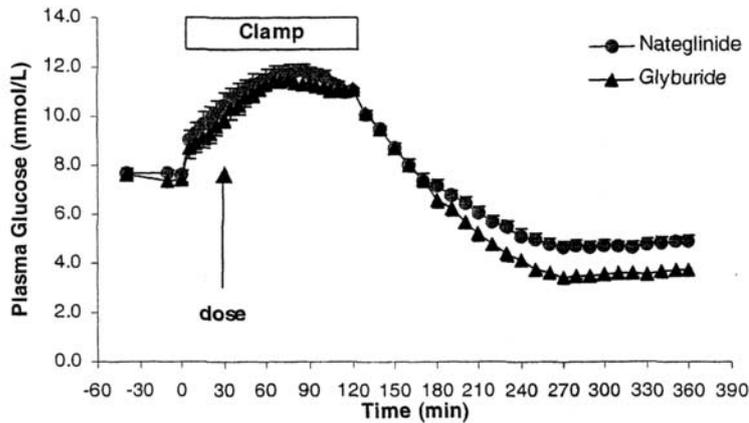


Abb. 10: Plasmaglukosespiegel vor, während und nach dem 2-h-Glukose-Clamp (Fonseca et al., 2004, S. 1333)

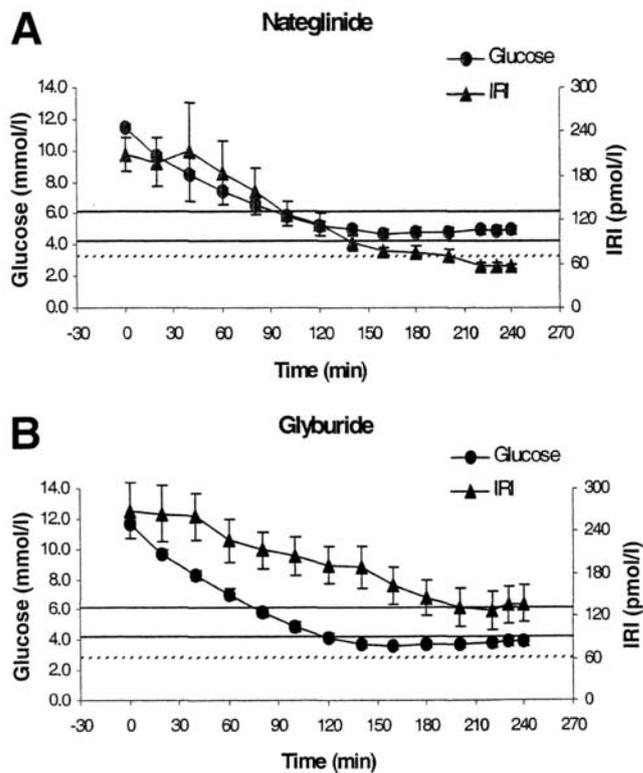


Abb. 11: Veränderung der Glukose- und Insulinwerte nach Beendigung des Glukose-Clamps (Fonseca et al., 2004, S. 1333)

Die Ermittlung der AUCs von Glukose und Insulin für die vier Stunden nach Beendigung der Infusion zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Nateglinide und Glibenclamid. Der Grad der Glukose-Senkung und der Insulin-Stimulation war somit ähnlich. Die Glukose-AUC für Nateglinide ( $24,4 \pm 1,4 \text{ mmol} \cdot \text{h/l}$ ) war etwas geringer, unterschied sich aber nicht signifikant von der AUC für Glibenclamid ( $26,7 \pm 1,1 \text{ mmol} \cdot \text{h/l}$ ). Die Insulin-AUC von Glibenclamid war etwas höher, aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zur Insulin-AUC von Nateglinide ( $694 \pm 134 \text{ pmol} \cdot \text{h/l}$  vs.  $447 \pm 104 \text{ pmol} \cdot \text{h/l}$ ).

In Bezug auf den mittleren Minimalwert für Glukose lag ein signifikanter Unterschied vor. Wie in Tabelle 12 ersichtlich, war der Minimalwert bei Glibenclamid signifikant geringer als bei Nateglinide und trat im Mittel zu einem früheren Zeitpunkt auf.

**Tab. 12: Mittlerer ( $\pm$  Standardabweichung) Blutzucker-Minimalwert nach dem Glukose-Clamp; Höhe und Zeitpunkt (mod. n. Fonseca et al., 2004, S. 1333)**

	<b>Nateglinide</b>	<b>Glyburide</b>
Glucose nadir (mmol/l)	$4,4 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2^*$
Time to glucose nadir (minutes post-clamp)	$175 \pm 11$	$150 \pm 6$

\*P < .025 vs. nateglinide by ANOVA

Hypoglykämien mit entsprechenden Symptomen und Plasmaglukosewerten von  $2,8 \text{ mmol/l}$  oder geringer traten bei zwei von zwölf Probanden unter Glibenclamid-Gabe ( $16,7 \%$ ) und bei keinem unter Nateglinide-Gabe auf.

### 5.4.3 Diskussion

Aus der Studie geht hervor, dass Nateglinide ein geringeres Hypoglykämie-Potential als Glibenclamid aufweist. Dies hängt scheinbar mit der glukoseabhängigen Insulinfreisetzung von Nateglinide zusammen, die bereits in anderen Studien beobachtet wurde (Hu et al., 2001, S. 63-72). Die unterschiedliche Pharmakokinetik von Nateglinide und Glibenclamid spielt sicherlich ebenfalls eine Rolle. So ist bekannt, dass die Plasmahalbwertszeit von Glibenclamid viel länger als die von Nateglinide ist (10 Stunden vs. 1,5 Stunden) (Karara et al., 1999, S. 172-179; Schwinghammer et al., 1991, S. 532-538). Dies führt zu einer längeren Wirkdauer von Glibenclamid und entsprechend zu einer stärkeren Senkung der Nüchternplasmaglukose. Die Tatsache, dass Glibenclamid zwar eine insgesamt stärkere blutzuckersenkende Wirkung hat, aber auch mit einem höheren Hypoglykämierisiko verbunden ist, lässt die Nateglinide-

Therapie in erster Linie für Typ-2-Diabetiker mit leicht erhöhten Nüchternplasmaglukose-Werten (alle Probanden dieser Studie) als sinnvoll erscheinen. Leicht erhöhte Nüchternplasmaglukose-Werte liegen vor allem in der Anfangsphase der Stoffwechselstörung Diabetes mellitus vor.

Die Autoren raten zum Einsatz von Nateglinide bei älteren Typ-2-Diabetikern sowie bei Patienten mit einem ischämischen Herzmuskelschaden, vorausgesetzt es liegen keine hohen Nüchternplasmaglukose-Werte vor. Besonders bei älteren Personen kann die Hypoglykämie mit reversiblen Symptomen der zerebralen Durchblutungsstörung, z. B. Hemiparese, einhergehen (Berger et al., 2000, S. 378). Zu bedenken ist hierbei, dass bei älteren Patienten das Risiko einer Unterzuckerung durch Appetitmangel, Kau-/Schluckschwierigkeiten oder Abneigungen gegen bestimmte Speisen besonders hoch ist. Ob eine Hypoglykämie bei Patienten mit Vorschädigung des Herzens einen Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen auslösen kann, ist nicht gesichert, wird aber immer wieder diskutiert (Berger et al., 2000, S. 378; vgl. hierzu auch Kapitel 5.2.2).

Im Hinblick auf die Fragestellung der Diplomarbeit liefert die Studie Informationen zum Hypoglykämierisiko von Nateglinide versus Glibenclamid. Durch die Studie werden die unterschiedliche Wirkweise der beiden Insulinsekretagoga und die hieraus resultierenden Folgen deutlich.

## **5.5 Clinical Experience with Repaglinide in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Shapiro et al., 2005)**

Die Autoren Shapiro et al. untersuchten die Hypothese, dass Repaglinid genauso effektiv wie die Sulfonylharnstoffe sei und überdies ein geringeres Hypoglykämierisiko aufweise. Hierzu führten sie eine klinische Studie ohne Randomisierung und ohne Kontrollgruppe über 4-8 Wochen mit 688 nicht mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern aus Israel durch.

### 5.5.1 Methodik und Bewertung nach EbM

An dieser klinischen Studie beteiligten sich 97 Hausarztpraxen und 12 diabetologische Schwerpunktpraxen in Israel. Es nahmen 688 Typ-2-Diabetiker zwischen 26 und 95 Jahren teil, wobei das Alter der meisten zwischen 56 und 65 Jahren lag. Ausschlusskriterien waren eine Insulinbehandlung und ein gut eingestellter Diabetes ( $\text{HbA}_{1\text{C}} < 7\%$ ).

Die Patienten wurden nach vorliegender Therapie in drei Gruppen aufgeteilt:

- a) Sulfonylharnstoff (Gruppe 1, n=132),
- b) Metformin mit oder ohne Sulfonylharnstoff (Gruppe 2, n=302) sowie
- c) Lebensstiländerung, d. h. Diät/Bewegung (Gruppe 3, n=254).

Zu Studienbeginn wurde die Therapie bei allen Patienten auf Repaglinid umgestellt. Nur die Patienten mit Metformin plus Sulfonylharnstoff nahmen weiterhin Metformin ein und tauschten Sulfonylharnstoff gegen Repaglinid. Es wurde mit einer Dosis von 0,5 mg pro Mahlzeit begonnen, die je nach Entwicklung des Blutzuckerspiegels angepasst wurde.

Folgende Parameter wurden zu Studienbeginn und 4-8 Wochen nach Umstellung auf Repaglinid erhoben:

- Nüchternplasmaglukose,
- $\text{HbA}_{1\text{C}}$  sowie
- Körpergewicht.

Mithilfe eines Fragebogens wurde die Anzahl der täglichen Mahlzeiten und die Einnahme von Zwischenmahlzeiten aus Angst vor Hypoglykämien bestimmt.

Da bei dieser Studie keine Randomisierung und keine Kontrollgruppe vorlag, sie ansonsten aber gut angelegt wurde (Protokoll, Labortechniken und Statistik werden im Artikel aufgeführt), kann meiner Meinung nach der Evidenzgrad IIb vergeben werden. Die Studie wurde in Kooperation mit Arztpraxen und somit unter realen Bedingungen durchgeführt. Die Studiendauer ist recht kurz (4 bis 8 Wochen). Als Härtegrad erscheint mir B als passend.

