

Typ-2-Diabetes

Prandiale Diabetestherapie mit Gliniden

Das therapeutische Spektrum in der Diabetologie hat sich in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Während vor wenigen Jahren neben Metformin nur Sulfonylharnstoffe und Insulin zur Verfügung standen, stehen heute Resorptionsverzögerer, Glitazone und Glinide zur Verfügung. Während Metformin und Glitazone die Wirksamkeit von Insulin verbessern, steigern Sulfonylharnstoffe und Glinide die Insulinproduktion. Aktuell kommen mit GLP-1-Analoga, DPP-4-Inhibitoren und Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten weitere Medikamente mit antidiabetischer Wirkung hinzu. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die Gruppe der Glinide.

STEPHAN MARTIN

Der Typ-2-Diabetes entsteht bei genetisch prädisponierten Personen durch reduzierte körperliche Aktivität und Übergewicht (*Abbildung 1a*). Diese Auslösefaktoren vermindern die Insulinsensitivität, und es kommt zu einer kompensatorischen Mehrproduktion von Insulin. Reicht die Kapazität der insulinproduzierenden Zellen nicht mehr aus, treten zuerst eine Glukoseregulationsstörung und später ein Typ-2-Diabetes auf. Die Therapie des Typ-2-Diabetes sollte daher in erster Linie in der Behandlung der Auslösefaktoren in Form von vermehrter körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion bestehen. Diese Massnahmen vermindern die Insulinresistenz, sodass die endogene Insulinproduktion zur Regulation des Glukosestoff-

Merksatz

- Im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen ermöglicht die Therapie mit Gliniden eine variable Aufnahme von Mahlzeiten, erfordert aber von den Patienten eine hohe Compliance, da zu jeder Mahlzeit die entsprechende Tablette eingenommen werden muss.

wechsels wieder ausreicht (*Abbildung 1b*). Erst wenn diese Massnahmen nicht mehr greifen, sollte – gemäss den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – mit einer medikamentösen antidiabetischen Therapie begonnen werden (*Abbildung 1c*). Auch Patienten, die seit Jahren an einem Typ-2-Diabetes erkrankt sind, können von einer Lebensstiländerung erheblich profitieren, in einigen Fällen kann eine medikamentöse Therapie wieder abgesetzt werden.

Wirkweise der Glinide

Unter dem Begriff Glinide werden die Substanzen Nateglinid (Starlix®) und Repaglinid (NovoNorm®) zusammengefasst, obwohl es sich um komplett unterschiedliche chemische Komponenten handelt. Während es sich bei Nateglinid um ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin handelt, ähnelt die Strukturformel von Repaglinid den Sulfonylharnstoffen, es wird deshalb auch gerne als Meglitinid-Analog bezeichnet (1, 2) (*Abbildung 2*).

Beide Substanzen binden an den Sulfonylharnstoff-Rezeptor der Betazelle, wobei sich die Halbwertszeiten der beiden Substanzen deutlich unterscheiden. So bindet Nateglinid zirka eine Sekunde, während die Zeit bei Repaglinid bei etwa zwei Minuten liegt. Durch beide Substanzen kommt es, im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen, zu einer schnelleren, dafür aber zeitlich kürzeren Insulinausschüttung. So ist für Nateglinid eine maximale Insulinausschüttung nach 45 Minuten und für Repaglinid nach einer Stunde beschrieben. Die etwas unterschiedlichen Wirkprofile dieser beiden Substanzen sind in *Abbildung 3* dargestellt (3).

Dabei zeigt sich in der Studie von Kalbag et al. an gesunden Probanden für Nateglinid eine signifikant kürzere Insulinsekretion, während Repaglinid länger, aber dafür stärker wirkt. Diese

