

Kontinuierliche Blutglucosemessungen: Der Akuteffekt von Acarbose auf die Blutglucoseschwankungen

Burkhard Lorenz Herrmann¹, Helmut Schatz², Andreas Pfeiffer²

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Acarbose, ein Pseudotetrasaccharid, das intestinale α -Glucosidasen hemmt, bewirkt eine Reduktion der postprandialen Hyperglykämie und wird in der Diabetestherapie vornehmlich bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt. Ziel der Studie ist es, durch kontinuierlich gemessene Blutzuckerspiegel den Akuteffekt (erstmalige Gabe) von Acarbose nach einer Kohlenhydratbelastung und im Tagesprofil zu analysieren.

□ **Patienten und Methode:** Wir untersuchten bei zehn Typ-2-Diabetikern ($59,2 \pm 3,79$ Jahre, HbA1 $9,2 \pm 0,26\%$) unter Sulfonylharnstoff- und/oder Insulintherapie nach einer Kohlenhydratbelastung sowie im Tagesprofil, ob die akute Gabe von Acarbose den mittleren Blutzucker oder die Blutzuckeramplitude beeinflusst. Es wurden vier Blutzuckerlangzeitmessungen mit einem tragbaren, kontinuierlich messenden Blutzuckermeßgerät (Glucosensor[®], unitec Ulm) durchgeführt. Einer zwölfstündigen Tagesprofilmessung mit 3×100 mg Acarbose (Glucobay[®]) folgte eine vierstündige Messung nach einer Kohlenhydratbelastung (Fresubin[®], 500 kcal, 69 g Kohlenhydrate) mit 100 mg Acarbose. Diese Messungen wurden ohne Acarbose wiederholt.

□ **Ergebnisse:** Eine Einzeldosis von Acarbose senkte den postprandialen Blutzuckerspiegel (Fläche unter der Kurve – AUC) um 28% ($44\,320 \pm 10\,660$ mit Acarbose vs. $61\,390 \pm 12\,590$ ohne Acarbose; Mittelwert \pm SD; $p = 0,004$). Unter Einhaltung einer Diabetesdiät änderte sich im Tagesprofil der mittlere Blutzucker nicht signifikant ($165,7 \pm 50,3$ mg/dl vs. $183,7 \pm 67,4$ mg/dl; $p = 0,1$), die Blutzuckerschwankungen sanken jedoch signifikant ($85,90 \pm 24,6$ mg/dl vs. $106,5 \pm 20,5$ mg/dl; $p = 0,02$).

□ **Schlußfolgerung:** Kontinuierlich gemessene Blutzuckerspiegel zeigten, daß Acarbose bei Typ-2-Diabetikern nur nach einer kohlenhydratreichen Testmahlzeit eine signifikante Verminderung des Blutzuckerspiegels bewirkt. Im Tagesprofil wurden mit Acarbose nur die Blutzuckerschwankungen vermindert. Langfristige Verbesserungen der Stoffwechselsituation durch Acarbose scheinen somit durch eine Abnahme der Blutzuckeramplituden bedingt zu sein, die wahrscheinlich den toxischen Effekt der Glucose auf die Inselzellfunktion vermindern.

Schlüsselwörter: Typ-2-Diabetes · Acarbose · Blutglucoseschwankungen · Kontinuierliche Blutzuckermessung

Med Klin 1998;93:651-5.

Viele Studien zeigten bisher, daß Acarbose sowohl bei Typ-2- als auch bei Typ-1-Diabetikern den postprandialen Blutzuckerspiegel senkt [2, 4-6, 10-16, 18, 19, 22, 24-26, 28].

Acarbose wird mit dem ersten Bissen vor den Mahlzeiten aufgenommen und bewirkt durch eine reversible Bindung an Glucosidasen des Dünndarms eine verzögerte, jedoch vollständige Resorption von Nahrungskohlenhydraten [17]. Die Vorstellung ist, daß einerseits durch Verzögerung der Kohlenhydratresorption Blutzuckerschwankungen vermindert werden. Andererseits soll die verzögerte Kohlenhydratresorption an die Insulinsekretion besser angepaßt werden, die bei Typ-2-Diabetikern typischerweise verzögert ist. Während die Reduktion der postprandialen Blutglucosespiegel unter kohlenhydratreichen Testmahlzeiten gut belegt ist, stellt sich die Frage, ob eine entsprechende Reduktion auch unter einer Diabetesdiät auftritt. Sollte dies nicht der Fall sein, stellt sich die Frage nach dem Mechanismus der Acarbose-bedingten Besserung der Stoffwechselsituation.