## 5.5.2 Ergebnisse

Die Parameter wurden durch die Umstellung auf Repaglinid wie folgt gesenkt:

- Nüchternplasmaglukose: von  $191 \pm 2,4$  auf  $155 \pm 2,0$  mg/dl ( $p < 0,0001$ ),
- HbA<sub>1C</sub>: von  $8,8 \pm 0,1$  auf  $7,7 \pm 0,1$  % ( $p < 0,0001$ ),
  - o Gruppe 1: Senkung um  $1,04 \pm 0,22$  % ( $p < 0,0001$ ),
  - o Gruppe 2: Senkung um  $1,14 \pm 0,24$  % ( $p < 0,0001$ ),
  - o Gruppe 3: Senkung um  $1,51 \pm 0,31$  % ( $p < 0,0137$ ),
- Gewicht: von  $81,3 \pm 0,7$  auf  $80,2 \pm 0,7$  kg ( $p < 0,0001$ ),
- Anzahl der Mahlzeiten: von  $2,9 \pm 0,4$  auf  $2,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ),
- Zwischenmahlzeiten aus Angst vor Hypoglykämien (betrifft Gruppe 1 und 2):  
157 auf 97 ( $p < 0,001$ ).

Während der Studie traten keine ernsten Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Hypoglykämien, auf.

## 5.5.3 Diskussion

Aus der Studie geht hervor, dass Repaglinid sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie mit Metformin wirksam ist. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch nach den vier bis acht Behandlungswochen mit Repaglinid die allgemeinen Therapie-Zielwerte für die Nüchternplasmaglukose und den HbA<sub>1C</sub>-Wert (vgl. Tab. 2, S. 13) im Mittel nicht erreicht wurden.

Bei nur mit Diät und Bewegung vorbehandelten Diabetikern war die Wirkung von Repaglinid stärker als bei mit Sulfonylharnstoff vortherafierten Patienten. Eine mögliche Erklärung könnte die Desensibilisierung der Beta-Zellen durch ständige Stimulation unter Sulfonylharnstoff-Gabe sein (Karam et al., 1986, S. 1314-1319). Laut der in dieser Diplomarbeit in Kapitel 5.2 aufgeführten Übersichtsarbeit wird dies in Fachkreisen jedoch kontrovers diskutiert.

Unter Repaglinid-Therapie wurde im Vergleich zur Sulfonylharnstoff-Therapie in geringerem Maße aus Angst vor Hypoglykämien gegessen. Es wurden weniger Mahlzeiten eingenommen und es kam zu einem Gewichtsverlust. Es wird deutlich, dass Repaglinid den Patienten die Möglichkeit einer flexibleren Gestaltung des Alltags bzw. der Mahlzeiten gibt.

Die Studie liefert Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Repaglinid. Der Vergleich mit den Sulfonylharnstoffen ist nur begrenzt möglich, da es sich um keine direkte Vergleichsstudie handelt. HbA<sub>1C</sub>-Wert, Nüchternplasmaglukose und Körpergewicht wurden dokumentiert. Zum Hypoglykämierisiko wurde lediglich die Angabe gemacht, dass keine schweren Hypoglykämien auftraten. Daten zur postprandialen Plasmaglukose wurden nicht erhoben, obwohl die Glinide gerade hier zu einer starken Senkung führen. Zu beachten ist die Tatsache, dass auch die Kombinationsbehandlung Repaglinid/Metformin untersucht wurde. Dies entspricht nicht der Fragestellung der Diplomarbeit.

## **5.6 Postmarketing Surveillance Study of Nateglinide in Japan (Taki et al., 2005)**

Bei dieser Anwendungsbeobachtung wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Nateglinide untersucht. An der Studie beteiligten sich 606 medizinische Einrichtungen in Japan. Insgesamt nahmen 3254 nicht-insulinpflichtige Diabetiker teil. Der Studienzeitraum reichte von Oktober 1999 bis September 2002.

### **5.6.1 Methodik und Bewertung nach EbM**

Die Patienten wurden mit dem Zeitpunkt der Verordnung von Nateglinide (Mono- oder Kombinationstherapie) in die Studie eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug bei jedem Probanden 12 Wochen.

An der Untersuchung zur Sicherheit von Nateglinide nahmen 3150 Patienten teil. Die zu Studienbeginn erhobenen Daten sind in Tab. 13 dargestellt. Es handelte sich um 57 % männliche und folglich 43 % weibliche Patienten. Das mittlere Alter lag zwischen  $61,9 \pm 11,6$  Jahren. Der mittlere BMI betrug  $23,90 \pm 3,67 \text{ kg/m}^2$  und die mittlere Diabetesdauer schwankte zwischen  $6,3 \pm 6,1$  Jahren. Alle in den 12 Wochen aufgetretenen Nebenwirkungen wurden verzeichnet.

**Tab. 13: Basis-Daten der 3150 Patienten, die an der Untersuchung zur Sicherheit teilnahmen (mod. n. Taki et al.; 2005, S. 516)**

Safety Analysis Population (n=3150)	No. Cases (%)
Sex	
Male	1806 (57,33)
Female	1344 (42,67)
Age	
<45 y	219 (6,96)
45-<55 y	610 (19,38)
55-<65 y	948 (30,12)
65-<75 y	953 (30,28)
$\geq 75$ y	417 (13,25)
BMI	
<18,5 kg/m <sup>2</sup>	169 (5,55)
18,5-<25 kg/m <sup>2</sup>	1832 (60,16)
25-<30 kg/m <sup>2</sup>	875 (28,74)
$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	169 (5,55)
Inpatients and outpatients	
Inpatients	102 (3,24)
Outpatients	2765 (87,86)
Inpatients and outpatients	280 (8,90)
Duration of diabetes	
<3 y	721 (33,10)
3-<10 y	920 (42,24)
$\geq 10$ y	537 (24,66)
Complications	
Without complications	777 (24,73)
With complications	2365 (75,27)
Types of complications	
Hypertension	1202 (38,26)
Hyperlipidemia	1060 (33,74)
Hepatic function disorder	561 (17,85)
Renal function disorder	353 (11,23)
Diabetic neuropathy	297 (9,45)
Retinopathy	329 (10,47)
Ischemic heart disease	213 (6,78)
Others	924 (29,41)
Diabetic agents used within 1 month before nateglinide administration	
Without diabetic agent	1747 (55,48)
With diabetic agent	1402 (44,52)
Diabetic agent used	
Sulfonylureas	658 (20,90)
alpha-Glucosidase inhibitors	692 (21,98)
Biguanides	86 (2,73)
Insulin sensitizing agents	80 (2,54)

Insulin preparations	164 (5,21)
Concurrent therapy with other diabetic agent	
Without other diabetic agent	2415 (76,69)
With other diabetic agent	734 (23,31)
Other diabetic agent concurrently used	
Sulfonylureas	82 (2,60)
alpha-Glucosidas inhibitors	533 (16,92)
Biguanides	110 (3,49)
Insulin sensitizing agents	57 (1,81)
Insulin preparations	33 (1,05)
Kinds of concomitant drugs, other than diabetic agents	
Antihypertensive agents	715 (22,71)
Agents for hyperlipidemia	696 (22,10)
Vasodilators	657 (20,86)
Agents for peptic ulcer	334 (10,61)
Average daily dose (270 mg is approved in Japan)	
<240 mg	617 (19,59)
240-<300 mg	2494 (79,17)
≥300 mg	39 (1,24)

Background data collected from the safety analysis population (n=3150) are summarized.  
Cases whose data for each item were unknown or were not provided are excluded from the count.

An der Untersuchung zur Wirksamkeit von Nateglinide nahmen 3135 Patienten teil. Als Hauptparameter der Blutzuckerkontrolle wurden Nüchternplasmaglukose, 2-h-postprandiale Plasmaglukose und HbA<sub>1C</sub>-Wert erhoben. Die behandelnden Ärzte gaben eine Bewertung hinsichtlich der Effektivität von Nateglinide ab.

Dieser Studie ist meiner Meinung nach die Evidenzklasse III und der Härtegrad B zuzuordnen. Es handelt sich um eine gut angelegte, nicht-experimentelle, deskriptive Studie, die im Rahmen des Praxisalltags durchgeführt wurde.

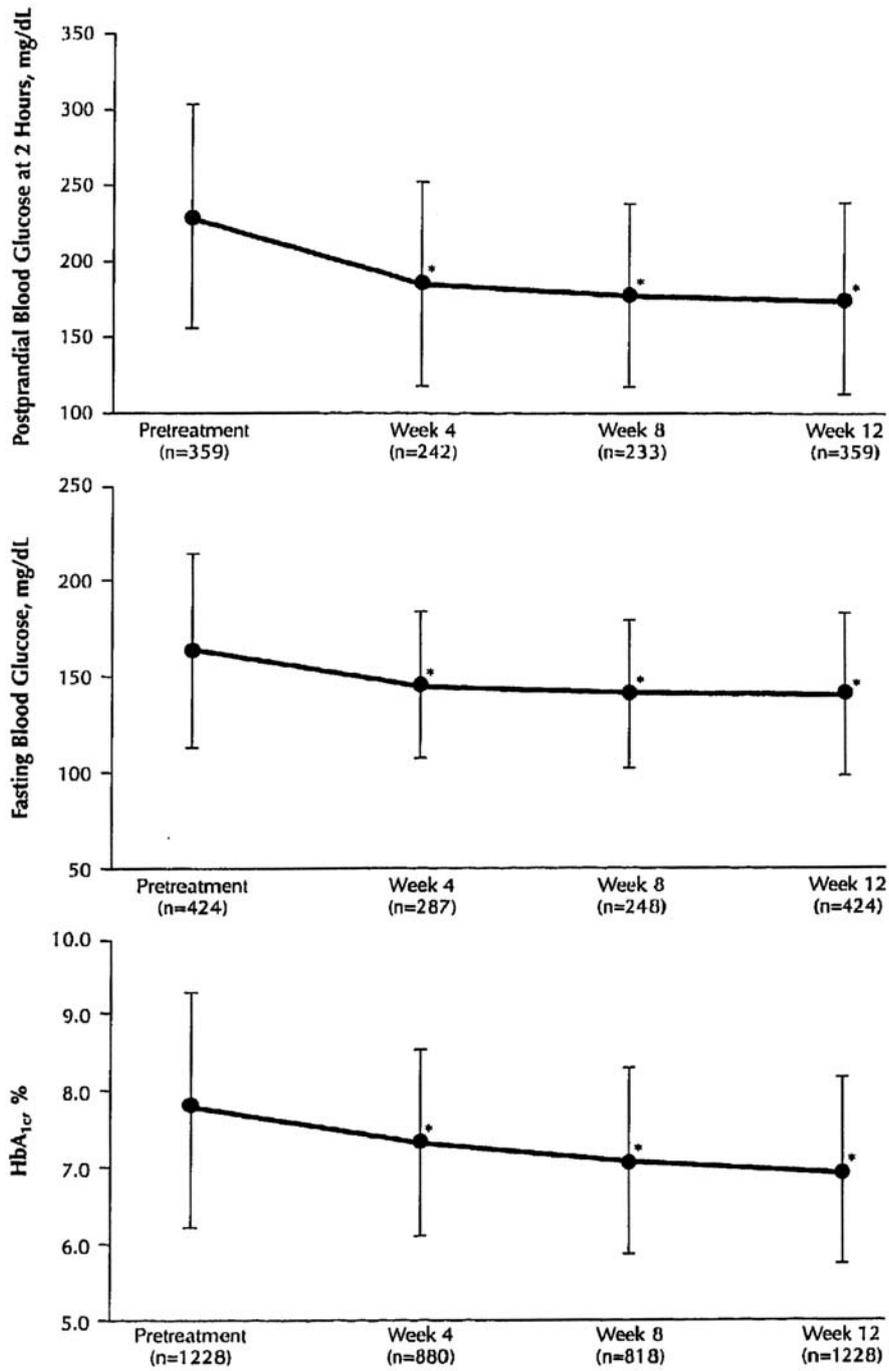
## 5.6.2 Ergebnisse

Nebenwirkungen traten bei 7,40 % der Studienteilnehmer auf (233 von 3150 Patienten, 299 Episoden). Hierbei waren Hypoglykämien am häufigsten (1,62 %, 51/3150). Bei drei Fällen lag eine schwere Hypoglykämie vor. Nebenwirkungen wurden v. a. bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion beobachtet. Ein signifikantes Auftreten von Nebenwirkungen innerhalb anderer Personengruppen konnte nicht festgestellt werden.