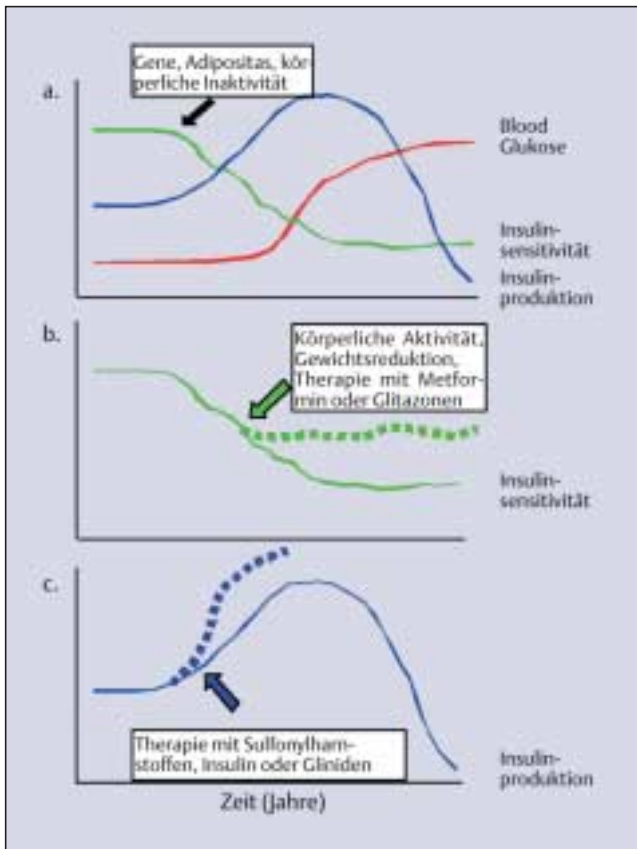


Abbildung 1 a-c: Entstehung und Therapie des Typ-2-Diabetes

unterschiedlichen Wirkprofile zeigen sich auch in klinischen Studien an Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen die Substanzen direkt miteinander verglichen wurden. So sinkt beim Vergleich der Monotherapien, wie auch bei der Kombinationstherapie mit Metformin, der HbA_{1c}-Wert in der mit Repaglinid behandelten Gruppe stärker als bei Nateglinid (4,5).

Durch die Bindung an den Sulfonylharnstoff-Rezeptor kommt es bei beiden Substanzen zu einem Verschluss der ATP-sensitiven Kaliumkanäle und einer Depolarisierung der Membranen. Beim Vergleich der beiden Substanzen wurde für Nateglinid eine höhere Betazellelektivität gezeigt (6). Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verstärken beide Glinide besonders die erste Phase der Insulinsekretion (7, 8).

Klinische Studien mit Gliniden

Sowohl Nateglinid wie auch Repaglinid wurden in einer Vielzahl an Studien sowohl in Monotherapie wie auch in Kombinationstherapien mit anderen Antidiabetika untersucht. Um orale Antidiabetika hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirkung zu vergleichen, ist es bei Typ-2-Diabetes wichtig, zwischen erstmalig mit medikamentöser antidiabetischer Therapie behandelten Personen und denen mit Vorbehandlung zu unterscheiden. Zusätzlich ist das Ausgangsniveau der HbA_{1c}-Werte wichtig, denn je höher der HbA_{1c}-Wert und je kürzer der Diabetes bekannt ist, umso einfacher ist es, Änderungen des Glukosestoffwechsels zu erreichen. So zeigte sich für Nateglinid in einer plazebokontrollierten Studie an 701 neu diagnostizierten Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem mittleren

Ausgangs-HbA_{1c}-Wert zwischen 8,3 Prozent und 8,4 Prozent nach 24 Wochen ein Absinken des HbA_{1c}-Werts sowie des Nüchtern-Blutzuckerspiegels unter Nateglinid im Mittel um 0,4 Prozent beziehungsweise 12,6 mg/dl (9). Eine parallele Gruppe wurde nur mit Metformin behandelt, hier sanken die Werte um 0,8 Prozent beziehungsweise 30,6 mg/dl, in der Plazebogruppe kam es zu einem Anstieg. Die stärkste Wirkung ergab sich bei der Kombination von Nateglinid und Metformin mit einer Senkung des HbA_{1c} um 1,5 Prozent und des Blutzuckers um 45 mg/dl. Die deutliche HbA_{1c}-Senkung in der Kombinationsbehandlung, bestehend aus Metformin und Nateglinid, wurde in einer weiteren Studie bestätigt (10). Hingegen war die HbA_{1c}-Senkung bei bereits vorbehandelten Patienten deutlich geringer ausgeprägt. In einer multizentrischen doppelblinden Studie mit 467 mit Metformin behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten HbA_{1c}-Absenkung von -0,39 Prozent in der mit 60 mg und von -0,59 Prozent in der mit 120 mg Nateglinid behandelten Gruppe im Vergleich zur Fortführung der Metformin-Behandlung (11). Wie zu erwarten, war die HbA_{1c}-Senkung mit 1,38 Prozent durch Nateglinid in der Gruppe der Personen, die zu Beginn der Studie einen HbA_{1c}-Wert von mehr als 9,5 Prozent hatten, deutlich stärker.

