

Hintonia-Konzentrat – zur diätetischen Behandlung von erhöhten Blutzuckerwerten: Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Studie mit einem definierten Trockenkonzentrat aus *Hintonia latiflora*

Dr. Mathias Schmidt¹ und Mag. Marie Hladikova²

Abstract

Hintergrund: Zubereitungen aus der Rinde von *Hintonia latiflora* werden zur Regulierung des Blutzuckerhaushaltes eingesetzt. Ziel dieser Studie war der Beleg des ernährungsphysiologischen Nutzens im Rahmen einer diätetischen Behandlung von erhöhten Blutzuckerwerten bei Prä-Diabetes und leichtem Diabetes-Typ-2, sowie die Beurteilung der Verträglichkeit und Anwendungssicherheit.

Methode: In einer offenen, prospektiven, multizentrischen und nicht-interventionellen Anwendungsstudie wurden die Effekte eines Trockenkonzentrates aus der Rinde von *Hintonia latiflora* in Kapselform auf die Laborparameter des Blutzuckerhaushaltes (HbA_{1c}, Nüchtern- und postprandiale Glucose) sowie auf die Entwicklung diabetischer Begleitsymptome (Schwitzen, gastrointestinale Symptome, Parästhesien, Juckreiz und Neuropathien) untersucht. Besondere Aufmerksamkeit galt auch der Verträglichkeit sowie (soweit vorhanden) weiteren klinischen (Labor-)Parametern (Blutdruck, Leberwerte und Blutlipide). Dokumentiert wurde eine achtmonatige diätetische Behandlung bei 178 Probanden mit Typ-2-Diabetes/Prä-Diabetes, die mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin oder nur mit Diät behandelt wurden.

Ergebnisse: Am Ende der Studie lagen 177 Datensätze vor. Die HbA_{1c}-Werte verbesserten sich im Studienverlauf klinisch hochrelevant und -signifikant von $7,2 \pm 0,4\%$ auf $6,4 \pm 0,5\%$, entsprechend einer relativen Verbesserung um $10,4\%$ ($p < 0,0001$). Parallel verbesserten sich auch die Werte von Nüchtern- und postprandialer Glucose um durchschnittlich $23,3 \pm 12,5\%$ (von $152,1 \pm 27,4$ mmol/l auf $114,4 \pm 18,2$ mmol/l) und $24,9 \pm 11,4\%$ (von $189,5 \pm 34,1$ mmol/l auf $140,1 \pm 22,3$ mmol/l). Der Summenscore der diabetischen Begleitsymptome verbesserte sich von eingangs 4,8 Punkten auf 1,3 Punkte bei Studienende. Verbesserungen wurden auch bei Blutdruck, Blutfetten und Leberwerten festgestellt. Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, es traten keine unerwünschten Effekte auf, insbesondere keine hypoglykämischen Episoden. Bei 55 von 114 Patienten mit antidiabetischer Medikation (39,5%) konnte das Mittel reduziert ($n = 45$) oder komplett abgesetzt werden ($n = 10$).

Schlussfolgerungen: Die Studie bestätigt die positiven Effekte des Trockenkonzentrates aus der Rinde von *Hintonia latiflora* auf die wesentlichen Parameter des Blutzuckerhaushaltes und die diabetischen Begleitsymptome. Im Falle des Prädiabetes

oder leichter Fälle von Typ-2-Diabetes mellitus kann dies dazu beitragen, insbesondere die Blutzuckerhomöostase effektiver zu stabilisieren, eine geringere Belastung durch Begleitmedikation zu erreichen und die Notwendigkeit des Einsatzes oraler Antidiabetika und/oder von Insulin hinauszuzögern.