In Bezug auf die Gewichtsentwicklung kam es im Laufe der 12 Wochen im Mittel zu einer BMI-Senkung (von  $24,07 \pm 3,37 \text{ kg/m}^2$  auf  $23,07 \pm 3,68 \text{ kg/m}^2$ ;  $n=956$ ).

Die Effekte von Nateglinide im Hinblick auf die Blutzuckereinstellung werden in Abbildung 12 ersichtlich. Die HbA<sub>1C</sub>-Senkung betrug 0,81 % von  $7,70 \pm 1,53 \%$  auf  $6,89 \pm 1,22 \%$ . Der postprandiale Glukosewert verringerte sich um 54,05 mg/dl von  $228,91 \pm 73,69 \text{ mg/dl}$  auf  $174,86 \pm 62,86 \text{ mg/dl}$ . Der Nüchternplasmaglukosewert sank um 23,73 mg/dl von  $164,15 \pm 51,42 \text{ mg/dl}$  auf  $140,43 \pm 42,63 \text{ mg/dl}$ . Besonders wirksam war Nateglinide als Monotherapie bei Patienten ohne vorherige Behandlung mit Antidiabetika (vgl. Tab. 14). Knapp die Hälfte der Patienten dieser Gruppe erreichte bzw. unterschritt den HbA<sub>1C</sub>-Zielwert von 6,5 %. Eine gute Wirksamkeit wurde ebenfalls bei der Personengruppe mit kurzer Diabetesdauer beobachtet. Bei mit Sulfonylharnstoff vorbehandelten Patienten ergab sich keine signifikante Verbesserung des HbA<sub>1C</sub>-Wertes. Nateglinide war bei adipösen und bei normalgewichtigen Patienten gleich wirksam. Die HbA<sub>1C</sub>-Senkung fiel bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) geringer als bei jüngeren aus. Einen Überblick zur Wirksamkeit gibt Tabelle 15.

Die Wirksamkeit von Nateglinide wurde von den behandelten Ärzten mit 76,40 % (2127/2784) eingeschätzt, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der Bewertung hinsichtlich des Patientenalters gab.



\* $P < .01$ .

Patients whose pretreatment and posttreatment data were available were selected for assessment. Data are shown as mean  $\pm$  SD. Statistical analysis was performed with paired  $t$  test between pretreatment and posttreatment.

Abb. 12 : Die Effekte von Nateglinide auf die Blutzuckerkontrolle (Taki et al., 2005, S. 521)

**Tab. 14: Vergleich der HbA<sub>1c</sub>-Werte vor und nach der Nateglinide-Behandlung bei den nicht mit oralen Antidiabetika vorbehandelten Patienten mit Nateglinide-Monotherapie (mod. n. Taki et al., 2005, S. 522)**

Pretreatment HbA <sub>1c</sub>	Posttreatment HbA <sub>1c</sub>							Total
	≤6,5	6,6-7,0	7,1-7,5	7,6-8,0	8,1-8,5	8,6-9,0	≥9,1	
≤6,5	80	4	2	0	0	0	0	86
6,6-7,0	75	17	8	2	1	0	2	105
7,1-7,5	64	40	18	4	2	1	0	129
7,6-8,0	36	28	17	7	8	0	0	96
8,1-8,5	12	16	14	11	7	1	1	62
8,6-9,0	9	6	9	6	3	0	0	33
≥9,1	29	17	21	10	14	6	9	106
Total	305	128	89	40	35	8	12	617

Patients who were medication naive and treated with nateglinide alone and whose pretreatment and posttreatment HbA<sub>1c</sub> values were available were selected for assessment.

Pretreatment and posttreatment HbA<sub>1c</sub> values were compared with each other. The number of cases is shown in the table.

**Tab. 15: Die Effekte von Nateglinide hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Senkung in Bezug auf den Patientenhintergrund (Taki et al., 2005, S. 523)**

	No. Cases	HbA <sub>1c</sub> (%) Mean±SD			Statistics	
		Pretreatment	Week 12	Week 12 Pretreatment	Pretreatment vs Week 12 Paired t Test	By Background F Test
Age, y						
<65	681	7.89±1.63	6.97±1.24	-0.92±1.55	P<.001	P=.005
≥65	546	7.47±1.36	6.78±1.18	-0.69±1.24	P<.001	
BMI, kg/m <sup>2</sup>						
<25	761	7.73±1.63	6.85±1.20	-0.88±1.50	P<.001	P=.070 NS
≥25	441	7.69±1.35	6.96±1.24	-0.73±1.29	P<.001	
Duration of diabetes, y						
<3	257	7.96±1.79	6.72±1.14	-1.24±1.65	P<.001	P<.001
3 - <10	404	7.57±1.30	6.98±1.19	-0.59±1.25	P<.001	
≥10	206	7.60±1.34	7.13±1.40	-0.47±1.28	P<.001	
Diabetic agents used within 1 month before nateglinide						
Without diabetic agent	668	7.91±1.53	6.74±1.06	-1.18±1.34	P<.001	P<.001
Sulfonylureas	250	7.18±1.48	7.25±1.57	0.07±1.34	P=.419 NS	
α-Glucosidase inhibitors	295	7.56±1.36	7.07±1.38	-0.50±1.27	P<.001	

Patients whose pretreatment and posttreatment HbA<sub>1c</sub> values were available were selected for assessment.

Data are shown as mean±SD. Statistical analysis was performed with paired t test between pretreatment and posttreatment and F test between patient backgrounds.

NS=not significant.

### 5.6.3 Diskussion

Die Untersuchung ergab für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ein signifikant erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich Hypoglykämien. Bei dieser Patientengruppe sollte die Verschreibung von Nateglinide mit Vorsicht erfolgen. Bei anderen Personengruppen, z. B. älteren Patienten, wurde kein signifikantes Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. Dies hängt sicherlich mit der geringen Hypoglykämiegefahr unter Nateglinide zusammen. Ältere Personen sind durch Appetitmangel, Kau-/Schluckbeschwerden und/oder Abneigungen gegen bestimmte Speisen bekanntlich besonders anfällig für Hypoglykämien (vgl. Kapitel 5.4.3) und können von der unter Nateglinide gegebenen Möglichkeit, die Medikamenteneinnahme auf die Nahrungsaufnahme abzustimmen, im besonderen Maße profitieren.

Die Nebenwirkung „Gewichtszunahme“ wurde separat erhoben. Im Mittel sank der BMI im Laufe der 12 Wochen. Dies hängt sicherlich, wie bereits des öfteren erwähnt, mit geringeren Insulinüberschüssen zu Zeiten, in denen kein Insulin benötigt wird, zusammen (vgl. Kapitel 2.4.1).

Nateglinide führte zu einer mittleren Absenkung der Nüchternplasmaglukose um 23,72 mg/dl auf 140 mg/dl, des postprandialen Blutzuckers um 54,05 mg/dl auf 175 mg/dl und des HbA<sub>1C</sub>-Wertes um 0,81 % auf 6,9 %. Im Mittel wurde somit der „akzeptable“ Bereich für die allgemeinen Therapieziele erreicht (vgl. Tab. 2, S. 13). Hierbei ist zu beachten, dass die Ausgangswerte in den anderen betrachteten Studien (vgl. Kapitel 5.3 und 5.5) höher waren. Zudem zeigt die Standardabweichung (vgl. Abb. 12), dass die Blutzuckereinstellung auch in dieser Studie teilweise nicht zufriedenstellend war.

Hinsichtlich der Wirksamkeit wurde kein Unterschied zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten (BMI 25 kg/m<sup>2</sup> oder höher) festgestellt. Die HbA<sub>1C</sub>-Senkung fiel bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) etwas geringer aus als bei jüngeren. Bei der Bewertung der Wirksamkeit durch den behandelnden Arzt wurde kein Unterschied hinsichtlich des Patientenalters deutlich. Möglicherweise beschränkten sich die Ärzte bei ihrer Beurteilung nicht nur auf den HbA<sub>1C</sub>-Wert, sondern schlossen auch andere Parameter (postprandialer Blutzucker etc.) mit ein. Besonders wirksam war Nateglinide bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Antidiabetika. Der HbA<sub>1C</sub>-Wert sank bei diesen Probanden um 1,18 %, wodurch knapp die

Hälfte der Patienten dieser Gruppe einen HbA<sub>1C</sub>-Wert von 6,5 % erreichte bzw. unterschritt. Bei mit Sulfonylharnstoff vorbehandelten Patienten trat keine signifikante Senkung des HbA<sub>1C</sub>-Wertes auf. Eine mögliche Erklärung könnte die immer wieder angeführte Desensibilisierung der Beta-Zellen durch ständige Stimulation unter Sulfonylharnstoff-Gabe sein. Bekanntlich wird diese Vermutung jedoch kontrovers diskutiert und der Funktionsverlust der Beta-Zellen wird vielfach als Folge des Diabetes an sich interpretiert (vgl. Kapitel 5.2.2). Ebenfalls wirksam war die Nateglinide-Therapie bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer. Lag die Diagnose des Diabetes höchstens drei Jahre zurück, wurde eine Senkung des HbA<sub>1C</sub>-Wertes um 1,24 % ermittelt. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Patienten mit einer langen Diabetesdauer in der Regel bereits mit Antidiabetika vorbehandelt wurden. Denn Diabetiker mit langer Krankheitsdauer, aber ohne Vorbehandlung, reagierten in dieser Studie günstig auf die Therapie mit Nateglinide (mittlere HbA<sub>1C</sub>-Senkung um 0,99 %).