Die intravenöse Blutzuckerbestimmung erfolgte mit einem vom Institut für Diabetes-Technologie in Ulm entwickelten tragbaren kontinuierlichen Blutzuckermeßgerät (Glucosensor[®], unitec Ulm). Bisher gelang eine Bestimmung der Blutglucose zur Ermittlung eines Tagesprofils oder einer Zeitspanne nur in Intervallen. Die dazwischenliegenden Zeitabstände entgingen somit den Messungen. Durch die kontinuierliche Blutzuckermessung war es jetzt möglich, Glucose-Zeit-Diagramme lückenlos aufzuzeichnen, um exakte Aussagen über den Zeitpunkt, das Maß des Glucoseanstiegs sowie über dessen Schwankungen zu machen [20]. Die Messungen sollten zeigen, ob Acarbose vorwiegend den mittleren Blutzucker oder die Blutzuckeramplitude bzw. -schwankungen beeinflusst.

¹ Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie (Direktor Prof. Dr. K. Mann);

² Medizinische Klinik und Poliklinik, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil Bochum – Universitätsklinik.

ORIGINALARBEIT

PATIENTEN UND METHODEN

PATIENTEN

Bei den Patienten handelte es sich um zehn Typ-2-Diabetiker (acht Männer, zwei Frauen), deren Erstdiagnose vor durchschnittlich $10,4 \pm 6,0$ Jahren gestellt wurde. Bei einem Durchschnittsalter von 59 ± 4 Jahren betrug der mittlere Body-mass-Index $25,8 \pm 1,1$ kg/m². Die Patienten waren unter Sulfonylharnstoff- und/oder Insulintherapie bei einem durchschnittlichen HbA1 von $9,2 \pm 0,3\%$ schlecht eingestellt. Zwei Probanden (Patient 1 und 5) genügten als alleiniges Antidiabetikum oral verabreichte Sulfonylharnstoffderivate, drei von ihnen (Patient 3, 6 und 9) erhielten neben dieser Medikation Insulin, das nach dem jeweiligen Schema morgens, mittags und/oder abends injiziert wurde. Fünf Patienten (Patient 2, 4, 7, 8 und 10) wurden ohne zusätzliche Antidiabetika mit Insulin eingestellt (Tabelle 1). Alle untersuchten Personen ernährten sich nach einer Diabetesdiät mit einem durchschnittlichen Kaloriengehalt von $1\,127,5 \pm 92,7$ kcal. Zur Beurteilung der verbleibenden Insulinsekretion wurde das C-Peptid bestimmt, das präprandial im Durchschnitt bei $1,14 \pm 0,27$ und postprandial bei $1,64 \pm 0,38$ µg/dl lag.

MESSABLAUF

Bei der dargelegten Arbeit handelte es sich um eine offene Studie. Bei jedem Patienten wurden vier Messungen durchgeführt. Kontinuierliche Blutglucosemessungen wurden im Tagesprofil über zwölf Stunden und nach einer Kohlenhydratbelastung (Fresubin®) über vier Stunden mit und ohne Acarbose (Glucobay®) gegenübergestellt. Die bei jedem Patienten vorgenommenen Messungen erstreckten sich auf einen Zeitraum zwischen fünf und elf Tagen.

Die Messungen wurden in konstanter Reihenfolge durchgeführt:

- erster Meßtag: Zwölf-Stunden-Messung,
- zweiter Meßtag: Vier-Stunden-Messung,
- dritter Meßtag: Zwölf-Stunden-Messung mit 3×100 mg Acarbose,
- vierter Meßtag: Vier-Stunden-Messung mit 100 mg Acarbose.

ABSTRACT

Continuous Blood Glucose Measurements: the Acute Effect of Acarbose of the Blood Glucose Amplitudes

□ **Background:** Acarbose, a pseudo-tetrasaccharid, inhibits intestinal α -glucosidases, effects a reduction of postprandial hyperglycemia and is particularly used in the treatment of patients with type-2 diabetes mellitus. The aim of the study is to analyse by a continuous blood glucose measurement the acute effect of acarbose after a carbohydrate loading and during a 12 hours period.