Die Therapie mit Repaglinid führte bei Personen mit Typ-2-Diabetes, die erstmalig mit einer antidiabetischen Therapie behandelt wurden, zu einer HbA_{1c}-Senkung von 1,31 bis 1,40 Prozent, während die Absenkung bei den mit Metformin vorbehandelten Patienten bei 0,6 Prozent bis 1,1 Prozent lag (12). In weiteren Studien kam es durch Repaglinid bei erstmalig antidiabetisch behandelten Patienten zu einer HbA_{1c}-Senkung von 1,22 bis 1,38 Prozent (13) und bei mit Metformin behandelten Patienten von 1,4 Prozent (14). Für Repaglinid gibt es Studien, die eine synergistische Wirkung für die Kombinationen mit der Gruppe der Glitazone zeigen (15, 16). Auch für die Kombination mit lang wirksamem Insulin wurden Studien vorgelegt (17, 18). Aufgrund dieser Studienergebnisse sind in Deutschland beide Glinide für eine Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen, während Repaglinid zusätzlich auch in der Monotherapie verwendet werden darf. Durch die Kombinationstherapie werden die beiden für den Typ-2-Diabetes wesentlichen pathogenetischen Faktoren, verminderte Insulinwirksamkeit und Insulinsekretion, behandelt (Abbildung 1).