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung zur Sicherheit bzw. zu den Nebenwirkungen, Gewichtszunahme eingeschlossen, dass der Einsatz von Nateglinide bei älteren sowie bei Übergewichtigen Patienten als sinnvoll erscheint.

Aus der Untersuchung zur Wirksamkeit ergibt sich, dass Nateglinide anscheinend für Patienten mit niedrigen Nüchternplasmaglukose-Werten, kurzer Diabetesdauer und keiner Vorbehandlung mit Antidiabetika sehr gut geeignet ist.

Die Studie untersuchte alle Parameter der Glukotrias, das Hypoglykämierisiko und die Gewichtsentwicklung. Trotzdem ist sie nur begrenzt aufschlussreich im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit der Nateglinide-Monotherapie. Bei einigen Patienten (genaue Anzahl wird aus dem Artikel nicht ersichtlich) wurde Nateglinide in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika eingesetzt. Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit sind in diesen Fällen nur unter Vorbehalt zu treffen. In der Studie wird nicht deutlich, welche Auslöser zu den aufgetretenen Hypoglykämien führten. Der Einfluss vorheriger Therapien auf die Nateglinide-Therapie bleibt ebenfalls ungewiss. Dies stellten auch die Durchführenden der Studie fest und entschlossen sich zu einer weiterführenden Untersuchung (Kapitel 5.7). Bei der weiterführenden Untersuchung wurde konkret festgelegt, dass nur Typ-2-Diabetiker teilnehmen. Der Begriff „non insulin dependent diabetes“ wurde nicht mehr verwendet. Denn dies führte dazu, dass bei der Sicherheitsbeurteilung ein Patient mit Steroid Diabetes (Hyperkortizismus) eingeschlossen wurde.

## **5.7 Postmarketing Study of Nateglinide in Japan: Treatment of Medication-Naive Patients With Type 2 Diabetes (Taki et al., 2005)**

Diese Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Sicherheit der Nateglinide-Monotherapie schloss sich an die in Kapitel 5.6 beschriebene Studie an. Die Anwendungsbeobachtung wurde zwischen Juli 2001 und Mai 2003 durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde auf die hypoglykämieauslösenden Faktoren gelegt. Es beteiligten sich 139 medizinische Einrichtungen in Japan. Insgesamt nahmen 547 Typ-2-Diabetiker teil. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines milden Diabetes (Nüchternplasmaglukose von 150 mg/dl oder geringer) und keine vorherige Therapie mit Antidiabetika.

### **5.7.1 Methodik und Bewertung nach EbM**

Der Beobachtungszeitraum betrug 12 Wochen, wie bei der vorangegangenen Studie.

An der Untersuchung zur Sicherheit der Nateglinide-Monotherapie nahmen 525 Patienten teil (vgl. Abb. 13). Die zu Studienbeginn erhobenen Daten sind in Tabelle 16 dargestellt. Es handelte sich um 63 % männliche und folglich 37 % weibliche Probanden. Das mittlere Alter lag zwischen  $61,7 \pm 10,7$  Jahren. Der mittlere BMI betrug  $24,16 \pm 3,31$  kg/m<sup>2</sup> und die mittlere Diabetesdauer  $5,3 \pm 5,9$  Jahre. Alle in den 12 Wochen aufgetretenen Nebenwirkungen wurden verzeichnet.

Bei den Patienten mit Hypoglykämie-Symptomen wurde Folgendes erhoben:

- Schweregrad und Behandlungsart der Hypoglykämie,
- Zeitspanne zwischen Nateglinide-Einnahme und Mahlzeit,
- Zeitpunkt des Eintretens der Symptome,
- Blutzuckerspiegel bei Auftreten der Symptome,
- Nateglinide-Dosis,
- Nierenfunktion des Patienten sowie
- Nahrungsaufnahme und Schweregrad der körperlichen Belastung vor dem Auftreten der Hypoglykämie.

An der Untersuchung zur Wirksamkeit der Nateglinide-Monotherapie nahmen 522 Patienten teil (vgl. Abb. 13). Als Hauptparameter der Blutzuckerkontrolle wurden Nüchternplasmaglukose, 2-h-postprandiale Plasmaglukose und HbA<sub>1c</sub>-Wert erhoben. Zusätzlich gaben die behandelnden Ärzte eine Bewertung hinsichtlich der Wirksamkeit von Nateglinide ab.

Dieser Studie ist meiner Ansicht nach ebenfalls die Evidenzklasse III und der Härtegrad B zuzuordnen. Es handelt sich wieder um eine gut angelegte, nicht-experimentelle, deskriptive Studie, die im Rahmen des Praxisalltags durchgeführt wurde.

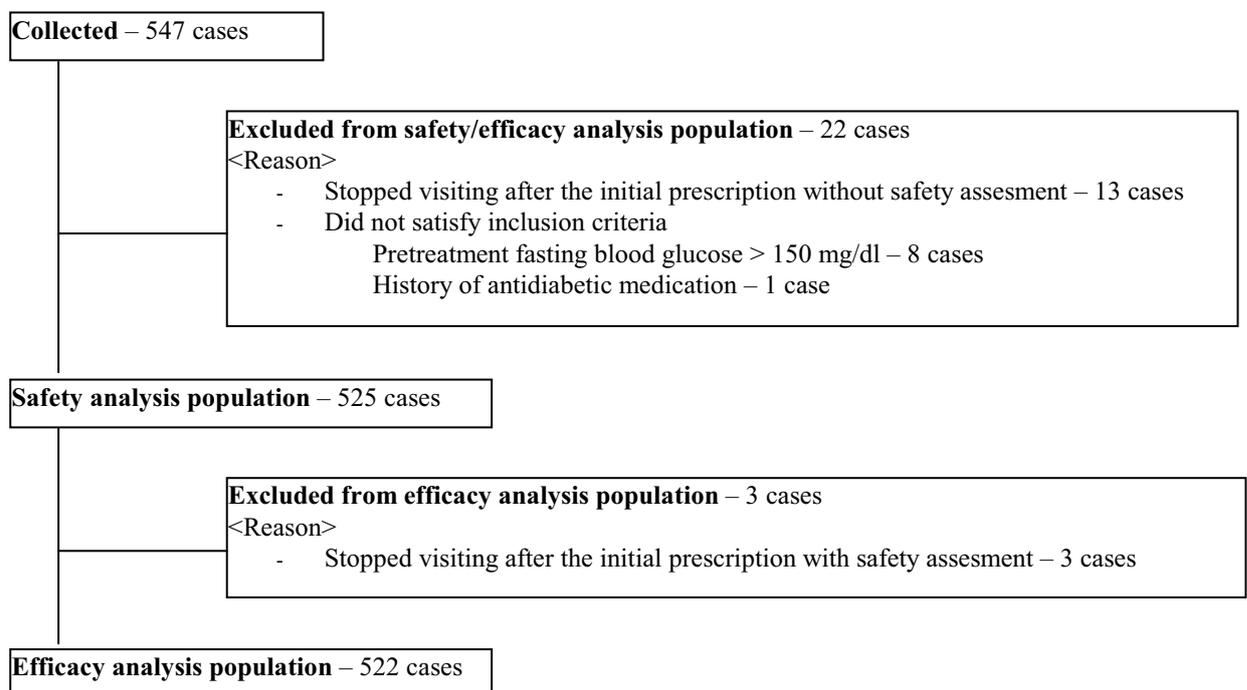


Abb. 13: Studienteilnehmer (mod. n. Taki et al., 2005, S. 623)

**Tab. 16: Basis-Daten der 525 Patienten, die an der Untersuchung zur Sicherheit teilnahmen**  
(mod. n. Taki et al., 2005, S. 624)

Safety Analysis Population (n=525)	No. Cases (%)
Sex	
Male	331 (63,05)
Female	194 (36,95)
Age	
<45 y	30 (5,71 %)
45-<55 y	101 (19,24)
55-<65 y	166 (31,62)
65-<75 y	166 (31,62)
≥75 y	62 (11,81)
BMI	
<18,5 kg/m <sup>2</sup>	17 (3,26)
18,5-<25 kg/m <sup>2</sup>	304 (58,35)
25-<30 kg/m <sup>2</sup>	175 (33,59)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	25 (4,80)
Inpatients and outpatients	
Inpatients	12 (2,29)
Outpatients	454 (86,48)
Inpatients and outpatients	59 (11,24)
Duration of diabetes	
<3 y	146 (38,73)
3-<10 y	158 (41,91)
≥10 y	73 (19,36)
Complications	
Without complications	136 (26,00)
With complications	387 (74,00)
Types of complications	
Hypertension	188 (35,95)
Hyperlipidemia	183 (34,99)
Hepatic function disorder	107 (20,46)
Concomitant drugs	
Without concomitant drugs	225 (42,86)
With concomitant drugs	300 (57,14)
Types of concomitant drugs	
Antihypertensive agents	123 (23,43)
Agents for hyperlipidemia	123 (23,43)
Vasodilators	106 (20,19)
Concurrent therapy	
Without concurrent therapy	53 (10,10)
With concurrent therapy	472 (89,90)
Types of concurrent therapy	
Diet and exercise	334 (63,62)
Diet	136 (25,90)
Exercise	2 (0,38)
Average daily dose (270 mg is approved in Japan)	
<240 mg	96 (18,29)
240-<300 mg	425 (80,95)
≥300 mg	4 (0,76)

Background data collected from the safety analysis population (n=525) are summarized. Patients whose data are unknown or were not provided are excluded from the count.

## 5.7.2 Ergebnisse

Nebenwirkungen traten bei 7,62 % der Studienteilnehmer auf (40 von 525 Patienten, 59 Episoden). Ein signifikantes Auftreten von Nebenwirkungen innerhalb einzelner Personengruppen wurde nicht beobachtet. Hypoglykämie war die häufigste Nebenwirkung (2,10 %, 11/525). Bei neun von insgesamt elf Hypoglykämiefällen war kein therapeutisches Einschreiten notwendig. Ein Studienteilnehmer hatte eine schwere Hypoglykämie. Nächtliche oder langanhaltende Hypoglykämien traten nicht auf.