□ **Patients and Methods:** We examined 10 patients with type-2 diabetes mellitus (mean age 59.2 ± 3.79 , HbA1 $9.2 \pm 0.26\%$) treated with sulfonylureas and/or insulin after a carbohydrate meal and 12 hours during daytime, to test whether the first application of acarbose influences the mean blood glucose or the blood glucose amplitudes. Four measurements were enrolled using a portable continuous blood glucose sensor (Glucosensor®, unitec Ulm). A measurement after a carbohydrate loading (Fresubin®, 500 kcal, 69 g carbohydrate) with 100 mg acarbose (Glucobay®) was followed by a 12-hour measurement during daytime with 3×100 mg acarbose and standard diet. These measurements were repeated without acarbose.

□ **Results:** After a carbohydrate loading, the mean blood glucose level (AUC 44320 ± 10660 with acarbose vs. 61390 ± 12590 without acarbose; mean \pm SD; $p = 0,004$) decreased by 28%. During daytime blood glucose levels were not significantly decreased (165.7 ± 50.3 mg/dl vs 183.7 ± 67.4 mg/dl; $p = 0.1$) although the postprandial blood glucose amplitudes after the 3 meals were reduced significantly (85.90 ± 24.6 mg/dl vs 106.5 ± 20.5 mg/dl; $p = 0.02$).

□ **Conclusions:** Continuous blood glucose monitoring indicated that acarbose diminished mean blood glucose levels after a carbohydrate loading in patients with type-2 diabetes mellitus, but not during 12 hours of standard diet, although blood glucose amplitudes decreased. Long-term improvements of metabolism by acarbose may therefore be related to the reduction of blood glucose amplitudes which is likely to reduce toxic effects of glucose on islet cell function.

Key Words: Type-2 diabetes mellitus · Acarbose · Blood glucose amplitudes · Continuous blood glucose monitoring

Med Klin 1998;93:651-5.

	Glibenclamid (3,5 mg)	Altinsulin	Mischinsulin (Alt:NPH = 50 : 50)	NPH-Insulin	Zn ⁺ -Insulin
Patient 1	2-0-1				
Patient 2		10-3-4	18		
Patient 3	2-0-1			0-0-0-8	
Patient 4		11-6-8		4-8-0-0	0-0-0-8
Patient 5	2-0-1				
Patient 6	2-0-1			0-0-0-8	
			Mischinsulin (Alt:NPH = 25 : 75)		
Patient 7			28-10		
Patientin 8			46-0-22	0-0-0-14	
Patientin 9	1-0-2	15-0-0			
Patient 10			34-0-18		

Tabelle 1. Diabetestherapie der Patienten.

Zwischen dem zweiten und dem dritten Meßtag wurde eine Pause von mindestens einem Tag eingelegt, damit die Kohlenhydratbelastung am zweiten Meßtag nicht zu einer Beeinflussung der zwölfstündigen Messung mit Acarbose führte.

Bei den Tagesprofilbestimmungen hielten die Patienten ihren im Krankenhaus üblichen Essensrhythmus ein. Die Diabetesdiät (55% Kohlenhydrate, 30% Fett, 15% Proteine) wurde nicht geändert. Ihre verordnete Medikation wurde bis auf die zusätzliche Gabe der Acarbose nicht modifiziert. Die Messungen begannen morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr und endeten zwölf Stunden später. Durch den tragbaren Glucosensor[®] wurde es den Patienten ermöglicht, mobil zu sein. Der Hauptteil der Meßzeit wurde jedoch im Sitzen oder Liegen verbracht.

Die Vier-Stunden-Bestimmungen begannen morgens zwischen 8.00 und 9.00 Uhr. Zu dem kohlenhydratreichen Frühstück (Fresubin[®]) wurde den Probanden am vierten Meßtag eine Tablette (100 mg) Acarbose verabreicht. Fresubin[®] ist eine kohlenhydratreiche Flüssignahrung mit einem Brennwert von 2 100 kJ (500 kcal). Die 69 g Kohlenhydrate enthalten Saccharose und Maltodextrin zu 68,5 g und Lactose zu 0,05 g. Innerhalb fünf Minuten mußte die Flasche Fresubin[®] eingenommen werden. Danach war den Patienten nur das Trinken von Wasser gestattet. Während dieser Kohlenhydratbelastung lagen die Probanden im Bett. Der Spritz-Eß-Abstand bei den insulinpflichtigen Patienten wurde bei allen vier Messungen konstant gehalten. Die Insulinschemata wurden nicht modifiziert. Ihre sonstige Medikation wurde nicht geändert.