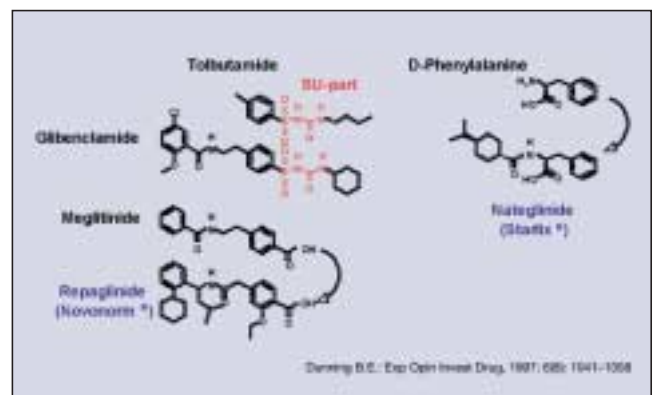


Abbildung 2: Strukturformel von Repaglinid und Nateglinid

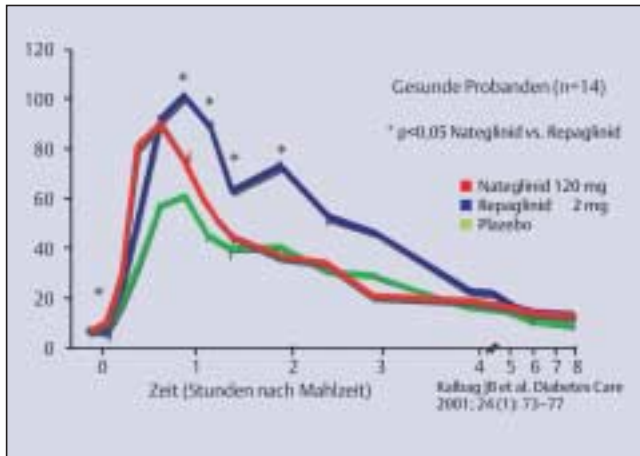


Abbildung 3: Wirkprofile von Nateglinid und Repaglinid

Vergleich von Gliniden mit Sulfonylharnstoffen

Bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen besteht die Gefahr, dass Hypoglykämien auftreten und dass es zu einer Gewichtszunahme kommt. Besonders dann, wenn man Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes motiviert, sich im Rahmen einer Lebensstiländerung vermehrt zu bewegen, kann es, bedingt durch die lange Halbwertszeit von Sulfonylharnstoffen oder bei fehlender Reduktion der Insulindosis, zu Hypoglykämien kommen. Die Patienten müssen dann zur Beseitigung der Symptome zusätzliche Kohlenhydrate und damit auch zusätzliche Kalorien zu sich nehmen (Abbildung 4) und glauben dann vor allem auch, dass mehr Bewegung nicht gut ist, und schränken ihre Bewegung weiter ein.

Die Folge ist eine Verstärkung der Auslösefaktoren, bestehend aus Übergewicht und Bewegungsarmut. Auch können Patienten bei einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen Mahlzeiten nicht auslassen, da bei einer guten Stoffwechseleinstellung ebenfalls Hypoglykämien drohen. Dies führt dazu, dass manche Patienten glauben, «regelmässig essen zu müssen, da man ja einen Diabetes habe». Aufgrund der anderen Pharmakokinetik müsste der zuvor dargestellte Circulus vitiosus bei einer Glinidtherapie günstig beeinflusst werden. Um diese Frage zu beantworten, müssen die klinischen Studien betrachtet werden, bei denen Glinide mit Glibenclamid (Daonil® und Generika) verglichen wurden.

Nateglinid wurde mit Glibenclamid in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multizentrischen Studie mit 152 Patienten verglichen. Zu Beginn und nach acht Wochen Behandlung wurde sowohl die Blutglukose wie auch die Insulinsekretion nach einer standardisierten Mahlzeit gemessen (7). Durch Nateglinid wurden im Vergleich zu Glibenclamid die postprandialen Anstiege stärker reduziert, während Glibenclamid eine stärkere Wirkung auf die Nüchtern-Blutglukosespiegel hatte. Die Insulinsekretion war unter Nateglinid geringer als unter Glibenclamid (Abbildung 5).

Interessanterweise zeigte sich für Proinsulin, für das eine ungünstige Wirkung auf die Entwicklung der Arteriosklerose diskutiert wird, nur ein Anstieg unter Glibenclamid, nicht aber

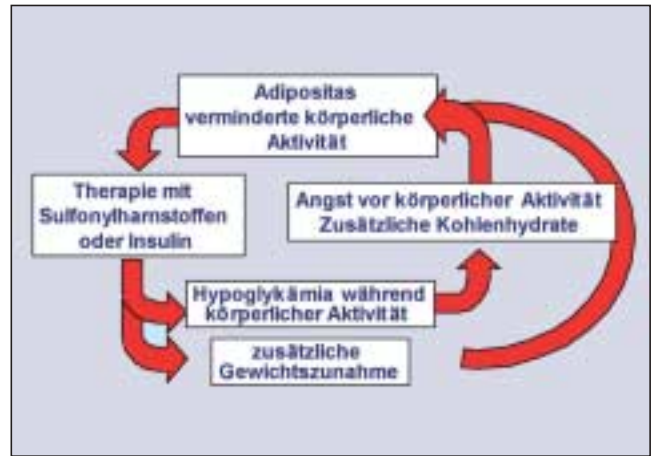


Abbildung 4: Nachteile der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin

bei Nateglinid. In einer weiteren Studie wurde die Kombination von Nateglinid/Metformin mit Glibenclamid/Metformin (Glucovance®) verglichen (10). In dieser Zwei-Jahres-Studie wurden 428 Patienten aufgenommen, die zuvor keine medikamentöse antidiabetische Therapie erhalten hatten. Da es sich bei Nateglinid und Glibenclamid um komplett unterschiedliche Therapiestrategien handelt, erhielten die Patienten entsprechende Plazebopräparate. Zusätzlich wurde über zwölf Wochen die Dosis nach einem vorgegebenen Schema angepasst. Am Ende der Studie wurden die Gruppen im Mittel mit 357 mg Nateglinid/1459 mg Metformin und 5,1 mg Glibenclamid/1105 mg Metformin behandelt. Bei Ausgangs-HbA_{1c}-Werten von 8,4 beziehungsweise 8,3 Prozent sank der HbA_{1c} um 1,2 Prozent in der Nateglinid- und 1,5 Prozent in der Glibenclamid-Gruppe ab. Bei den Parametern Gewichtsentwicklung (-0,4 kg) und Hypoglykämien (8,2%) schnitt jedoch die Nateglinidgruppe im Vergleich zur Glibenclamid-Gruppe (0,8 kg und 17,7%) besser ab.