Schlüsselwörter: *Hintonia latiflora*, Typ-2-Diabetes, HbA_{1c}, Blutzucker, diabetische Begleitsymptome, antidiabetische Begleitmedikation

Einleitung

Zubereitungen aus der Rinde der zentral-amerikanischen Pflanze *Hintonia latiflora* (Rubiaceae) werden seit über 100 Jahren in den Herkunftsländern und seit mehreren Jahrzehnten in Europa erfolgreich als Mittel zur Verbesserung des Blutzuckerhaushaltes verwendet. Erste Publikationen, welche die volkstümliche Anwendung bei Diabetes sowie die Möglichkeit einer Stabilisierung des Blutglucosespiegels unter Verwendung von Zubereitungen aus der Pflanze beschreiben, stammen aus dem 19. Jahrhundert (Arevalo R. 1887). Es folgten eine Vielzahl weiterer, zum Teil systematischer Untersuchungen zu Inhaltsstoffen und Effekten (z.B. Obregon-Jarava X. 1920, Bastien M. 1961, Kaiser H. and Geyer H. 1955, Martinez del Campo J. 1904, Machens R. 1991, Kuhr R. 1953, Machens R. 1992, 1996, Pinto A. et al. 1997, Schmid P. 1951, Vida F. 1951, Winter B. 1951). Die Effekte auf die Blutzuckerregulierung werden in der Regel der Fraktion der Polyphenole, wie z.B. dem Coutareagenin zugeschrieben (Korec R. et al. 2000), die auch antioxidative Eigenschaften besitzen.

Positiv dabei ist die Feststellung, dass Zubereitungen aus Hintoniarrinde nicht einfach blutzuckersenkend wirken, sondern vielmehr auch zu einer Wiederherstellung des physiologischen Gleichgewichtes im Blutglucosehaushalt beitragen: Hypoglykämien im Sinne einer Überkorrektur erhöhter Blutzuckerwerte kommen der Erfahrung nach nicht vor. Dagegen wurde in klinischen Untersuchungen am Menschen regelmäßig über eine Einsparung oraler Antidiabetika und von Insulin berichtet, ebenso wie über eine Verbesserung diabetischer Begleitsymptome (Kuhr R. 1953, Winter B. 1951, Machens R. 1991, 1992, Ploss O. 2002, Vida F. 1951).

In jüngerer Zeit wurde der blutzuckerregulierende Effekt einer Extraktzubereitung aus der Rinde von *Hintonia latiflora* mehrfach in Anwendungsstudien belegt. In diesen Studien zeigte sich eine deutliche und für den Anwender spürbare Verbesserung der HbA_{1c}-Spiegel, bei gleichzeitigem Ausbleiben hypoglykämischer Episoden und sehr guter Verträglichkeit (Korecova M. et al. 2006). Belegt wurde dies für eine flüssige Extraktform über die Dauer von 33 Monaten. In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die trotz diätetischer Einstellung einen HbA_{1c}-Spiegel von durchschnittlich 7,7% aufwiesen – deutlich oberhalb des Zielwertes für Diabetiker, aber unterhalb der Schwelle, ab welcher der Einsatz oraler Antidiabetika indiziert wäre. Nach 12 Monaten Therapie-dauer waren der Nüchternblutzucker im

Durchschnitt um 20,6%, der post-prandiale Blutzucker um 19%, und der mittlere HbA_{1c} um 10,3% gefallen. Die Werte blieben über die gesamte Studiendauer bis zu 33 Monaten stabil, die Verbesserung war statistisch signifikant ($p < 0,001$). In absoluten Zahlen ergab sich eine durchschnittliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes um 1,04% zum Zeitpunkt 18 Monate.