KONTINUIERLICHE INTRAVENÖSE GLUCOSEMESSUNG

Die kontinuierliche Glucosemessung wurde mit Hilfe des tragbaren Glucosensor[®], unitec Ulm, durchgeführt. Der Sensor besteht aus einer Durchflußkammer, durch die im Mischungsverhältnis 1 : 5 eine mit venösem Blut vermengte Heparin-Kochsalz-Flüssigkeit durchströmt. In dieser Kammer durchläuft das Gemisch eine mit GOD (Glucoseoxidase) beschichtete Cellulosemembran.

Das Gerät besteht im wesentlichen aus drei Einheiten: dem Doppellumen-

katheter, dem zu- und abführenden Schlauchsystem und dem tragbaren Gehäuse, in dem sich die Meßkammer, die kontinuierlich fördernde Rollpumpe und die für die Kalibrierung und Speicherung erforderlichen Bedienungselemente befinden [21].

Von einem Langzeitspeicher, der nach einer Mittelwertberechnung aus 60 Werten jeden gemessenen Wert minütlich aufzeichnet, wurden die Daten über eine Schnittstelle zu peripheren Rechnern exportiert und ausgewertet.

STATISTIK

Als Verfahren zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Parametern wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewendet. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden über allen Meßpunkten des Gesamtverlaufs (entsprechend xx Meßpunkten/Stunde) bestimmt. Als signifikant wurde $p \leq 0,05$ angesehen.

ERGEBNISSE

KOHLHYDRATBELASTUNG (VIER-STUNDEN-MESSUNG)

Als Verlaufparameter des postprandialen Blutglucosespiegels nach der kohlenhydratreichen Mahlzeit (Vier-Stunden-Messung) wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Bei allen Patienten war mit Acarbose die Fläche unter der Kurve kleiner ($44\,320 \pm 10\,660$ mit Acarbose vs. $61\,390 \pm 12\,590$ ohne Acarbose; $p = 0,004$) (Tabelle 2). Im Durchschnitt war sie mit Acarbose um 28% vermindert (Abbildung 1).

TAGESPROFIL (ZWÖLF-STUNDEN-MESSUNG)

Zur Auswertung der Zwölf-Stunden-Messungen wurden die Blutglucosemittelwerte (Abbildung 2) und die maximalen Schwankungen (Amplituden) der Blutglucosewerte innerhalb vier dreistündiger Zeitintervalle analysiert (Abbildung 3). Eine deutliche Verminderung des Blutglucosemittelwertes unter Acarboseeinnahme konnte nur bei zwei Patienten nachgewiesen werden.

Achtmal wurde unter Acarboseeinnahme ein niedrigerer Mittelwert errechnet als ohne, zweimal war der Mittelwert unter Acarboseeinnahme sogar erhöht. Viermal lag der Wert bei der Acarbosebestimmung nur maximal 10 mg/dl niedriger als bei der Vergleichsmessung. Zusammenfassend zeigte sich, daß der durchschnittliche Blutglucosemittelwert ($165,7 \pm 50,3$ mg/dl mit Acarbose vs. $183,7 \pm 67,4$ mg/dl ohne Acarbose) des Gesamtkollektivs sich mit Acarbose nicht signifikant ($p = 0,1$) vermindert hatte (Tabelle 3). Die Zwölf-Stunden-Messungen wurden in vier Abschnitte zu je drei Stunden unterteilt. In jedem Drei-Stunden-Intervall wurde die Differenz des höchsten zum niedrigsten Wert berechnet und diese als Amplitude definiert. Bei jedem Patienten wurden demnach vier Amplituden pro Messung bestimmt. Um die Schwankungen in jedem der vier Tagesabschnitte bei beiden Messungen beurteilen zu können, wurden die Amplituden in dem jeweiligen Zeitintervall miteinander verglichen. Den deutlichsten Unterschied zeigte das morgendliche Intervall (Differenz: 30 mg/dl). Im Durchschnitt waren die Amplituden unter Acarboseeinnahme um 20,6 mg/dl reduziert ($85,90 \pm 24,6$ mg/dl mit Acarbose vs. $106,5 \pm 20,5$ mg/dl ohne Acarbose; $p = 0,02$).