Für Repaglinid gibt es Vergleichsstudien mit Glibenclamid. In einer einjährigen niederländisch-deutschen Studie wurden 424 bereits mit oralen Antidiabetika vorbehandelte Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen (19). Die Ergebnisse zeigten eine vergleichbare HbA_{1c}-Senkung, jedoch ergaben sich für Repaglinid keine Vorteile im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung oder die Rate an Hypoglykämien im Vergleich zu Glibenclamid. Dieses Ergebnis zeigt sich auch in einer bereits zuvor erwähnten Studie, bei der die Monotherapien von Repaglinid und Nateglinid verglichen wurden (4). Am Ende der 16-wöchigen Studie hatten Patienten in der Repaglinid-Gruppe 1,8 kg an Gewicht zugenommen, während es in der Nateglinidgruppe nur 0,7 kg waren. Ebenso waren Hypoglykämien bei Repaglinid (7%) häufiger als bei Nateglinid (0%). Eine kürzlich publizierte randomisierte, jedoch nicht plazebokontrollierte Studie an Personen mit Typ-2-Diabetes im Alter > 65 Jahren ergab für Repaglinid eine reduzierte Hypoglykämierate im Vergleich zu Glibenclamid (20). Bei Subanalysen zeigte sich, dass insbesondere Personen im Alter von > 75 Jahren besonders davon profitierten. Generell scheint jedoch Nateglinid bei der Betrachtung der in Abbildung 4 dargestellten Zusammenhänge günstiger wirksam zu sein.

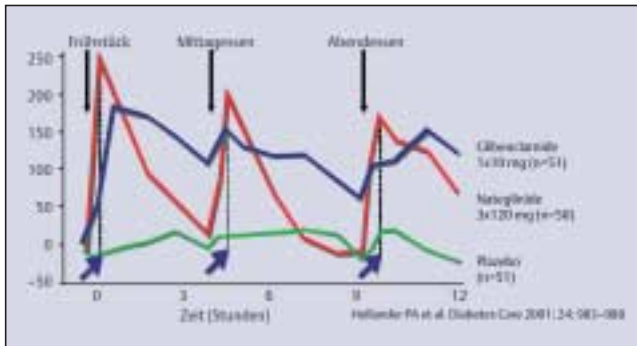


Abbildung 5: Vergleich von Nateglinid und Glibenclamid

Kontraindikationen bei Gliniden

Der Abbau von Nateglinid erfolgt in der Leber über das Zytochrom-P450-System, und zwar zu 70 Prozent über die Isoform CYP2C9 und nur zu 30 Prozent über CYP3A4. Die endgültige Ausscheidung findet zu über 80 Prozent renal statt. Repaglinid wird ebenfalls in der Leber abgebaut und gelangt zu über 90 Prozent mit der Galle in den Stuhl. Auch hier spielt das Zytochrom-P450 eine wichtige Rolle, wobei CYP3A4 als hauptverantwortlich angesehen wird und CYP2C9 nur geringgradig beteiligt zu sein scheint. Diese unterschiedlichen Abbauwege führen dazu, dass bei Patienten mit Leberschäden eine Repaglinid-Therapie kontraindiziert ist (21), während dies bei Nateglinid nur eine untergeordnete Rolle spielt (22). Hingegen ist bei Niereninsuffizienz bei beiden Substanzen keine Dosisanpassung notwendig (23, 24). Kürzlich hat die europäische Arzneimittelbehörde EMA darauf aufmerksam gemacht, dass Repaglinid nicht mehr zusammen mit Gemfibrozil (Gevilon®) verabreicht werden darf, da es zu einem verzögerten Abbau von Repaglinid und zu schweren Hypoglykämien kommen kann.

