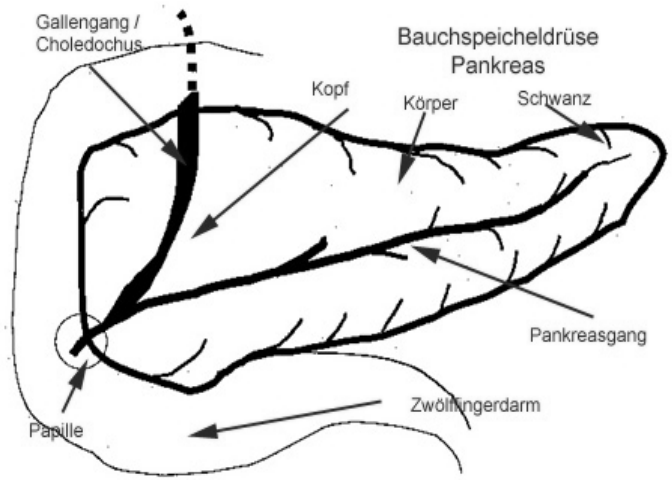
Orale Antidiabetika: Was können sie und wo sind ihre Grenzen?

Dörte Fengler
Universität Leipzig
Institut für Pharmazie / IZKF Leipzig
Tel.: 0341/9715895
E-Mail: fend@medizin.uni-leipzig.de

Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse)

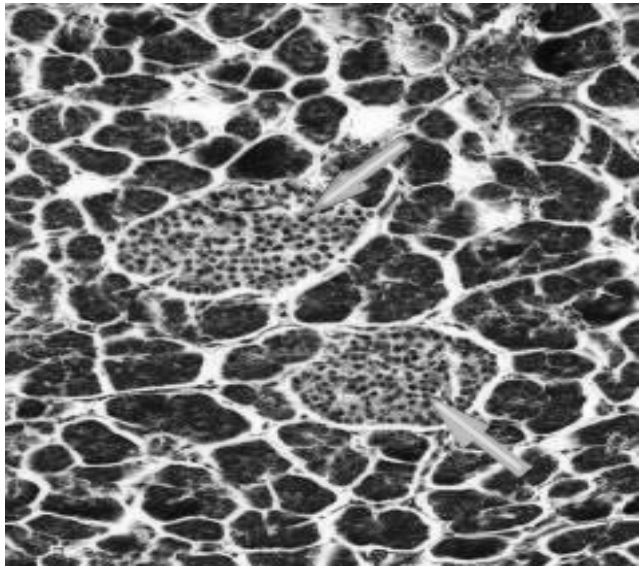


2 wichtige Funktionen:

1.) Produktion von Pankreassaft und Abgabe in den Dünndarm (Exkretorische Funktion)

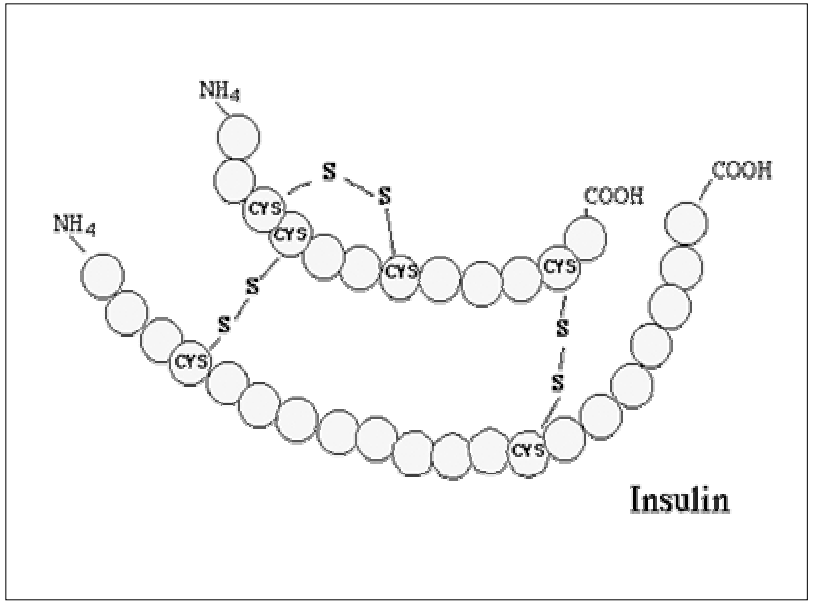
2.)Produktion von Hormonen in den Langerhans-Inseln (Inkretorische Funktion)

Unterteilung der Inselzellen:



- 70% sind B-Zellen, die Insulin produzieren
- 20% sind A-Zellen, die Glucagon produzieren
- 10% sind D-Zellen, die Somatostatin produzieren und PP-Zellen, die das pankreatische Polypeptid synthetisieren.