Aktuell wurde auch die Übertragbarkeit des Effektes auf einen Trockenextrakt beschrieben (Korecova M. and Hladikova M. 2012). In dieser sechsmonatigen, offenen, prospektiven Studie an 41 Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2 wurde eine 25%ige Senkung von Nüchtern-glucose (von $8,0 \pm 1,0$ mmol/l auf $6,0 \pm 0,6$ mmol/l), eine 22%ige Verbesserung der postprandialen Glucose (von $10,2 \pm 1,4$ mmol/l auf $8,0 \pm 6,7$ mmol/l), und eine Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes von $7,49 \pm 0,72\%$ auf $6,82 \pm 0,67\%$ gemessen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Beobachtungen aus dieser vorausgegangenen Studie an einer größeren Patientenzahl mit typischen Teilnehmern aus der Praxis zu untermauern, also auch unter Einschluss von Patienten, die bereits eine Begleitmedikation mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin erhielten. Erneut wurde dabei auf eine Placebokontrolle verzichtet: Die bisherigen Studien zur Epidemiologie des Typ-2-Diabetes zeigen, dass von Placebo keine Effekte auf die objektivierbaren Parameter des Blutglucosehaushaltes zu erwarten sind. Unbehandelter Typ-2-Diabetes mellitus ist eine progressiv fortschreitende Erkrankung ohne Tendenz zu Spontanverbesserungen. In Langzeitstudien mit oralen Antidiabetika blieb der HbA_{1c}-Wert in der Placebogruppe unverändert oder zeigte verschlechterte Werte (Del Prato S. et al. 2003, Drent M. L. et al. 2002, Herz M. et al. 2003). In der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ blieb der HbA_{1c}-Wert unter Diät nur während des ersten Jahres stabil, und verschlechterte sich danach kontinuierlich. Bei stark übergewichtigen Patienten erhöhten sich die Werte trotz Diät von Anfang an (Anon. 1995). Aktuell wurde mit der sogenannten „Look-out-Studie“ eine Langzeitstudie zum Einfluss einer kalorienreduzierten Diät auf das kardiovaskuläre Risiko stark übergewichtiger Typ-2-Diabetiker vorgestellt. Auch diese Studienergebnisse bestätigen, dass Gewichtskontrolle allein nicht zu einer klinisch bedeutsamen Risikoreduktion hinsichtlich Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen führt, was die Notwendigkeit weiterer Interventionen unterstreicht. Wieder stiegen die Labor-

ergebnisse für glykosidiertes Hämoglobin in der Kontrollgruppe an, und dies trotz eines geringen Abbaus des Körpergewichtes. In der Diätgruppe wurde mit dem Rückgang des Körpergewichtes zu Beginn auch eine Verbesserung des HbA_{1c} beobachtet. Der Effekt hielt aber nicht über das erste Studienjahr hinaus an – sowohl Körpergewicht als auch der HbA_{1c} stiegen wieder an (Look A.R.G. et al. 2013). Auf der Basis dieser Beobachtungen sind Placeboeffekte in der Therapie des Typ 2-Diabetes nicht zu erwarten, und bei Patienten, bei denen die Möglichkeiten der Diät bereits ausgeschöpft sind, ist eine weitere Verbesserung der Werte unwahrscheinlich. Dies rechtfertigt – nicht zuletzt aus ethischen Erwägungen – für explorative Studien zur Bewertung des Potenzials einer Maßnahme mit dem Ziel der Verbesserung der diabetischen Einstellung ein offenes Studiendesign ohne Placebokontrolle.

Die hier vorgestellte Studie wurde als achtmonatige Anwendungsbeobachtung konzipiert. Diese Studiendauer sollte ausreichen, um Veränderungen der Parameter des Blutzuckerhaushaltes nachweisen zu können, und – retrospektiv basierend auf den Befunden der Look-out-Studie – kurz genug sein, damit ein Nachlassen der diätetischen Einstellung die Messergebnisse nicht verfälscht.

Studiendesign

Die Studie wurde als nicht-interventionelle, prospektive Untersuchung an Probanden mit Prä-Diabetes und mit mildem Typ2-Diabetes konzipiert. Die Durchführung der Studie basierte auf den ethischen Prinzipien der Erklärung von Helsinki/Somerset West. Als Studienzentren wurden praktische Ärzte und diabetologische Fachpraxen herangezogen. Alle Patienten erklärten nach Aufklärung durch den Arzt ihr Einverständnis.

Bei dem untersuchten Präparat handelte es sich um Kapseln mit einem Trockenkonzentrat aus der Rinde von *Hintonia latiflora*. Die Kapseln enthielten zusätzlich u. a. Zink und Chrom sowie Vitamin C, B-Vitamine, Folsäure*. Das Pflanzenmaterial für die Gewinnung des Trockenkonzentrates stammt aus kontrollierter Sammlung.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein HbA_{1c}-Wert $\leq 8,0\%$, wobei auch Typ-2-Diabetiker eingeschlossen werden