DISKUSSION

In dieser klinischen Studie wurde ermittelt, in welchem Maße sich der kontinuierlich gemessene Blutglucosespiegel bei Typ-2-Diabetikern nach Gabe von 3×100 mg Acarbose im Tagesprofil und nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit mit 100 mg Acarbose verändert. Die Untersuchungen zeigten, daß Acarbose auf den Blutglucosespiegel eines Typ-2-Diabetikers einen deutlich positiven Einfluß hatte. Jedoch war der blutzuckersenkende Effekt von Acarbose, wie der Vergleich zwischen dem Ta-

	Mit Acarbose	Ohne Acarbose	
Fläche unter der Kurve (AUC)	$44\,320 \pm 10\,660$	$61\,390 \pm 12\,590$	$p = 0,004$

Tabelle 2. Kontinuierlich gemessene Blutglucosespiegel nach einer Kohlenhydratbelastung.

ORIGINALARBEIT

Vier-Stunden-Messung

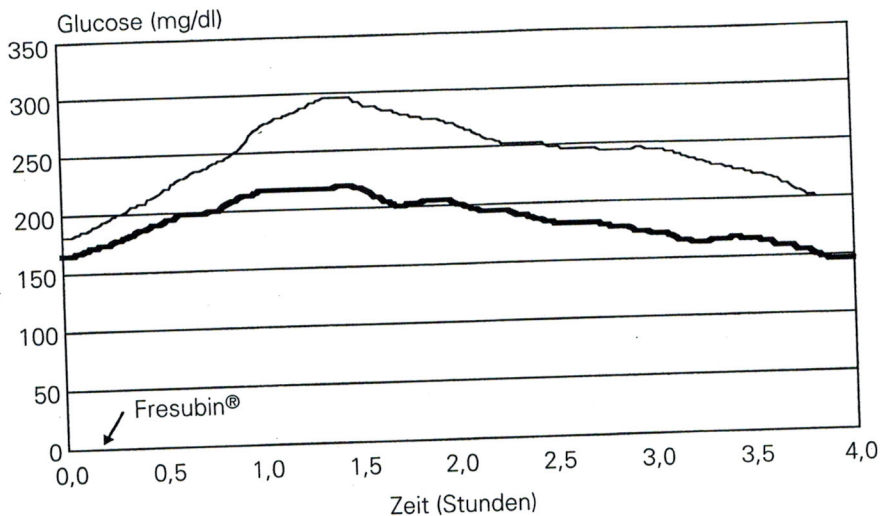


Abbildung 1. Mittlere postprandiale Blutglucosekonzentration nach Einnahme einer Testmahlzeit (Fresubin®; 500 kcal; 69 g Kohlenhydrate) von zehn Typ-2-Diabetikern (dünne Linie: ohne Acarbose, dicke Linie: mit Acarbose).

Zwölf-Stunden-Messung

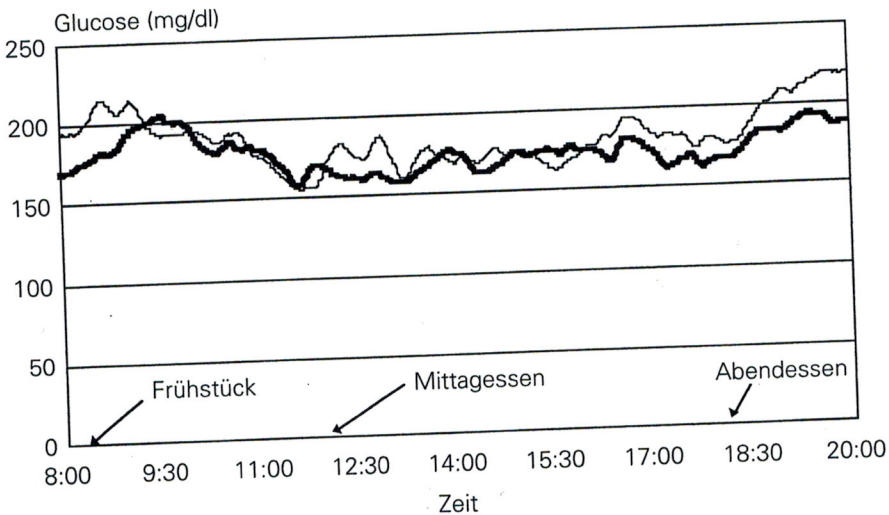


Abbildung 2. Mittlere Blutglucosekonzentration von zehn Typ-2-Diabetikern während eines kontinuierlich gemessenen zwölfstündigen Tagesprofils (dünne Linie: ohne Acarbose, dicke Linie: mit Acarbose).