Insulin



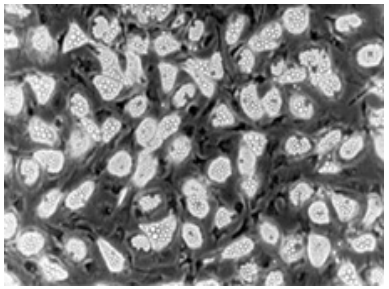
- **Polypeptid aus zwei Peptidketten, der A-Kette mit 21 und der B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch 2 Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind**
- **Speicherung von Insulin als Hexamer an Zink gebunden in Vesikeln**
- **Abgabe nach Bedarf**

Wie senkt Insulin die Blutglukosekonzentration

1. **Verbesserung der Glukose- und Aminosäureaufnahme in die Zellen der meisten Gewebe**
2. **Steigerung des oxidativen Glukoseabbaus**
3. **Erhöhung der Glykogenbildung in der Leber und dem Muskel, einschließlich Verhinderung des Glykogenabbaus**
4. **Stimulierung der Fettsynthese aus Glukose**
5. **Hemmung der Umwandlung von Eiweißen zu Glukose**

- **Die Bauchspeicheldrüse enthält ca. 80IE Insulin, ca. 40 IE werden pro Tag sezerniert.**

Insulinwirkung am Fettgewebe



1. Aktivierung plasmatischer Lipoproteinlipasen → Aufnahme freier Fettsäuren, die dann als Triglyceride (Depotfett) gespeichert werden
2. Verstärkter Abbau von Glukose zu Acetyl-CoA → gesteigerte Triglyceridbildung
3. Hemmung der Fettmobilisierung und des Fettabbaus

Weitere Insulinwirkungen

1. Hemmung der Lipolyse in der Leber
2. Gesteigerte Aufnahme von Kaliumionen in die Zelle
3. Senkung der katabolen Wirkung von Glucocorticoiden und Schilddrüsenhormonen

Wirkungsmechanismus des Insulins

WW des Hormons mit membranständigem Rezeptor

↓

Autophosphorylierung an intrazellulären Phosphorylierungsstellen des Rezeptors

↓

Dadurch erlangt der Rezeptor die Eigenschaften einer aktiven Tyrosinkinase

↓

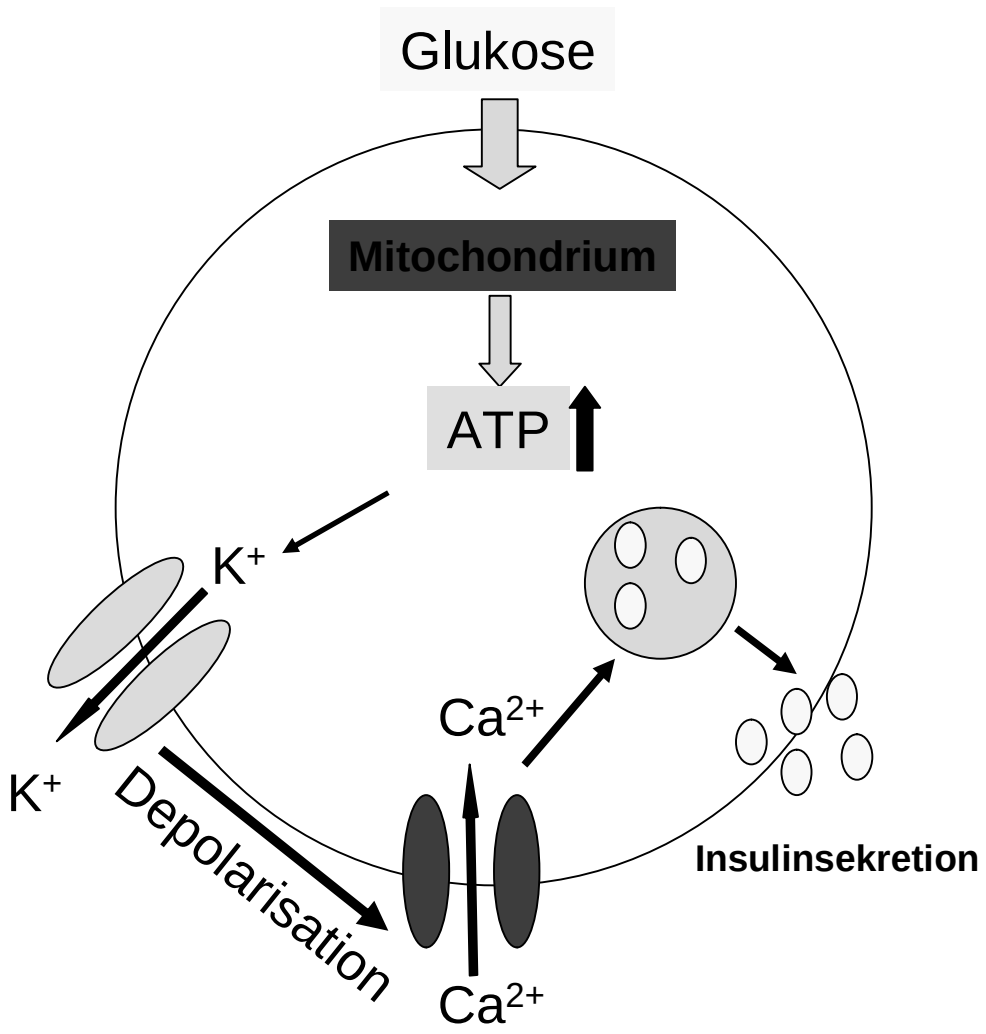
Phosphorylierung verschiedener Substrate