* Prüfpräparat: Sucontral Kapseln

Eingeschlossen (n)	178
weiblich	101 (56,7 %)
männlich	77 (43,3 %)
Alter (Jahre)	61,0 ± 10,8
Spanne (Median)	37 bis 93 (61)
Körpergröße (cm)	170,8 ± 6,0
Spanne (Median)	157 bis 187 (170)
Körpergewicht (kg)	84,3 ± 10,4
Spanne (Median)	59 bis 118 (82,5)
BMI (kg/m²)	28,9 ± 3,2
Spanne (Median)	22,2 bis 38,6 (28,4)
Diagnose eines Diabetes Typ 2	n = 171 (96,1 %)
Diabetische Begleitsymptome	n = 110 (61,8 %)
Antidiabetische Therapie	n = 114 (64,0 %)
Dropouts	n = 1 (auf Wunsch des Arztes)
→ Effektpopulation	n = 177

Tabelle 1: Studienteilnehmer

konnten, bei denen unter Behandlung mit oralen Antidiabetika keine weitere Verbesserung der Werte erreichbar war. Auszuschließen waren Patienten mit Allergien gegen Bestandteile der Kapseln, Patienten mit Lebererkrankungen, malignen Tumoren oder einer Anamnese von Alkohol- oder Drogenabhängigkeit sowie (vorsorglich) schwangere und stillende Frauen. Die Dosierungsempfehlung betrug dreimal täglich eine Kapsel. Die eingeschlossenen Patienten wurden über einen Zeitraum von acht Monaten beobachtet, mit Zwischenuntersuchungen in zweimonatigem Abstand. Gemessen bzw. dokumentiert wurden

- glykämische Parameter (Nüchtern- und postprandialer Blutzucker sowie HbA_{1c}-Wert) sowie Körpergewicht und Blutdruck bei jeder Visite;
- typische diabetische Begleiterscheinungen (Schwitzen, Obstipation, Parästhesien, Juckreiz, Neuropathien) bei jeder Visite

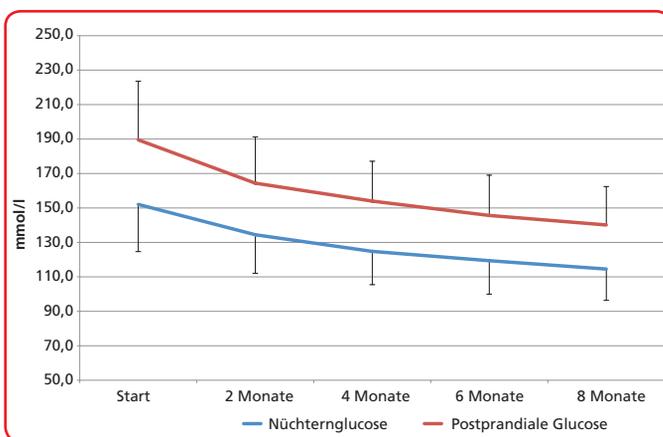


Abb. 2: Entwicklung von Nüchtern-glucose und postprandialem Blutzucker im Studienverlauf (n = 177)

auf einer vierstufigen Skala (nicht vorhanden, leicht, mäßig oder stark ausgeprägt);

- Leberwerte und Blutlipide zu Beginn und am Ende der Studie, falls vorhanden; und
 - die globale Verträglichkeit und der Effekt im Arzt- und Patientenurteil am Ende der Studie
- Weiterhin wurden gezielt auch unerwünschte Effekte im Expositionszeitraum abgefragt.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv durch intraindividuellen Vergleich der dokumentierten Werte. Fehlende Werte wurden durch Übertragung des letzten bekannten Wertes behandelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS v20. Für die wiederholten Messungen wurde eine Bonferroni-Korrektur ange-setzt.

Ergebnisse

Eingeschlossen wurden 178 Teilnehmer. Die demographischen Daten sind **Tabelle 1** zu entnehmen.