gesprofil (Zwölf-Stunden-Messung, Abbildung 2) und der Kohlenhydratbelastung (Vier-Stunden-Messung, Abbildung 1) deutlich macht, in seiner Stärke unterschiedlich. Nach einer Kohlenhydratbelastung unter Acarboseeinnahme war die blutzuckersenkende Wirkung größer als im Tagesprofil.

Durch die kontinuierliche Blutzuckermessung war es jetzt möglich, Glucose-Zeit-Diagramme lückenlos

aufzuzeichnen. Bisher gelang eine Bestimmung der Blutglucose zur Ermittlung eines Tagesprofils oder einer Zeitspanne nur in Intervallen. Die dazwischenliegenden Zeitabstände entgingen somit den Messungen. Durch die jetzige Methode war es möglich, genauer als bisher Aussagen über den Zeitpunkt und das Maß des Glucoseanstiegs sowie über dessen Schwankungen zu machen.

Der nicht signifikant erniedrigte mittlere Blutglucosewert im Tagesprofil (Zwölf-Stunden-Messung) zeigte, daß die akute Gabe von Acarbose unter Einhaltung der üblichen kohlenhydratreichen Diabetesdiät den Blutglucosespiegel im Tagesprofil nicht senkte. Der Unterschied zu der Testmahlzeit mit Fresubin® liegt in dem höheren Kohlenhydratgehalt dieser Verabreichungsform, der die Acarbosewirkung hervorhebt. Die flüssige Verabreichungsform begünstigt eine schnelle Resorption, was ebenfalls den Einfluß eines Disaccharidasehemmers betonen dürfte. Erst längerfristige Einnahmen senken nach der Literatur den mittleren Blutzuckerspiegel und führen zu einer Reduzierung der Nüchternblutglucose [1, 2, 8, 27].

Es wird somit deutlich, daß erst die längerfristige Einnahme von Acarbose zu einem verbesserten Metabolismus und somit zur Reduktion des mittleren Blutglucosespiegels führt, hingegen die akute Einnahme die Blutglucose-schwankungen (Abbildung 3) vermindert. Diese Verringerung der kurzfristigen Blutzuckerschwankungen muß demnach eine entscheidende Rolle für die langfristige Verbesserung der metabolischen Situation spielen.

Einer Reduzierung postprandialer Blutzuckerschwankungen folgt bei Typ-2-Diabetikern konsekutiv eine Abnahme der Hyperinsulinämie, die ihrerseits zu einer Verminderung der peripheren Insulinresistenz führen könnte [7]. Als Erklärung wäre denkbar, daß die Reduktion der Blutzuckeramplituden zu einer Abnahme der glucosebedingten Insulinresistenz führt. Bei Typ-2-Diabetikern wäre zudem eine verbesserte Insulinsekretion durch Reduktion der „Glucosetoxizität“, das heißt der Glucose-bedingten zusätzlichen Störung der Betazellfunktion, vorstellbar. Neben der Abnahme der postprandialen Hyperglykämie kann eine Verminderung der Blutzuckerschwankungen bzw. deren Amplituden bei gleichem Blutzuckermittelwert im Tagesprofil zu einer Verbesserung der Sekretionsleistung der Betazellen führen.