↓

Diese aktivieren verschiedene Stoffwechselenzyme in den Effektorzellen.

- **Bindung des Insulins an den Rezeptor bewirkt zusätzlich eine Translokation von präformierten Glukosetransportern (GLUT) aus zytoplasmatischen Vesikeln in die Zellmembran. Dadurch findet eine erleichterte Diffusion von Glukose in die Zelle statt.**

Steigerung der Blutglukosekonzentration als Hauptauslöser der Insulinfreisetzung



1. **Glukose gelangt über den Glukosetransporter GLUT2 in die B-Zelle und wird durch Glykolyse umgesetzt.**
2. **vermehrte Bildung von ATP**
3. **Schließung ATP-gesteuerter Kaliumkanäle**
4. **Abnahme der Kaliumpermeabilität**
5. **Abnahme des Membranruhepotentials von -65 auf -30mV**
6. **Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle**
7. **Calciumeinstrom aus dem Extrazellulärraum verstärkt die Depolarisation**
8. **Wanderung insulinhaltiger Granula in Richtung Zellmembran → Exozytose**

Was beeinflußt die Insulinausschüttung noch?

- Die Insulinfreisetzung steigt bei Erhöhung der Plasmakonz. von:

1. verschiedenen Aminosäuren (z.B. Arginin, Lysin)↑
2. Freien Fettsäuren↑
3. Gastrointestinale Hormone (z.B. Gastrin)↑
4. Glucagon (in hohen Dosen)↑

- Somatostatin und Adrenealin hemmen die Insulinabgabe

Zusätzlich beeinflußt das vegetative Nervensystem das Ausmaß der Insulinausschüttung

1. Steigerung durch parasympathische Impulse sowie durch Erregung von β2-Rezeptoren
2. Hemmung durch Erregung vonα2-Rezeptoren

Regulation des Blutzuckerspiegels

- Blutglukosekonz. normal: 3,05-5,55 mmol/l o. 55-100mg/dl

- Trotz hoher Schwankungen von Kohlenhydrataufnahme und Verbrauch wird dieser enge Bereich beim Stoffwechselgesunden weitestgehend eingehalten.

Daran beteiligte Hormone sind:

1. Insulin
2. Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP): längerdauernde Förderung der Insulinabgabe
3. Wachstumshormon: Kurzfristige Förderung der Insulinabgabe
4. Somatostatin hemmt die Insulinfreisetzung
5. Adrenalin und Glucagon: Förderung der schnellen Freisetzung von Glukose aus den Depots
6. Somatotropin hemmt langfristig die Glukoseaufnahme in die Zellen
7. Glucocorticoide, T3 und T4 verstärken die Effekte von Adrenalin bzw. Glucagon

Orale Antidiabetika

Einteilung

1. **α-Glucosidase-Inhibitoren**
2. **Metformin**
3. **Sulfonylharnstoffderivate und Analoga**
4. **Insulinsensitizer (Glitazone)**

α-Glucosidase-Inhibitoren

- **Acarbose und Miglitol**
- **Dosierung (beide): 50-100mg/d initial, später 150-300mg/d**
- **Einnahme: 3mal täglich unmittelbar vor den Mahlzeiten**

1. **Hemmung der enzymatischen Spaltung von Oligo- und Disacchariden durch verschiedene Glucosidasen im Bürstensaum des Dünndarms**