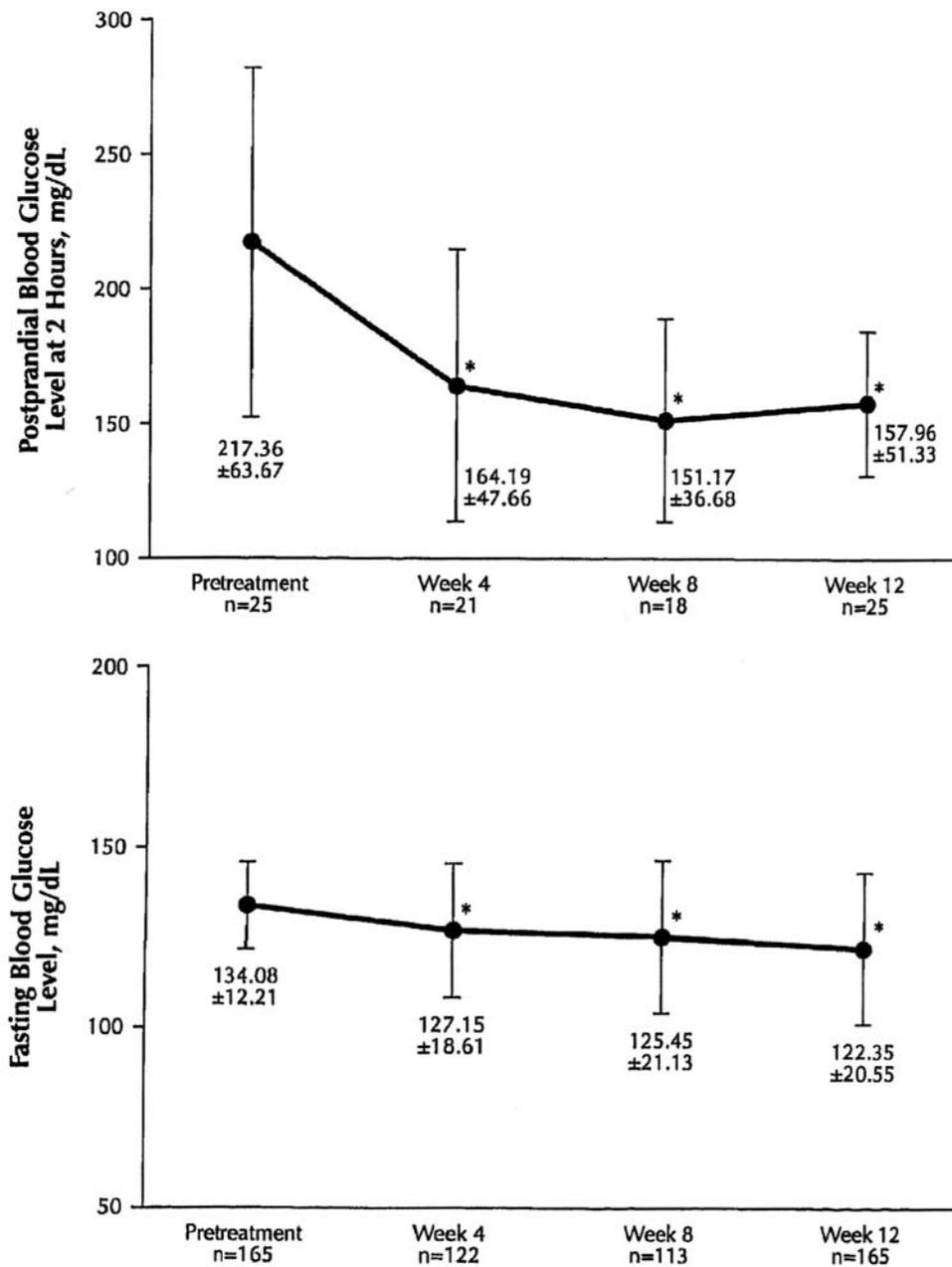
Einen Überblick über die hypoglykämieauslösenden Faktoren gibt Tabelle 17. So trat die schwere Hypoglykämie bei einem Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung auf, der zudem das Medikament nach der Mahlzeit und nicht wie empfohlen 10 Minuten vor der Mahlzeit eingenommen hatte (Tab. 17, Fall 2). Bei einem anderen Patienten kam es nach einer Gastrektomie durch das Dumping-Syndrom zu einer milden Hypoglykämie (Tab. 17, Fall 7). Ein Hypoglykämie-Fall lässt sich auf unzureichende Nahrungszufuhr (Tab. 17, Fall 1) zurückführen. Ein Patient sieht in zu schwerer körperlicher Belastung die Ursache für die Hypoglykämie (Tab. 17, Fall 11). Bei den verbleibenden 7 Patienten ist der Auslöser der Hypoglykämie nicht ersichtlich.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle sind in Abbildung 14 und 15 dargestellt. Die 2-h-postprandiale Plasmaglukose sank um 59,40 mg/dl von  $217,36 \pm 63,67$  auf  $157,96 \pm 51,33$  mg/dl ( $n=28$ ). Die Nüchternplasmaglukose wurde um 11,73 mg/dl von  $134,08 \pm 12,21$  auf  $122,35 \pm 20,55$  mg/dl gesenkt ( $n=165$ ). Nach der 12-wöchigen Therapie mit Nateglinide kam es zu einer HbA<sub>1C</sub>-Senkung um 0,82 % ( $n=266$ ) von  $7,15 \pm 0,94$  auf  $6,33 \pm 0,71$  %. 172 von 266 Patienten (64,66 %) erreichten einen HbA<sub>1C</sub>-Wert von 6,5 % oder niedriger. Hierbei gab es keine Unterschiede zwischen einzelnen Personengruppen.

Eine Bewertung der Wirksamkeit von Nateglinide durch den behandelnden Arzt wurde bei 487 Patienten vorgenommen. Die Wirksamkeit wurde mit 86,45 % eingeschätzt.

**Tab. 17: Liste der 11 Fälle mit Hypoglykämie oder Hypoglykämie-Symptomen (mod. n. Taki et al., 2005, S. 629)**

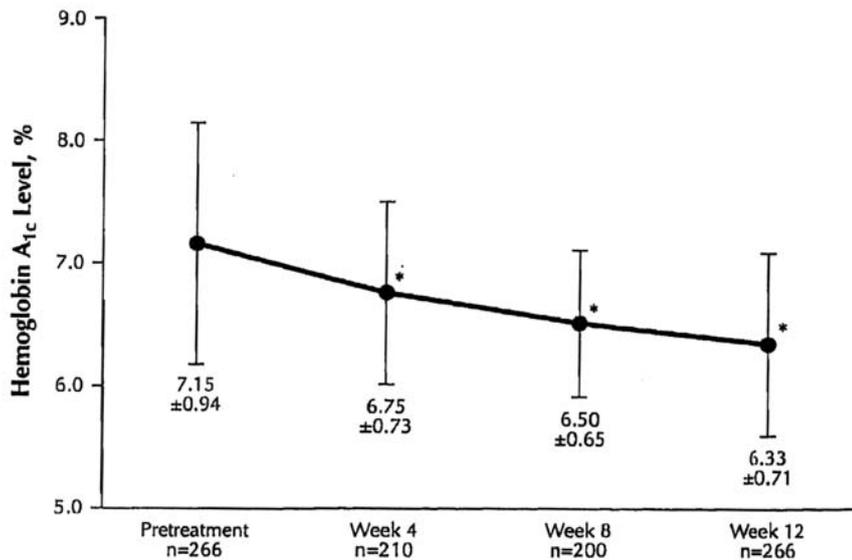
	<b>Fall 1</b> Hungerge- fühl	<b>Fall 2</b> Zittern, Bewusst- seinsstö- rung	<b>Fall 3</b> Kopfschmer- zen	<b>Fall 4</b> Hungerge- fühl, Schläfrigkeit	<b>Fall 5</b> Unwohlsein	<b>Fall 6</b> Hungergefühl
Schweregrad	leicht	schwer	leicht	leicht	leicht	leicht
Behandlung	nicht notwendig	Glukoseinfu- sion	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig
Zeitpunkt der Nateglinide- Einnahme	10 Minuten vor der Mahlzeit	30 Minuten nach der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit
Zeitspanne zwischen Nateglinide-Einnahme und Auftreten der Hypoglykämie (Zeitpunkt)	5 Stunden (vor dem Mittagessen)	nicht bekannt	nicht bekannt	2 Stunden (nach dem Frühstück)	1 Stunde (nach dem Frühstück)	nicht bekannt
Blutzucker bei Auftreten der Hypoglykämie	nicht gemessen	40 mg/dl	nicht gemessen	nicht gemessen	nicht gemessen	nicht gemessen
Blutzucker-Basiswert (vor der Nateglinide-Einnahme)	123 mg/dl	138 mg/dl	148 mg/dl	141 mg/dl	145 mg/dl	120 mg/dl
Nierenbeeinträchtigung	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Nateglinide-Verabreichung	90 mg 3x/d x3 d	90 mg 3x/d x21 d	90 mg 3x/d x23 d	90 mg 3x/d x23 d	90 mg 3x/d x8 d	90 mg 3x/d x unbekannte Anzahl Tage
Nahrungsaufnahme vor Auf- treten der Hypoglykämie	nicht ausreichend	nicht bekannt	wie üblich	wie üblich	wie üblich	nicht bekannt
Empfohlene Energiezufuhr	-	600 kcal	500 kcal	500 kcal	-	1400 kcal/d
Tatsächliche Energiezufuhr	nicht bekannt	nicht bekannt	500 kcal	500 kcal	nicht bekannt	nicht bekannt
Bewegung vor Auftreten der Hypoglykämie	wie üblich	nicht bekannt	nicht bekannt	wie üblich	wie üblich	nicht bekannt
	<b>Fall 7</b> kalter Schweiß	<b>Fall 8</b> ohne Symptome	<b>Fall 9</b> Kalter Schweiß, Hungergefühl	<b>Fall 10</b> Herzrasen	<b>Fall 11</b> Gleichge- wichtsstö- rung	
Schweregrad	leicht	mittel	mittel	leicht	leicht	
Behandlung	nicht notwendig	orale Gluko- segabe	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	
Zeitpunkt der Nateglinide- Einnahme	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	10 Minuten vor der Mahlzeit	11-30 Minu- ten vor der Mahlzeit	
Zeitspanne zwischen Nateglinide-Einnahme und Auftreten der Hypoglykämie (Zeitpunkt)	1 Stunde (nicht be- kannt)	4 Stunden (nach dem Mittagessen)	5 Stunden (vor dem Abendessen)	10-60 Minu- ten (nicht bekannt)	6 Stunden (vor dem Abendessen)	
Blutzucker bei Auftreten der Hypoglykämie	nicht gemessen	57 mg/dl	nicht gemessen	nicht gemessen	nicht gemessen	
Blutzucker-Basiswert (vor der Nateglinide-Einnahme)	116 mg/dl	122 mg/dl	133 mg/dl	141 mg/dl	128 mg/dl	
Nierenbeeinträchtigung	nein	nein	nein	nein	nein	
Nateglinide-Verabreichung	90 mg 3x/d x unbekannte Anzahl Tage	90 mg 3x/d x33 d	90 mg 3x/d x1 d	90 mg 2x/d x28 d 60 mg 2x/d x3 d	60 mg 3x/d x9 d	
Nahrungsaufnahme vor Auf- treten der Hypoglykämie	nicht bekannt	wie üblich	wie üblich	wie üblich	wie üblich	
Empfohlene Energiezufuhr	1800 kcal/d	570 kcal	480 kcal	1520 kcal/d	520 kcal	
Tatsächliche Energiezufuhr	nicht bekannt	570 kcal	nicht bekannt	nicht bekannt	510 kcal	
Bewegung vor Auftreten der Hypoglykämie	nicht bekannt	wie üblich	wie üblich	wie üblich	intensiv	



\* $P < .01$ .