Die Untersuchungen zeigten, daß die erstmalige Einnahme zwar nicht zu einer Reduktion des mittleren Blutzuckerspiegels führte, jedoch schon zu einer Verminderung der Blutglucose-schwankungen. Diese Abnahme der

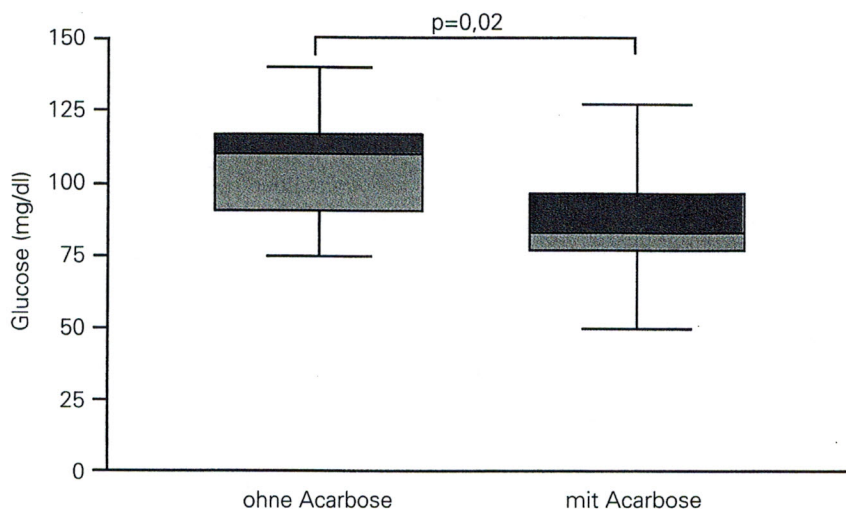


Abbildung 3. Blutglucoseschwankungen (Amplituden) von zehn Typ-2-Diabetikern ohne und mit 300 mg Acarbose pro Tag während eines kontinuierlich gemessenen zwölfstündigen Tagesprofils.

	Mit Acarbose	Ohne Acarbose	
Mittelwert (mg/dl)	165,7 ± 50,3	183,7 ± 67,4	p = 0,1
Amplitudenhöhe (mg/dl)	85,90 ± 24,6	106 ± 20,5	p = 0,02

Tabelle 3. Kontinuierlich gemessene Blutglucosespiegel im Tagesprofil (Zwölf-Stunden-Messung).

kurzfristigen Blutzuckerschwankungen muß demnach eine entscheidende Rolle für die langfristige Verbesserung der metabolischen Situation spielen, die sich in Form eines reduzierten Blutzucker-, Nüchtern-glucose- und HbA1-Spiegels zeigt.

Zu dem vorgeschlagenen Konzept, daß andere Mechanismen als die Senkung der mittleren Blutzuckerspiegel für die langfristige Acarbosewirkung relevant sein können, paßt auch die Beobachtung einer Glukagon-like-Peptid-1-(GLP-1-)Freisetzung [9, 23], die vorwiegend durch Reduktion der Glukagonsekretion sowie durch eine verbesserte Glucoseempfindlichkeit der Betazelle die Glucose-abhängige Insulinsekretion und die Stoffwechselsituation günstig beeinflussen könnte.

LITERATUR

- Aubell R, Boehme K, Berchtold P. Blood glucose concentrations and glycosuria during and after one year of acarbose therapy. *Arzneim Forsch* 1993;33:1314-8.
- Balfour JA, McTavish D. Acarbose. An uptake of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993;46:1025-54.

- Baron A, Eckel R, Schmeiser L, et al. The effect of short-term α -glucosidase inhibition on carbohydrate and lipid metabolism in type-2 (noninsulin-dependent)-diabetics. *Metab Clin Exp* 1987;36:409-15.
- Büber V. Effect of acarbose in non-insulin-dependent diabetic patients during long-term treatment. In: Creutzfeldt W, ed. *Acarbose: Effects on carbohydrate and fat metabolism*. Amsterdam-Oxford-Princeton: *Experta Medica*, 1982:266-74.
- Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
- Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB. Long term efficacy and safety of acarbose in the treatment of obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1994;154:2442-8.
- DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diab Care* 1992;15:318-53.
- Domke A, Willms B. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer längerfristigen Acarbose-therapie bei Diabetikern mit drohendem Sekundärversagen einer Sulfonylharnstoffbehandlung. *Med Klin* 1994;89:187-92.
- Göke B, Herrmann C, Göke R, et al. Intestinal effects of alpha-glucosidase inhibitors: absorption of nutrients and entero-hormonal changes. *Eur J Clin Invest* 1994;24:25-30.
- Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutical potentials of acarbose as first line drug in non-insulin-dependent diabetes insufficiently treated with diet alone. *Diab Care* 1991;14:732-7.
- Heikler FR, Böhagen H, Junge B, et al. Studies designed to localize the essential structural unit of glycoside-hydrolyase inhibitors of the acarbose type. In: Creutzfeldt W, ed. *Acarbose: Effects on carbohydrate and fat metabolism*. Amsterdam-Oxford-Princeton: *Experta Medica*, 1982:137-41.
- Heuer LJ von, Kaufmann HH. Zur Wirkung von Acarbose auf Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei sekundärversagenden Typ-2-Diabetes. *Dtsch Z Verdau Stoffw* 1985;45:52-8.