2. **Verzögerung der Resorption von Kohlenhydraten**

3. **Reduktion postprandialer Blutzuckerspitzen um bis zu 20%**

4. **Reduktion der Nüchternblutglukose um ca. 10%**

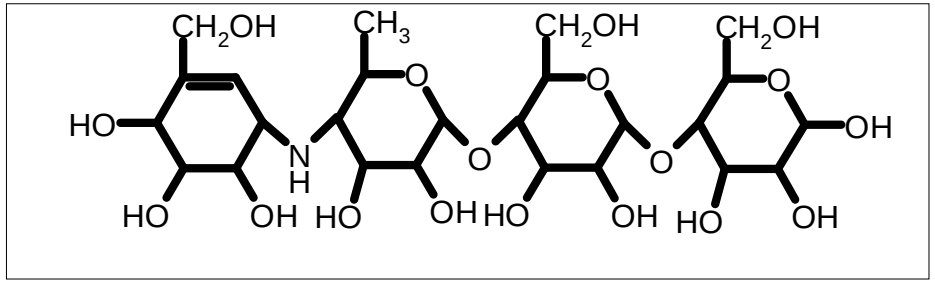
5. **Reduktion des HbA_{1c} um bis zu 1%**

6. **positive additive Effekte in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin**

7. **Systemische Wirkungen sind nicht bekannt.**

8. **Die Kohlenhydratresorption wird nur verzögert. In distalen Darmabschnitten werden Kohlenhydrate durch Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren metabolisiert, die dann noch resorbiert werden können. D.h. es gibt keinen Kalorienverlust.**

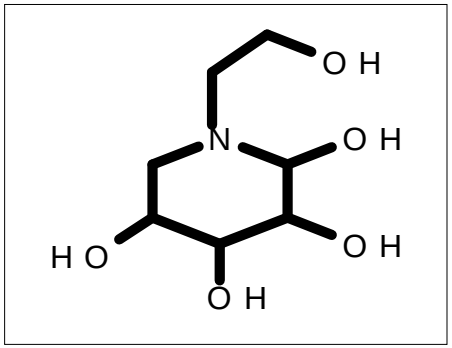
Acarbose (Glucobay®)



- **Pseudotetrasaccharid mit 15000fach höherer Enzymaffinität als das natürliche Substrat Saccharose**

- **<2% werden resorbiert**
- **Glukoseresorption wird auf den gesamten Dünndarm verteilt. Die zusätzliche distale Absorption stimuliert die Bildung und Sekretion des Darmhormons Glucagon-Like-Peptide (GLP). GLP erhöht die Insulinsekretion.**
- **GLP-Spiegel bleiben einige Stunden erhöht, was die Senkung des Nüchtern-BZ nach Acarbose erklären könnte.**
- **In tieferen Darmabschnitten wird der Wirkstoff von Darmbakterien und Verdauungsenzymen hydrolysiert.**
- **Das durch Abspaltung eines Glukosemoleküls entstandene Pseudotrisaccharid besitzt nur noch 1/3 der Aktivität der Muttersubstanz.**
- **Wirkdauer: 4-6 h**
- **Acarbosetherapie wirkt sich günstig auf den Fettstoffwechsel aus. Wahrscheinlich wird mit der vermehrten Ausscheidung von Gallensäuren die Cholesterinbilanz gebessert.**
- **Ind., NW, WW, KI siehe Miglitol**

Miglitol (Diastabol®



•Pseudomonosaccharid
•wird zu 60-90% resorbiert und unverändert renal ausgeschieden
•t ½: 2-3h
•Miglitol senkt im Gegensatz zu Acarbose die postprandialen Insulinspiegel

Acarbose und Miglitol:

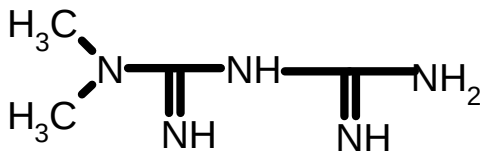
- **Indikation: adjuvante Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit Diät und/oder anderen Antidiabetika, Einsatz bei Typ 1 Diabetikern kann den Insulinverbrauch reduzieren**

- **NW: Blähungen (>10%, können durch einschleichende Dosierung und Einschränkung des Saccharoseverzehrs gebessert werden, Diarrhoe (weil Poly-und Disaccharide verstärkt erst im Kolon durch Dambakterien unter Gasbildung vergoren werden). Eventl. Anstieg der Leberenzyme im Blut, Hypoglykämien bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen möglich**

- **KI: chron. Darmerkrankungen**

- **Cave: Bei Hypoglykämie muß Glukose gegeben werden, da die Resorption von Saccharose durch die α-Glucosidase-Hemmung beeinträchtigt ist.**

Metformin



•Einziges noch auf dem Markt befindliches Biguanid mit geringerem Laktatazidoserisiko als das der anderen Derivate dieser Wirkstoffgruppe.