Da Gemfibrozil nur noch selten verordnet wird, spielt dieser Hinweis in der Praxis eine untergeordnete Rolle.

Beurteilung für die Praxis

Bei den Gliniden handelt es sich um eine innovative Therapieoption zur Behandlung einer verminderten Insulinsekretion bei Personen mit Typ-2-Diabetes. Im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen ermöglicht diese Therapieform eine variable Aufnahme von Mahlzeiten, erfordert auf der anderen Seite aber eine hohe Compliance der Patienten, da zu jeder Mahlzeit die entsprechende Tablette eingenommen werden muss. Im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen sind Glinide deutlich teurer und sollten daher hauptsächlich bei Patientengruppen eingesetzt werden, die von den möglichen Vorteilen auch wirklich profitieren. Dazu gehören insbesondere Personen, die sich dazu entschlossen haben, eine Lebensstiländerung in Form von verstärkter körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung durchzuführen. ■

*Prof. Dr. med. Stephan Martin
 Ärztlicher Direktor
 Westdeutsches Diabetes- und Gesundheitszentrum
 am Gerresheimer Krankenhaus
 Kliniken und Seniorenzentren der Landeshauptstadt
 Düsseldorf GmbH
 Gräulinger Str. 120, D-40625 Düsseldorf
 E-Mail: s.martin@kliniken-duesseldorf.de*

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Diabetes aktuell für die Hausarztpraxis» (2006) Nr. 5. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Hu S, Boettcher BR, Dunning BE. The mechanisms underlying the unique pharmacodynamics of nateglinide. *Diabetologia* 2003; 46 Suppl 1: M37-M43.
2. Dunning BE. New non-sulfonylurea insulin secretagogues. *Expert Opin Investig Drugs* 1997; 6: 1041-1048.
3. Kalbag JB, Walter YH, Nedelman JR, McLeod JF. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care* 2001; 24: 73-77.
4. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide Versus Nateglinide Monotherapy: A randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265-1270.
5. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, Hale PM. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 2063-2068.
6. Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of antidiabetic agent nateglinide: study on cardiovascular and beta-cell K (ATP) channels. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 1372-1379.
7. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, Dunning BE. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 983-988.
8. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, Damsbo P, Pincus S, Veldhuls JD, Porsken N, Schmitz O, Juhl CB. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1408-1413.
9. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallovs S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1660-1665.
10. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: twoyear efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099.
11. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 177-186.
12. Gerstein HC, Garon J, Joyce C, Rolfe A, Walter CM. Pre-prandial vs. post-prandial capillary glucose measurements as targets for repaglinide dose titration in people with diet-treated or metformin-treated Type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabet Med* 2004; 21: 1200-1203.
13. Kolendorf K, Eriksson J, Birkeland KI, Kjellstrom T, Hreidarsson AB. Dose titration of repaglinide in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 33-40.
14. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colaguri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-124.
15. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N, Hale PM. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide p (ps pioglitazone). *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63: 127-134.
16. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappelman JM, Kaye W, Khutoryansky N, Haie PM. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21: 329-335.
17. de Luis DA, Aller R, Cuellar L, Terroba C, Ovalls H, Izaola O, Romero E. Effect of repaglinide addition to NPH Insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1844-1845.
18. Pano A, Wing JR. Repaglinide/bedtime NPH Insulin is comparable to twice daily NPH Insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 1789-1790.
19. Wolfenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Dutch and German Repaglinide Study Group. Diabetes Care* 1999; 22: 463-467.
20. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB, Purrello F, Paolisso G. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1918-1920.
21. Hatorp V, Walther KH, Christensen MS, Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 142-152.
22. Choudhury S, Hirschberg Y, Fillpek R, Lassetter K, McLeod JF. Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 634-640.
23. Devineni D, Walter YH, Smith HAT, Lee JS, Prasad P, McLeod JF. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 163-170.
24. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26: 886-891.