Patients whose pretreatment and posttreatment data were available were selected for assessment. Data are shown as mean  $\pm$  SD. Statistical analysis was performed with paired  $t$  test between pretreatment and posttreatment.

Abb. 14: Effekte von Nateglinide hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle (Taki et al., 2005, S. 630)



\* $P < .01$ .

Patients whose pretreatment and posttreatment data were available were selected for assessment. Data are shown as mean  $\pm$  SD. Statistical analysis was performed with paired  $t$  test between pretreatment and posttreatment.

Abb. 15: Effekte von Nateglinide auf die HbA<sub>1c</sub>-Werte (Taki et al., 2005, S. 631)

### 5.7.3 Diskussion

Bei 7,62 % der Teilnehmer traten Nebenwirkungen auf. Hypoglykämien waren mit 2,10 % am häufigsten. Es kam nur zu einer schweren Hypoglykämie. Die meisten Hypoglykämie-Symptome konnten als mild eingestuft werden. Nateglinide führte zu keinen nächtlichen oder langanhaltenden Hypoglykämien. Dies wird mit dem schnellen Wirkungseintritt und der kurzen Wirkdauer der Substanz zusammenhängen.

Auch in dieser Studie wurde eine höhere Inzidenz für Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion beobachtet. Dies bekräftigt die Empfehlung, in solchen Fällen Nateglinide mit besonderer Vorsicht zu verordnen. Die Autoren weisen darauf hin, dass der Einsatz von Nateglinide in Japan seit 2003 bei schwerer Beeinträchtigung der Niere kontraindiziert ist.

Insgesamt zeigte die Studie keine Verbindung zwischen Hypoglykämie und irregulärer Einnahme des Medikaments, denn fast alle Patienten mit Hypoglykämie-Symptomen hatten sich an den Einnahmezeitpunkt (10 Minuten vor der Mahlzeit) gehalten. Der Patient mit schwerer

Hypoglykämie nahm das Medikament erst 30 Minuten nach der Mahlzeit ein. Da bei ihm jedoch eine Beeinträchtigung der Niere diagnostiziert wurde, liegt die Vermutung nahe, dass nicht der Einnahmezeitpunkt, sondern die Nierenfunktionsstörung die Hauptursache für die Hypoglykämie darstellte. Die bekannterweise vorwiegend glukosevermittelte Insulinfreisetzung von Nateglinide stützt diese Theorie.

Neben dem bereits beschriebenen schweren Hypoglykämiefall gab ein Betroffener an, zu wenig gegessen zu haben. Ein anderer hatte nicht bedacht, dass schwere körperliche Aktivität zu einem verringerten Insulinbedarf führt. Bei den anderen Hypoglykämiefällen lag kein Hinweis auf den Auslöser vor.

Nateglinide führte in dieser Studie zu einer Absenkung der Nüchternplasmaglukose um 11,37 mg/dl auf im Mittel 122 mg/dl, des postprandialen Blutzuckers um 59,40 mg/dl auf im Mittel 158 mg/dl und des HbA<sub>1C</sub>-Wertes um 0,82 % auf im Mittel 6,33 %. Die Mittelwerte für die Nüchternplasmaglukose und den 2-h-postprandialen Blutzucker liegen im oberen „guten“ Bereich der allgemeinen Therapieziele, der mittlere HbA<sub>1C</sub>-Wert liegt unter dem Grenzwert (vgl. Tab. 2, S. 13). Knapp 2/3 der Probanden erreichten bzw. unterschritten beim HbA<sub>1C</sub>-Wert die 6,5 %-Grenze. Folglich fiel auch die Bewertung der Wirksamkeit von Nateglinide durch den behandelnden Arzt besser aus als in der Vorläuferstudie (86,45 % vs. 76,40 %). Zu beachten ist hierbei, dass die Werte zu Studienbeginn allgemein nicht so hoch wie in der Vorläuferstudie waren, da nur Patienten mit mildem Diabetes eingeschlossen wurden.

Unterschiede in der HbA<sub>1C</sub>-Senkung im Hinblick auf die Diabetesdauer wurden in dieser Studie nicht gefunden. Dies mag daran liegen, dass die Probanden mit langer Diabetesdauer keine vorherige Behandlung mit oralen Antidiabetika hatten und sich somit von den meisten Probanden mit langer Diabetesdauer aus der Vorläuferstudie unterschieden. Das Ergebnis stützt die Theorie, dass die Diabetesdauer an sich nur einen geringen Effekt auf die Wirksamkeit von Nateglinide hat und eine Verminderung der Wirksamkeit stark mit der Vorbehandlung der Patienten zusammenhängt.

Die Unabhängigkeit der Wirksamkeit von Nateglinide vom Alter und vom BMI der Patienten wurde in beiden Studien beobachtet. In Bezug auf den BMI trat keine signifikante Veränderung in den 12 Wochen auf. Das heißt, es kam im Mittel zu keiner Gewichtszunahme unter der Nateglinide-Monotherapie.

Zusammenfassend kann das Risiko für Hypoglykämien unter der Nateglinide-Therapie als gering eingestuft werden. Zudem stützt die Studie die Einschätzung der Vorläuferstudie, dass die Nateglinide-Monotherapie vor allem bei einem milden Diabetes und bei nicht mit oralen Antidiabetika vorbehandelten Patienten sinnvoll ist. Das Ausbleiben einer Gewichtszunahme lässt Nateglinide als vorteilhaft für die Therapie von adipösen Typ-2-Diabetikern erscheinen.

Die Studie stützt die Ergebnisse der Vorläuferstudie, liefert aber nur wenige neue Erkenntnisse. Die hypoglykämieauslösenden Faktoren bleiben vielfach ungeklärt. Zudem beruhen einige Ergebnisse lediglich auf Daten einer geringen Probandenzahl (postprandialer Blutzucker: n=25), wodurch die Aussagekraft stark beeinträchtigt wird.

## 6 Zusammenfassung (Abstract) und Ausblick

### Zusammenfassung

Der Titel dieser Diplomarbeit lautet: „Prandiale Insulinsekretagoga – ein Fortschritt?“. Als Grundlage der Studiensuche und -auswahl wurde folgende Frage im Sinne des EbM-Konzepts formuliert und damit die „Titelfrage“ konkretisiert: „Wie beeinflusst bei einem Typ-2-Diabetiker eine Glinid-Therapie im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie den Krankheitsverlauf sowie die Komplikations- und Nebenwirkungsrate und hier v. a. das Hypoglykämierisiko und die Gewichtszunahme?“.

Die prandialen Insulinsekretagoga, sprich Glinide, sind laut aktueller Studienlage als Fortschritt in der Diabetestherapie zu bewerten. Sie bieten die Möglichkeit der flexiblen Mahlzeitengestaltung und sind mit einem geringeren Hypoglykämierisiko sowie mit einer geringeren Gewichtszunahme als die Sulfonylharnstoffe verbunden. Repaglinid senkt den HbA<sub>1C</sub>-Wert ähnlich effektiv wie die Sulfonylharnstoffe. Nateglinide ist weniger wirksam, hat jedoch im Vergleich zu Repaglinid und den Sulfonylharnstoffen das geringste Hypoglykämierisiko und den günstigsten Effekt auf das Körpergewicht.

Da die Glinide vorrangig den postprandialen Blutzucker beeinflussen, sind sie für Patienten mit leicht erhöhten Nüchternplasmaglukose-Werten besonders gut geeignet. Der Effekt auf den präprandialen Blutzuckerspiegel ist v. a. bei Nateglinide sehr gering und lässt einen Einsatz dieser Substanz bei Patienten mit hohen Nüchternplasmaglukose-Werten als nicht sinnvoll erscheinen.

Die Wirksamkeit der Glinide ist bei nicht mit oralen Antidiabetika vorbehandelten Typ-2-Diabetikern am höchsten. Dies gilt allerdings nicht nur für die Glinide, sondern für orale Antidiabetika im Allgemeinen.

Für Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, z. B. ältere Menschen, bringt der Einsatz der Glinide im Hinblick auf eine Risikominimierung Vorteile mit sich. Nächtliche und langanhaltende Hypoglykämien sind unter Therapie mit einem kurzwirkenden Insulinsekretagoga unwahrscheinlich.

Auch übergewichtige Typ-2-Diabetiker mit mildem Diabetes (Nüchternplasmaglukose  $\leq$  150 mg/dl) können aufgrund der im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen geringeren Gewichtszunahme von einer Glinid-Therapie profitieren. Hierbei bleibt jedoch zu beachten, dass bei übergewichtigen Patienten Metformin als Mittel der ersten Wahl gilt, sofern keine Kontraindikationen gegen das Medikament vorliegen. Metformin unterstützt die Gewichtsabnahme und wirkt sich somit positiv auf die Stoffwechsellage aus. Zudem steht bei adipösen Patienten in der Regel die Insulinresistenz und nicht die Insulinsekretionsstörung im Vordergrund.

### **Abstract**

The title of this dissertation is „Non-sulfonylurea insulin secretagogues – a progress?“. The following question was the basis for the research (following the EbM-concept): „How does meglitinide-therapy influence the development of the diseases and the adverse effects, especially hypoglycemia and weight gain, in type 2 diabetic patients in comparison with sulfonylurea-therapy?“.

According to the current data, the non-sulfonylurea insulin secretagogues (meglitinides) are a progress in the oral antihyperglycemic therapy. The meglitinides make meal-time-flexibility possible and the risk of hypoglycemia and the amount of weight gain appears to be less than with sulfonylureas. Repaglinide has an A1C-lowering effect similar to the sulfonylureas. Nateglinide seems to be less efficacious than repaglinide and the sulfonylureas, but it has a small risk of hypoglycemia and seems to be the most neutral for weight gain.