Protokollverletzungen

In einem Fall war der HbA_{1c}-Wert des eingeschlossenen Patienten mit einem Wert von 8,1% knapp oberhalb des Limits von 8,0% für die Einschlusskriterien. Dies wurde erst retrospektiv festgestellt. Der Teilnehmer be-

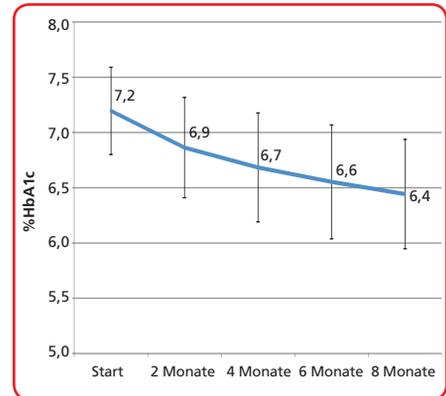


Abb. 1: Entwicklung der HbA_{1c}-Werte im Studienverlauf (n = 177)

endete die Studie regulär und ging auch in die Auswertung ein.

Studienabbruch

Ein Teilnehmer schied nach vier Monaten auf Wunsch des Arztes aus der Studie aus: Da wegen Parkinsonbeschwerden eine neue Medikation verschrieben wurde, waren Interaktionen mit dem im Studienpräparat enthaltenen Vitamin B befürchtet worden. Bis zu diesem Zeitpunkt war eine konstante Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes beobachtet worden: die Werte hatten sich klinisch relevant von eingangs 6,7% auf 5,8% nach vier Monaten gebessert.

HbA_{1c} und Blutglucosewerte

Insgesamt gingen 177 Studienteilnehmer in die Auswertung ein. Statistisch ausgewertet wurde sowohl der Vergleich des Testresultates nach acht Monaten mit dem Ausgangswert (Friedman-Test), als auch der Vergleich jedes einzelnen Zwischenergebnisses nach 2, 4 und 8 Monaten mit dem Vorwert (Wilcoxon-Rangreihentest, gefolgt von Friedman-

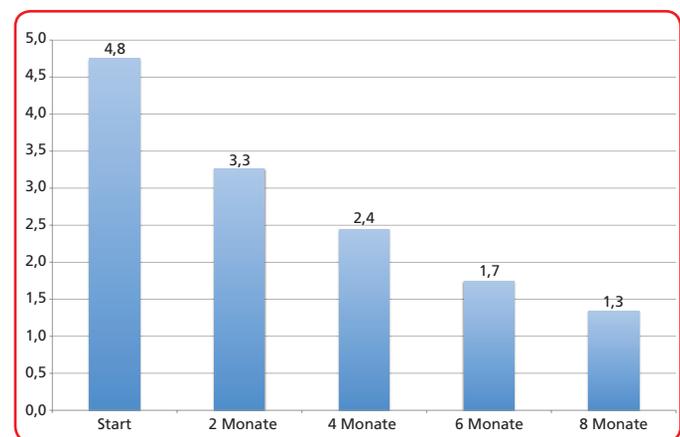


Abb. 3: Entwicklung des Summscores der Ausprägung diabetischer Begleitsymptome im Studienverlauf

Test mit Bonferroni-Korrektur für wiederholte Messungen). In allen Fällen erwiesen sich die Unterschiede zwischen den Messwerten als statistisch hochsignifikant ($p < 0,0001$ für HbA_{1c} , Nüchternblutglucose und postprandialen Blutzucker einschließlich aller Zwischenwerte).

In der Gesamtgruppe verbesserten sich die HbA_{1c} -Werte von eingangs $7,2 \pm 0,4\%$ (in absoluten Zahlen) um $0,8\% \pm 0,5\%$ auf $6,4 \pm 0,5\%$ nach 8 Monaten (**Abb. 1**). In relativen Werten entsprach dies einer durchschnittlichen Verbesserung um $10,4\% \pm 6,1\%$ bezogen auf den Ausgangswert.

Lediglich bei drei Teilnehmern kam es zu keiner Veränderung des Ausgangs- HbA_{1c} -Wertes, und bei einem weiteren Teilnehmer verschlechterten sich die Werte graduell von eingangs $6,8$ auf $7,4\%$ am Ende der Studie. Dies entspricht einer Rate von $2,3\%$ „Non-Respondern“, wenn eine positive Entwicklung des HbA_{1c} als Response gewertet wird. Die Werte für den Nüchternblutzucker besserten sich im Studienverlauf statistisch hochsignifikant gegenüber Ausgangswert um durchschnittlich $23,3 \pm 12,5\%$ (von $152,1 \pm 27,4$ mmol/l auf $114,5 \pm 18,2$ mmol/l, $n = 177$), die Werte für postprandiale Glucose um $24,9 \pm 11,4\%$ (von $189,5 \pm 34,1$ mmol/l auf $140,1 \pm 22,3$ mmol/l; $n = 177$; **Abb. 2**).