<u>Neue Bewertung:</u>

- **Gute Erfolge in Langzeitstudien, besonders in der <u>UKPDS</u> (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1977-1991 mit >5000 Patienten, Vergleich von konventioneller Therapie mit Diät und intensivierter Therapie mit Metformin, Glibenclamid, Chlorpropamid und Insulin)**
- **In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Metformin im Vergleich zur konventionellen Therapie:**
  1. **die Gesamtmortalität um 36% senkt**
  2. **die Häufigkeit diabetesbezogener Endpunkte um 32% senkt**
  3. **die Diabetesmortalität um 42% senkt**
  4. **Risiko für alle makrovaskulären Ereignisse (Herzinfarkt, Angina pectoris, Apoplex, periphere vaskuläre Erkrankungen) wurde um 30% gesenkt**
  5. **Metformin hatte aber auch im Vergleich zur intensivierten Therapie mit den anderen Antidiabetika bzw. Insulin weitere Vorteile, die nicht durch die glykämische Kontrolle allein zu erklären sind. Die zusätzliche Gewichtsreduktion und verminderte AGE Bildung könnten dabei eine Rolle spielen.**
- **Deshalb hat Metformin an Bedeutung gewonnen.**

Wirkungsmechanismus von Metformin

- **Genauer Wirkmechanismus an den Zielzellen ist noch nicht endgültig geklärt.**
- **Bindung von Insulin an seine Rezeptoren wird verstärkt**
- **Bei Hyperglykämie wird die Translokation von Glukosetransportern (GLUT4) und eine gesteigerte Aktivität der Transporter in der Zellmembran ausgelöst.**
- **Die Wirkung entfaltet sich bei Diabetikern und nichtdiabetischen Übergewichtigen, nicht jedoch beim Stoffwechselgesunden.**
- **Keine Insulinfreisetzung, daher Hypoglykämie sehr selten**
- **Verringerte Glukoseproduktion in der Leber (Hemmung der Glykogenolyse und Gluconeogenese)**
- **Verbesserte Glukoseverwertung in den peripheren Geweben (Verminderung der Insulinresistenz)**
- **HbA_{1c} nimmt um 1-2% ab**
- **Restproduktion von Insulin ist für die Wirksamkeit essentiell**
- **Keine Gewichtszunahme**
- **Eher anorektischer Effekt erleichtert die Einhaltung von Diätvorschriften**
- **Plasmaspiegel von Triglyceriden, LDL- und VLDL-Cholesterin werden gesenkt.**
- **NW: selten (<1%) und nur bei Überdosierung oder eingeschränkter renaler Ausscheidung kommt es zu einer Blockade der Atmungskette im Darmepithel und in der Leber → weniger ATP. → verstärkter anaerober Abbau von Glukose →Gefahr einer lebensbedrohlichen Lactatazidose, die zu 50% tödlich verläuft.**

1. **Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe: 50-60%**

2. **t ½: 3h**

3. **keine Plasmaeiweißbindung**

4. **Ausscheidung: unverändert mit dem Urin, daher Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig**

5. **Indikation: Typ 2 Diabetiker, besonders Typ 2b, bei denen Diät, Gewichtsreduktion und Sport zur Blutzuckernormalisierung nicht ausreichen.**

6. **Neu: Wegen gewichtsreduzierendem Effekt z.T. auch bei Typ-1-Diabetikern in Kombination mit Insulin eingesetzt.**

7. **Einsatz auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen**

8. **Dosierung: einschleichend 0,5-3g/d**

9. **<u>NW</u>: gastrointestinale Störungen (1-10%) können bereits Ausdruck einer beginnenden Laktatazidose sein, selten (<1%): megaloblastische Anämie durch Hemmung der Resorption von Vit.B12 und Folsäure**

10. **<u>KI:</u> Niereninsuffizienz., Coma und Praecoma diabeticum, schwere Herzkreislauf-oder Leberschäden, Alkoholismus, reduzierter Allgemeinzustand, Schwangerschaft und Stillzeit.**

11. **<u>WW</u>: Wirkungsabschwächung durch: Glucocorticoide, Saluretika, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika**

Beurteilung der Metformintherapie

Vorteile

1. **BZ-Senkung ohne Hyperinsulinämie**
2. **Abschwächung der Insulinresistenz**
3. **Keine Hypoglykämiegefahr**
4. **günstige Beeinflussung des Fettstoffwechsels**
5. **anorektischer Effekt**
6. **geringes Laktatazidose-Risiko**
7. **zusätzliche positive Effekte auf Blutgerinnung und AGE-Bildung**
8. **positive pharmakoökonomische Beurteilung**