Because of their postprandial glycemic effects, the non-sulfonylurea insulin secretagogues seem to be useful for the treatment of patients with moderate fasting hyperglycemia. Nateglinide has only a little effect on fasting plasma glucose and therefore the choice of nateglinide for patients with high fasting plasma glucose levels is not useful.

The glycemic effects of the meglitinides are most marked in patients who were previously medication naive. This phenomenon is not special for the meglitinides. It is noted for the most oral agents for type 2 diabetes.

The meglitinides are regarded as a useful drug for the treatment of patients with a high risk of hypoglycemia, for example elderly patients. Because of the short duration of action, nocturnal and prolonged hypoglycemic episodes are unlikely.

Obese patients with moderate hyperglycemia (FPG  $\leq$  150 mg/dl) can benefit from a non-sulfonylurea insulin secretagogue-therapy because of the lesser degree of weight gain in comparison to the sulfonylureas. Nevertheless metformin remains the optimal first-line agent in obese patients, as long as no contraindications are present. Metformin is associated with the potential for weight loss, which improves the metabolic disorder. Moreover the insulin resistance and not the decreased secretion of insulin, is the major problem in obese patients.

### **Ausblick**

Der geplante Review der Cochrane Collaboration „Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus“ wird fundierte Daten zu den Gliniden liefern. Einem Review der Cochrane Library kann immer die Evidenzklasse Ia zugeordnet werden. Die Cochrane Collaboration hat einen methodischen Standard entwickelt, nach dem alle systematischen Übersichtsarbeiten erstellt werden und der einer Minimierung möglicher Fehler dient (Antes et al., 2003, S. 91). Der geplante Review bringt viele Vorteile in Bezug auf eine Evidenz-basierte Medizin mit sich. So sind Einzelstudien (auch die in dieser Diplomarbeit beschriebenen) z. B. vielfach auf bestimmte ethnische Gruppen begrenzt und Übersichtsarbeiten (vgl. Kapitel 5.1 und 5.2) beziehen sich oft auf orale Antidiabetika im Allgemeinen und nicht auf die Glinide im Speziellen.

Als Einzelstudie wäre die Untersuchung Repaglinid/Nateglinide versus der neuesten Generation der Sulfonylharnstoffe (Glimepirid) interessant. Glimepirid weist ein geringeres Hypoglykämierisiko und eine geringere Gewichtszunahme auf als das in den Studien vielfach eingesetzte Glibenclamid (Waldhäusl et al., 2004, S. 225).

Um eindeutige Aussagen über die Glinide treffen zu können, sind Endpunktstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit notwendig. Die Durchführung ist sehr aufwendig und kostenintensiv und daher eher unwahrscheinlich.

## 7. Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abb. 1:</b> Schematische Darstellung der Insulinsynthese	10
<b>Abb. 2:</b> Insulinausschüttung nach Glukoseaufnahme beim Gesunden und beim Typ-2-Diabetiker	11
<b>Abb. 3:</b> Postchallenge-Plasmaglukoseverlauf	12
<b>Abb. 4:</b> Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes	15
<b>Abb. 5:</b> Zielorgane und Wirkweise der oralen Antidiabetika	17
<b>Abb. 6:</b> Wirkmechanismus der Sulfonylharnstoffe und der Glinide	23
<b>Abb. 7:</b> A: Mittlere HbA <sub>1C</sub> -Werte; B: Mittlere FPG-Werte	40
<b>Abb. 8:</b> A: Postprandiale Plasmaglukosewerte nach einer flüssigen Testmahlzeit, zu Studienbeginn und am Ende der Studie; B: Postprandiale Plasmainsulinwerte nach einer flüssigen Testmahlzeit, zu Studienbeginn und am Ende der Studie	41
<b>Abb. 9:</b> Mittleres Blutzuckerprofil an acht Tageszeitpunkten, zu Studienbeginn und am Ende der Studie	42
<b>Abb. 10:</b> Plasmaglukosespiegel vor, während und nach dem 2-Stunden-Glukose-Clamp	46
<b>Abb. 11:</b> Veränderung der Glukose- und Insulinwerte nach Beendigung des Glukose-Clamps	46
<b>Abb. 12:</b> Die Effekte von Nateglinide auf die Blutzuckerkontrolle	55
<b>Abb. 13:</b> Studienteilnehmer	60
<b>Abb. 14:</b> Effekte von Nateglinide hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle	64
<b>Abb. 15:</b> Effekte von Nateglinide auf die HbA <sub>1C</sub> -Werte	65

## 8. Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tab. 1:</b> Diagnostische Kriterien des Diabetes mellitus	13
<b>Tab. 2:</b> Ziele der Behandlung bei Diabetes mellitus	14
<b>Tab. 3:</b> Sulfonylharnstoffpräparate	20
<b>Tab. 4:</b> Angaben zur Pharmakokinetik von Glibenclamid und Glimepirid	20
<b>Tab. 5:</b> Umwandlung des klinischen Problems in eine Frage	24
<b>Tab. 6:</b> Definition zur Begriffserklärung bei systematischen Übersichtsarbeiten	25
<b>Tab. 7:</b> Narrative versus systematische Übersichtsarbeiten	26
<b>Tab. 8:</b> Hierarchie der Evidenz: Empfehlungen der US Agency for Healthcare Research and Quality, früher AHCPR und der SIGN	26
<b>Tab. 9:</b> Formulierung der Frage	28
<b>Tab. 10:</b> Ungefähre monatliche Kosten von oralen Antidiabetika, Daten aus einer Apotheke in Ontario	32
<b>Tab. 11:</b> Basis-Daten der Studienteilnehmer	44
<b>Tab. 12:</b> Mittlerer ( $\pm$ Standardabweichung) Blutzucker-Minimalwert nach dem Glukose-Clamp; Höhe und Zeitpunkt	47
<b>Tab. 13:</b> Basis-Daten der 3150 Patienten, die an der Untersuchung zur Sicherheit teilnahmen	52
<b>Tab. 14:</b> Vergleich der HbA <sub>1C</sub> -Werte vor und nach der Nateglinide-Behandlung bei den nicht mit oralen Antidiabetika vorbehandelten Patienten mit Nateglinide-Monotherapie	56
<b>Tab. 15:</b> Die Effekte von Nateglinide hinsichtlich der HbA <sub>1C</sub> -Senkung in Bezug auf den Patientenhintergrund	56
<b>Tab. 16:</b> Basis-Daten der 525 Patienten, die an der Untersuchung zur Sicherheit teilnahmen	61
<b>Tab. 17:</b> Liste der 11 Fälle mit Hypoglykämie oder Hypoglykämie-Symptomen	63

## 9. Literaturverzeichnis

Antes, G. (Hrsg.) et al.: Evidenz-basierte Medizin – Praxis-Handbuch für Verständnis und Anwendung der EBM, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 2003

Berger, M. (Hrsg.) et al.: Diabetes mellitus, München/Jena (Urban & Fischer), 2000

Bollschweiler, E.: Nationale und klinikinterne Leitlinien: Definition und Problemlage, in: Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine, Stuttgart (Schattauer), 2001

Cheng, A. Y. Y., Fantus, I. G.: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus, in: Canadian Medical Association Journal 172 (2005) 2: 213-226

Fonseca V. A. et al.: Hypoglycemic Potential of Nateglinide Versus Glyburide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, in: Metabolism 53 (2004) 10: 1331-1335

Häring, H. U.; Matthaei, S.: Diabetes mellitus Typ 2, in: Diabetes und Stoffwechsel 11 (2002) 2: 9-13

Hamann, A.: Gewichtszunahme unter antidiabetischer Therapie, in: Adipositas Spektrum 2 (2006) 1: 10-14

Hanefeld, M. et al.: Fortschritte in der Therapie des Typ 2-Diabetes mit oralen Antidiabetika: Gestörte Insulinsekretion im Fokus, Bremen (UNI-MED Verlag AG), 2003

Hu, S. et al.: Pancreatic  $\beta$ -cell channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide, in: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 293 (2000): 444-452

Hu, S.; Wang S.; Dunning B. E.: Glucose-dependent and glucose-sensitizing insulinotropic effect of nateglinide: Comparison to sulfonylureas and repaglinide, in: International Journal of Experimental Diabetes Research 2 (2001): 63-72

Inzucchi, S.: Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes, in: Journal of the American Medical Association 287 (2002): 360-372

Karam, J. H. et al.: Selective unresponsiveness of pancreas  $\beta$ -cells to acute sulfonylurea stimulation during sulfonylurea therapy in NIDDM, in: Diabetes 35 (1986): 1314-1319

Karara, A. H.; Dunning, B. E.; McLeod, J. F.: The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects, in: The Journal of Clinical Pharmacology 39 (1999): 172-179

Kimmel, B.; Inzucchi, S. E.: Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update, in: Clinical Diabetes 23 (2005) 2: 64-76

Mehnert, H. (Hrsg.) et al.: Diabetologie in Klinik und Praxis, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 2003

Purnell, J. Q.; Weyer, C.: Weight Effect of Current and Experimental Drugs for Diabetes Mellitus, in: Treatments in Endocrinology 2 (2003): 33-47

Redaelli, M.; Fuchs, C.; Lauterbach, K. W.: Evidenz-basierte Leitlinien, in: Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine, Stuttgart (Schattauer), 2001

Rosenstock, J. et al.: Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy, in: Diabetes Care 27 (2004) 6: 1265-1270

Sackett, D. L. et al.: Evidence-Based medicine: How to Practice and Teach EBM, Edinburgh (Churchill Livingstone), 2000

Schatz, H. (Hrsg.) et al.: Diabetologie kompakt, Stuttgart (Georg Thieme Verlag), 2004

Schwinghammer, T. L. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in young and elderly nondiabetic adults, in: Clinical Pharmacy 10 (1991): 532-538

Shapiro M. S.; Abrams Z.; Liebermann N.: Clinical Experience with Repaglinide in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, in: The Israel Medical Association Journal 7 (2005): 75-77

Sheehan, M. T.: Current therapeutic Options in Type 2 Diabetes Mellitus: A Practical Approach, in: Clinical Medicine & Research 1 (2003) 3: 189-200

Taki H. et al.: Postmarketing Surveillance Study of Nateglinide in Japan, in: Advances in Therapy 22 (2005) 5: 513-526

Taki H. et al.: Postmarketing Study of Nateglinide in Japan: Treatment of Medication-Naive Patients With Type 2 Diabetes, in: Advances in Therapy 22 (2005) 6: 621-635

Waldhäusl, W.; Gries, F. A.; Scherbaum, W. (Hrsg.): Diabetes in der Praxis, Berlin/Heidelberg (Springer-Verlag), 2004

#### Internet

[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation.pdf) vom 1.08.2006

[http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Update\\_Epidemiologie\\_05\\_2004\\_neues\\_Layout.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Update_Epidemiologie_05_2004_neues_Layout.pdf) vom 1.08.2006