- Laube HR, Aubell R, Schmitz H, et al. Acarbose, an effective therapy in lowering postprandial hyperglycaemia in obese patients with type-2-diabetes mellitus. In: Creutzfeldt W, ed. *Acarbose: Effects on carbohydrate and fat metabolism*. Amsterdam-Oxford-Princeton: *Experta Medica*, 1982:345-7.
- Ledermann H, Höxter G. Wirkung von Acarbose auf den postprandialen Blutzuckeranstieg. Additiver Akuteffekt der einmal täglichen Gabe bei insulinbehandelten Diabetikern. *Fortsch Med* 1994;112:467-70.
- Leonardt W, Hanefeld M, Fischer S, et al. Beneficial effects on serum lipids in noninsulin dependent diabetics by acarbose treatment. *Arzneim Forsch* 1991;41:735-8.
- May B, Hüppe D. Efficacy and tolerability of a 3-month treatment with acarbose in type II diabetic outpatients treated with a high dose of sulfonylurea. In: Creutzfeldt W, ed. *Acarbose for the treatment of diabetes mellitus*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1983:124.
- Müller L. Microbial glycosidase inhibitors. In: Rehm HJ, Reed G, ed. *Biotechnology*. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1985:531-68.
- Müller U, Hintze G, Spengler M, et al. Effekt von Acarbose auf Blutglucosekonzentration und Insulinkonzentration bei adipösen Typ-2-Diabetikern unter hypokalorischer Diät. *Diab Stoffw* 1993;2:168.
- Orimo H, Akiguchi I, Shiraki M. Usefulness of acarbose in the management of the non-insulin-dependent diabetes in the aged. In: Creutzfeldt W, ed. *Acarbose: Effects on carbohydrate and fat metabolism*. Amsterdam-Oxford-Princeton: *Experta Medica*, 1982:348-52.
- Pfeiffer EF. Glucose sensors in tissue, glucose monitoring and controlled insulin administration. *Med Klin* 1996;91:Suppl 1:12-5.
- Pfeiffer EF, Meyerhoff C, Bischoff F, et al. On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose is feasible by combining portable gluco-sensor with microdialysis. *Horm Metab Res* 1993;25:121-4.
- Puls W, Keup U, Krause HP, et al. Glucosidase inhibition. A new approach of the treatment of diabetes, obesity, and hyperlipoproteinaemia. *Naturwiss* 1977;64:536-7.
- Qualmann C, Nauck MA, Holst JJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut. A study using alpha-glucosidase inhibition (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 1995;30:892-6.
- Rios MS. Acarbose and insulin therapy in type I diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1994;24:Suppl 3:36-9.
- Sachse G, Mäser E, Laube H, et al. Diabetische Stoffwechsellage unter längerfristiger Acarbose-therapie. *Therapiewoche* 1982;32:3587-90.
- Sachse G, Willms B. Effect of the α -glucosidase inhibitor Bay-g-5421 on blood glucose control of sulfonylurea-treated diabetics and insulin-treated diabetics. *Diabetologia* 1979;17:287-90.
- Spengler M, Hänsel G, Boehme K. Efficacy of 6 months monotherapy with glucosidase inhibitor acarbose versus sulphonurea glibenclamide on metabolic control of dietary treated type II diabetics (NIDDM). *Horm Metab Res* 1992;Suppl:50-1.
- Yee HS, Fong NT. A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1996;16:792-805.

Korrespondenzanschrift:

Dr. Burkhard L. Herrmann,
Abteilung für Endokrinologie,
Zentrum für Innere Medizin,
Universitätsklinikum,
Hufelandstraße 55,
D-45122 Essen,

Telefon (+49/201) 723-2570/2211
Fax -5976.