Nachteile

1. **KI (Niereninsuffizienz, hohes Lebensalter, anoxische Zustände),**
2. **häufige gastrointestinale Nebenwirkungen,**
3. **Laktatazidosen bei Missachtung der Kontraindikationen möglich**

Insulinotrope Antidiabetika

Allgemein:

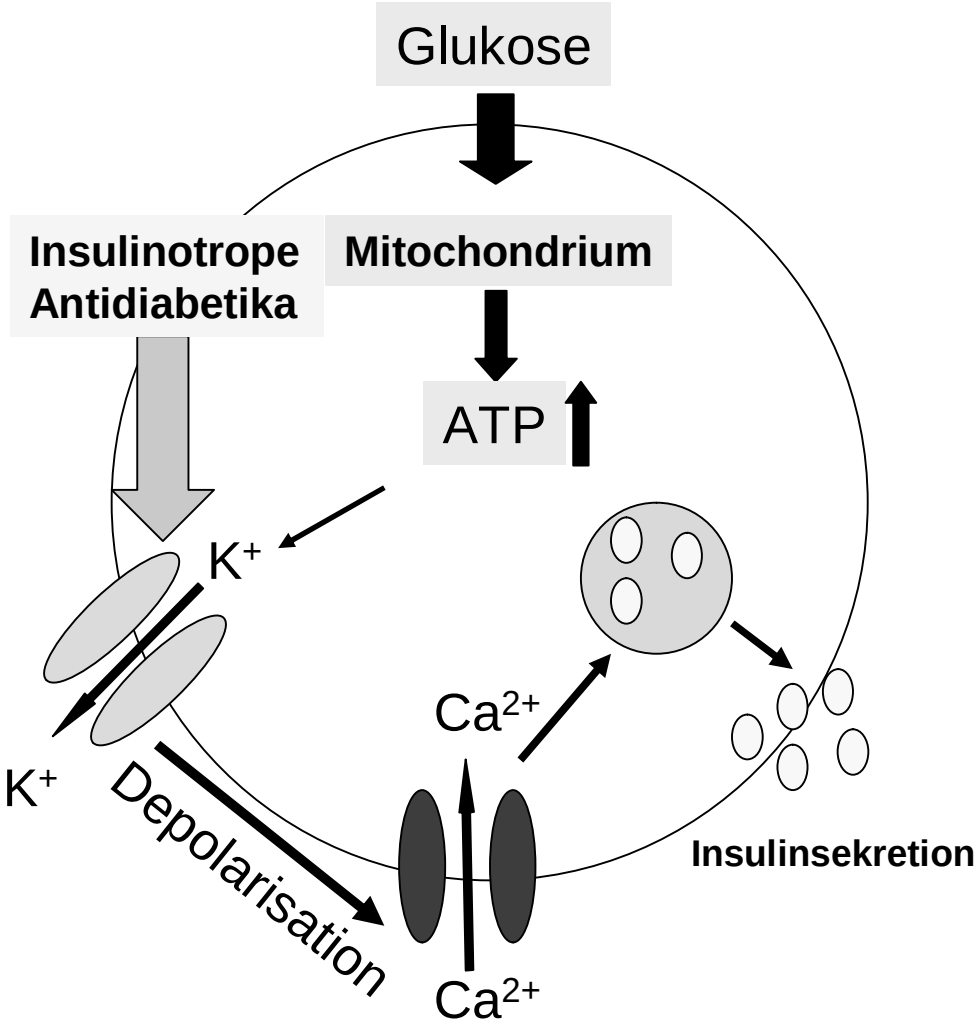
- **Sulfonylharnstoffe** und **Repaglinid** (gleicher Wirkungsmechanismus)

- Erhöhung der Empfindlichkeit der B-Zellen auf Glukosereize, die daraufhin mehr Insulin freisetzen. → Körpereigene Insulinproduktion sollte wenigstens teilweise noch erhalten sein.

- **Indikation**: Typ-2a-Diabetes, späte Stadien des Typ-2b-Diabetes, dann meist in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Pharmaka einschließlich Insulin
- In diesen beiden Stadien ist die körpereigene Insulinproduktion eingeschränkt.

- **CAVE**: In Anfangsstadien des Typ-2b-Diabetes sollten insulinotrope Antidiabetika nicht eingesetzt werden, da bei dieser Patientengruppe neben Übergewicht noch eine Hyperinsulinämie vorliegt.