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

---

Antje Vulsieck

# Anhang

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabelle 1:</b> Monotherapie mit oralen Antidiabetika: Veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien	A-3
<b>Tabelle 2:</b> Monotherapie mit oralen Antidiabetika: Vergleichsstudien	A-4

**Tab. 1: Monotherapie mit oralen Antidiabetika: Veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studien (Kimmel et al., 2005, S. 66)**

Authors and Year	Reference	Randomization	n	Study Length	A1C Results*
<b>SUs</b>					
Luis Bautista et al. 2003	17	Glimepiride vs. placebo	70	14 weeks	-1.8%
Fischer et al. 2003	18	Glibenclamide vs. placebo	77	16 weeks	-2.0%
Garber et al. 2002	19	Glyburide vs. placebo	800	20 weeks	-1.03%
UKPDS Group 1998†	9	Sulfonylureas vs. diet	3,867	10 years	-0.9%
Schade et al. 1998†	15	Glimepiride vs. placebo	249	22 weeks	-1.4%
Simonson et al. 1984†	22	Glipizide GITS vs. placebo	204	12 weeks	-1.8%
Rosenstock et al. 1996†	20	Glimepiride vs. placebo	416	14 weeks	-2.5%
<b>Metformin</b>					
Garber et al. 2002	19	Metformin vs. placebo	800	20 weeks	-0.82%
Chiasson et al. 2001	58	Metformin vs. placebo	324	36 weeks	-1.25%
UKPDS Group 1998†	50	Metformin vs. diet	753	10.7 years	-0.8%
Hoffmann and Spengler 1997†	57	Metformin vs. placebo	96	24 weeks	-1.1%
Garber et al. 1997†	56	Metformin vs. placebo	452	11 weeks	-2.0%
Grant 1996†	55	Metformin vs. placebo	75	6 months	-1.7%
DeFronzo and Goodman 1995†	46	Metformin vs. placebo	289	29 weeks	-1.5%
Nagi and Yudkin 1993†	54	Metformin vs. placebo	27	12 weeks	-1.3%
Dornan et al. 1991†	53	Metformin vs. placebo	60	8 months	-3.0%
<b>AGIs</b>					
Josse et al. 2003	123	Acarbose vs. placebo	192	12 months	-0.6%
Fischer et al. 2003	18	Acarbose vs. placebo	77	16 weeks	-0.7%
Drent et al. 2002	124	Miglitol vs. placebo	384	24 weeks	-1.26%
Chiasson et al. 2001	58	Miglitol vs. placebo	324	36 weeks	-0.37%
Hasche et al. 1999†	121	Acarbose vs. placebo	74	24 months	-0.9%
Scott et al. 1999†	120	Acarbose vs. placebo	105	16 weeks	-0.4%
Fischer et al. 1998†	118	Acarbose vs. placebo	495	24 weeks	-1.0%
Johnston et al. 1998†	119	Miglitol vs. placebo	345	12 months	-0.7%
Hoffmann and Spengler 1997†	57	Acarbose vs. placebo	96	24 weeks	-1.3%
Braun et al. 1996†	117	Acarbose vs. placebo	86	24 weeks	-0.9%
Coniff et al. 1995†	116	Acarbose vs. placebo	290	16 weeks	-0.8%
Coniff et al. 1995†	122	Acarbose vs. placebo	212	24 weeks	-0.6%
Chiasson et al. 1994†	115	Acarbose vs. placebo	354	1 year	-0.9%
Hotta et al. 1993†	113	Acarbose vs. placebo	40	24 weeks	-1.0%
Santeusanio et al. 1993†	114	Acarbose vs. placebo	62	16 weeks	-0.6%
Hanefeld et al. 1991†	112	Acarbose vs. placebo	94	24 weeks	-0.6%
<b>TZDs</b>					
Herz et al. 2003	105	Pioglitazone vs. placebo	297	16 weeks	-0.9%
Scherbaum et al. 2002	106	Pioglitazone vs. placebo	251	26 weeks	-1.05%
Miyazaki et al. 2002	108	Pioglitazone vs. placebo	58	26 weeks	-2.9%
Rosenstock et al. 2002	39	Troglitazone vs. placebo	599	16 weeks	-1.3%
Rosenblatt et al. 2001	80	Pioglitazone vs. placebo	197	23 weeks	-1.37%
Lebovitz et al. 2001†	152	Rosiglitazone vs. placebo	493	26 weeks	-1.5%
Phillips et al. 2001†	151	Rosiglitazone vs. placebo	959	26 weeks	-1.5%
Aronoff et al. 2000†	153	Pioglitazone vs. placebo	408	26 weeks	-1.6%
Fonseca et al. 1998 †	150	Troglitazone vs. placebo	402	6 months	-1.1%
<b>Non-SU Secretagogues</b>					
Saloranta et al. 2002	38	Nateglinide vs. placebo	675	24 weeks	-0.39%
Rosenstock et al. 2002	39	Nateglinide vs. placebo	599	16 weeks	-1.1%
Jovanovic et al. 2000†	31	Repaglinide vs. placebo	93	6 months	-1.9%
Horton et al. 2000†	37	Nateglinide vs. placebo	701	24 weeks	-1.0%
Hanefeld et al. 2000†	36	Nateglinide vs. placebo	289	12 weeks	-0.6%
Goldberg et al. 1998†	32	Repaglinide vs. placebo	99	18 weeks	-1.7%

\*Values represent the placebo-adjusted absolute percent reduction in A1C of active therapy. Because of different recruitment criteria for individual studies, particularly regarding baseline A1C, direct comparison of one agent to another is difficult from these trials.

†Studies included in our original report.<sup>12</sup> GITS, gastrointestinal therapeutic system.

Tab. 2: Monotherapie mit oralen Antidiabetika: Vergleichsstudien (Kimmel et al., 2005, S. 67)

Authors and Year	Reference	Randomization	n	Study Length	A1C Results
<b>SUs</b>					
van de Laar et al. 2004	126	Tolbutamide vs. acarbose	96	30 weeks	Tolbutamide more efficacious (A1C -1.8 vs. -1.1% [ <i>P</i> value not reported])
Kitbachi et al. 2000*	158	Glipizide vs. glyburide	18	15 months	Equivalent efficacy
Dills and Schneider 1996*	157	Glimepiride vs. glyburide	577	1 year	Equivalent efficacy
Birkeland et al. 1994*	156	Glipizide vs. glyburide	46	15 months	Equivalent efficacy
Carlson et al. 1993*	155	Glyburide vs. micronized glyburide	206	12 weeks	Equivalent efficacy
Rosenstock et al. 1993*	154	Glipizide vs. glyburide	139	4 months	Equivalent efficacy
Kilo et al. 1992*	23	Glipizide vs. glyburide	34	3 months	Equivalent efficacy
<b>Metformin</b>					
Goldstein et al. 2003	59	Metformin vs. glipizide	247	18 weeks	Equivalent efficacy
Marre et al. 2002	60	Metformin vs. glibenclamide	411	16 weeks	Equivalent efficacy
Tessier et al. 1999*	159	Metformin vs. glicazide	36	24 weeks	Equivalent efficacy
UKPDS Group 1998*	50	Metformin vs. various sulfonylureas	753	10.7 years	Equivalent efficacy
Campbell et al. 1994*	160	Metformin vs. glipizide	48	1 year	Metformin more efficacious (A1C -2.6 vs. -1.9% [ <i>P</i> < 0.05])
Hermann et al. 1994*	161	Metformin vs. glyburide	165	6 months	Equivalent efficacy
Clarke and Campbell 1977*	162	Metformin vs. chlorpropamide	216	1 year	Equivalent efficacy
<b>AGIs</b>					
Fischer et al. 2003	18	Acarbose vs. glibenclamide	77	16 weeks	Glibenclamide more efficacious (A1C -1.3 vs. 0.0% [ <i>P</i> < 0.0001])
Salman et al. 2001	125	Acarbose vs. gliclazide	72	24 weeks	Equivalent efficacy
Hoffmann and Spengler 1997*	57	Acarbose vs. metformin	96	24 weeks	Equivalent efficacy Note: mean metformin dose not maximal (850 mg twice daily)
Segal et al. 1997*	164	Miglitol vs. glibenclamide	119	24 weeks	Glibenclamide more efficacious (A1C -1.0 vs. -0.8% [ <i>P</i> value not reported]) Note: mean glibenclamide dose not maximal (3.6 mg daily)
Hoffmann and Spengler 1994*	163	Acarbose vs. glibenclamide	96	24 weeks	Equivalent efficacy Note: mean glibenclamide dose not maximal (4.3 mg daily)
<b>TZDs</b>					
Pavo et al. 2003	107	Pioglitazone vs. metformin	205	32 weeks	Equivalent efficacy
Khan et al. 2002	104	Pioglitazone vs. rosiglitazone	127	4 months	Equivalent efficacy
Rosenstock et al. 2002	39	Troglitazone vs. nateglinide	599	16 weeks	Equivalent efficacy
Kirk et al. 1999*	165	Troglitazone vs. metformin (in SU-treated patients)	32	14 weeks	Equivalent efficacy
Inzucchi et al. 1998*	40	Troglitazone vs. metformin	28	3 months	Equivalent efficacy
Horton et al. 1998*	166	Troglitazone vs. glyburide	552	1 year	Equivalent efficacy
<b>Non-SU Secretagogues</b>					
Jovanovic et al. 2004	33	Repaglinide vs. pioglitazone	246	24 weeks	Equivalent efficacy
Derosa et al. 2003	34	Repaglinide vs. glimepiride	124	12 months	Equivalent efficacy
Madsbad et al. 2001	35	Repaglinide vs. glipizide	256	12 months	Repaglinide more efficacious (A1C +0.2 vs. +0.8% [ <i>P</i> < 0.05])
Horton et al. 2000*	37	Nateglinide vs. metformin	701	24 weeks	Metformin more efficacious (A1C -0.8 vs. -0.5% [ <i>P</i> < 0.01])
Raskin et al. 2000*	171	Repaglinide vs. troglitazone	256	22 weeks	Repaglinide more efficacious (A1C -0.8 vs. -0.4% [ <i>P</i> < 0.05])
Marbury et al. 1999*	167	Repaglinide vs. glyburide	576	12 months	Equivalent efficacy
Landgraf et al. 1999*	168	Repaglinide vs. glibenclamide	195	14 weeks	Equivalent efficacy
Wolffenbittel and Landgraf 1999*	169	Repaglinide vs. glyburide	424	1 year	Equivalent efficacy
Moses et al. 1999*	170	Repaglinide vs. metformin	83	3 months	Equivalent efficacy

\*Studies included in our original report.<sup>12</sup>