Wirkungsmechanismus der insulinotropen Antidiabetika



1. **Blockade der ATP-abhängigen K^+ Kanäle der B Zellen**
2. **Abnahme der Kaliumpermeabilität**
3. **Abnahme des Membranruhepotentials von -65 auf -30mV**
4. **Öffnung spannungsabhängiger Calciumkanäle**
5. **Calciumeinstrom aus dem Extrazellulärraum verstärkt die Depolarisation**
6. **Wanderung insulinhaltiger Granula in Richtung Zellmembran → Exozytose**

Sulfonylharnstoffe

1.Generation:
•Tagesdosen im Gramm-Bereich

2.Generation:
•Tagesdosen im Milligramm-Bereich

Kinetik:

- **Alle Sulfonylharnstoffe sind lipophil, lösen sich aber im alkalischen Darmmilieu unter Salzbildung und werden dann meist gut resorbiert.**

- **<u>Ausnahme!</u> Glibenclamid, Bioverfügbarkeit kann je nach galenischer Formulierung zwischen 50 und 90% variieren.**

- **hohe Plasmaeiweißbindung (Urs. für WW mit Cumarinen, ASS, Phenylbutazon, Sulfonamiden)**

- **verschiedene Derivate unterscheiden sich in der Biotransformation**

- **haben z.T. Halbwertszeiten von 5-9h, die aber nicht die gleiche Bedeutung haben wie bei anderen Arzneistoffen, da nach Abgabe des gespeicherten Insulins die B-Zellen erst nach längerer Zeit wieder ansprechbar sind**

- **Dosierung: einschleichend**

- **NW: gastrointestinale Beschwerden, Allergien, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hypoglykämie möglich (besonders bei den Substanzen mit langer t ½, zu Therapiebeginn, bei Alkoholabusus und Niereninsuffizienz)**

- **Appetitssteigerung durch freigesetztes Insulin erschwert Gewichtsreduktion**

- **WW:**
  1. **<u>Verstärkung</u> der blutzuckersenkenden Wirkung durch: Cumarine, β-Blocker, Chloramphenicol, Zytostatika vom Cyclophosphonamid-Typ, Phenylbutazon, Salicylate, Sulfonamide, Tetracycline**
  2. **<u>Abschwächung</u> der blutzuckersenkenden Wirkung durch: Glucocoticoide, Saluretrika, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika**

- **Kontraindikation: Typ-1-Diabetes, starke Acetonurie, diab. Präkoma und Koma, schwere Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechseldekompensation infolge anderer körperlicher Belastungen, Schwangerschaft, Stillzeit (Umstellung auf Insulin nötig)**

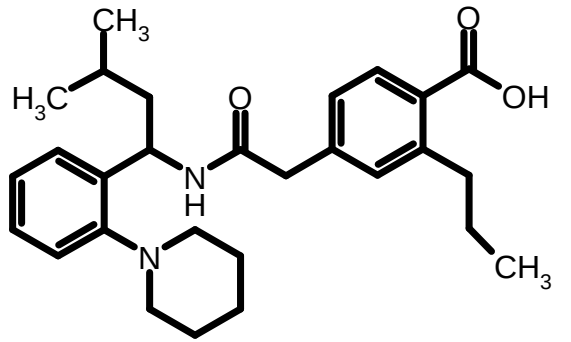
Substanzen (Sulfonamide)

Stoff	Tagesdosis	Handelsname
Tolbutamid	0,5-3,0g	Orabet®
Glibenclamid	1,75-14mg	Euglucon®
Glibornurid	12,5-75mg	Gluborid®
Glisoxepid	1-16mg	Pro-Diaban®
Gliquodon	15-120mg	Glurenorm®
Gliclazid	40-240mg	Diamicron®
Glimepirid	1-8mg	Amaryl®

Variationen der Moleküle bewirken keine Änderung der Pharmakodynamik, sondern haben Einfluß auf Wirkstärke und Pharmakokinetik.

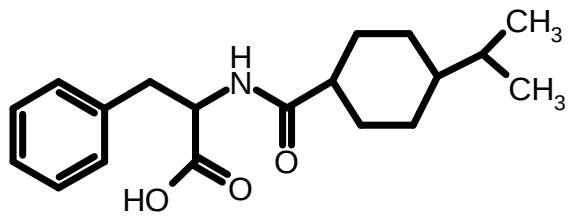
Glinide

Repaglinid (NovoNorm®)



0,5-4 mg (bis zu 4mal tgl.)

Nateglinid (Starlix®)



60-120 mg (bis zu 3mal tgl.)

- **Wirkungsmechanismus, NW und KI: siehe Sulfonylharnstoffe**

- **Vorteil: bessere pharmakokinetische Eigenschaften:**
  1. **Schnelle Resorption (tmax: ca 30min) und Eliminierung (90% biliär)**
  2. **→Einnahme kurz vor den Hauptmahlzeiten**
  3. **Bioverfügbarkeit ca. 60%**
  4. **Senkung des postprandialen Blutzuckers, aber nicht des Nüchternblutzuckers**
  5. **Geringere Gefahr von Hypoglykämien, besonders nachts, als bei Sulfonylharnstoffen**

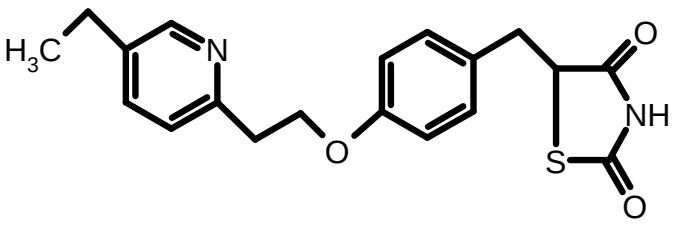
- **Beide Substanzen werden in Kombination mit Metformin eingesetzt, Repaglinid auch als Monotherapie.**

Insulin-Sensitizer (Glitazone)

- **Chem. Thiazolidindione**
- **Stimulieren den γ-Subtyp des Peroximal Proliferator Activated Receptor (PPARγ)**
- **Der PPAR ist ein intrazellulärer Rezeptor und steigert durch Interaktion mit der DNA die Bildung von Proteinen, welche zur Aufrechterhaltung der Glukose- und Lipidhomöostase dienen.**
- **→ vermehrte Expression und Translokation von Glukosetransportern → Glukoseaufnahme in die Zellen wird gesteigert,**
- **Verringerung der Gluconeogenese in der Leber, Erhöhung der Glykolyse, geringere Expression von TNFα, der wahrscheinlich an der Entstehung der Insulinresistenz beteiligt ist.**
- **→ Nüchternblutzucker und HbA1c- Wert sinken**
- **außerdem Senkung der Triglyceride, der freien Fettsäuren und des C-Peptids im Serum +Steigerung des HDL-Cholesterins**
- **→ Verringerung der Insulinresistenz**
- **Deshalb geeignet zur Therapie von Typ-2-Diabetikern (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika)**

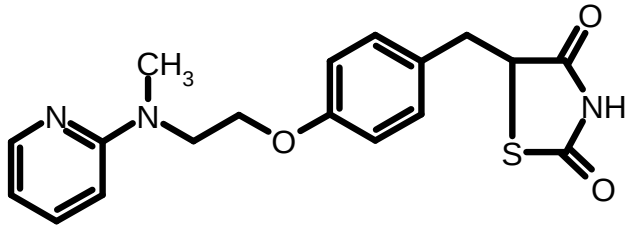
Substanzen

Pioglitazon (ACTOS®)



•**15-45mg/d**

Rosiglitazon (Avandia®)



•**4-8mg/d**

- **Beide werden nach oraler Gabe gut resorbiert und zu ca. 99% an Plasmaeiweiße gebunden.**
- **annähernd vollständige Metabolisierung über die Leber**
- **Elimination der Metabolite erfolgt sowohl renal als auch biliär.**
- **NW: Flüssigkeitsretention → Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Zunahme von Infekten der oberen Luftwege**
- **KI: Lebererkrankungen, Ketoazidose**
- **WW: Abschwächung der Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Pioglitazon, nicht jedoch durch Rosiglitazon**

Prophylaxe und Therapie diabetischer Folgeschäden

- **Höchste Priorität: möglichst vollständige Normalisierung des Blutzuckers**
- **Normalisierung von Hypertonie auf systolisch möglichst ca. 120mmHg und diastolisch 75-80mmHg**
- **Senkung der Plasmalipide auf LDL-Konz.<100mg/dl (CARDS-Studie: Die Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit 10mg Atorvastatin/d konnte das Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle um 37% reduzieren.)**
- **Regelmäßige Fußpflege und –inspektion**
- **Therapie der diabetischen Polyneuropathie : α-Liponsäure (Thioctsäure)**
- **Bei neuropathischen Schmerzen: zusätzlich zur α-Liponsäure wird ein Antidepressivum, z.B. Amitryptylin (50-150mg/d), Carbamazepin (200-800mg/d) oder Gabapentin (900-2700mg/d) eingesetzt.**
- **Behandlung der diabetischen Gastroparese mit einem Prokinetikum, z.B. Metoclopramid (3-4 Mal tgl. 10mg peroral)**