Diabetische Symptome

Die zu Beginn der Studie beobachteten diabetischen Begleitsymptome (Schwitzen, gastrointestinale Symptome, Parästhesien, Juckreiz und Neuropathien) entwickelten sich im Verlauf der Studie deutlich zurück (**Tabelle 2**). Erwartungsgemäß waren die Beschwerden in der eingeschlossenen Gruppe von Patienten mit milder Ausprägung von Typ-2-Diabetes vergleichsweise gering ausgeprägt: Zu Beginn der Studie gaben $26,4$ bis $37,6\%$ der Studienteilnehmer Beschwerden moderater bis starker Ausprägung an (bezogen auf die Einzelsymptome). Am Ende der Studie stellten nur noch $0,6$ bis $3,4\%$ der Teilnehmer moderat bis stark ausgeprägte diabetische Begleitsymptome fest.

Aus den fünf abgefragten Beschwerdebildern wurde ein Summenscore gebildet, der einen theoretischen Maximalwert von 15 erreichen konnte. Entsprechend der relativ geringgradigen Ausprägung der Beschwerden betrug der Summenscore zu Beginn der Studie $4,8$. Bis zum Ende der Studie verbesserte er sich kontinuierlich auf einen Endwert von $1,3$ – entsprechend einer nur noch sehr geringen Ausprägung (**Abb. 3**).

Ausprägung	Keine Beschwerden		Gering		Moderat		Stark	
	Start	Ende	Start	Ende	Start	Ende	Start	Ende
Schwitzen	32,6%	64,4%	29,8%	29,4%	28,7%	2,3%	9,0%	0,0%
Gastrointestinale Symptome	37,6%	67,2%	28,1%	29,4%	28,1%	3,4%	6,2%	0,0%
Parästhesien	48,9%	78,5%	19,1%	18,1%	28,1%	3,4%	3,9%	0,0%
Juckreiz	51,7%	85,9%	21,9%	13,6%	20,2%	0,6%	6,2%	0,0%
Neuropathien	56,2%	78,0%	15,7%	19,2%	11,2%	2,8%	16,9%	0,0%

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung des Beschwerdebildes diabetischer Begleitsymptome im 8-monatigen Studienverlauf (Start: $n = 178$; Ende: $n = 177$)

Körpergewicht, Blutdruck und Laborparameter

Die Werte für die Laborparameter waren nicht für alle Patienten verfügbar. Die Abweichung der theoretischen Teilnehmerzahl von $n = 177$ im Falle des Parameters BMI war auf das Fehlen von Angaben zur Körpergröße bei einem Teilnehmer zurückzuführen (**Tabelle 3**). Im Verlauf der Studie wurde eine leichte Reduktion von Körpergewicht und BMI beobachtet. Parallel dazu verbesserten sich auch die Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck und die Blutlipide (Triglyceride und Gesamtcholesterin).

Leberwerte

Im Gesamtkollektiv verbesserten sich die Leberwerte deutlich: die GOT-Werte verbesserten

sich im Durchschnitt um $9,9\%$, GPT um $6,5\%$, und GGT um $12,2\%$.

Begleitmedikation

Im Design der Studie war vorgesehen, dass auch Patienten unter Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin eingeschlossen werden konnten – Voraussetzung war lediglich, dass mit den bereits vorliegenden Maßnahmen der Zielbereich für den HbA_{1c} nicht erreicht wurde. Entsprechend wurde für insgesamt $114/177$ Teilnehmer (64,4%; der aus der Studie ausgeschiedene Teilnehmer hatte keine Begleitmedikation) eine Verwendung medikamentös-antidiabetischer Maßnahmen dokumentiert (**Tabelle 4**). Am Ende der Studie verwendeten noch 104 Teilnehmer Begleitmedikation ($58,8\%$ der Studienpopulation). Bei 45 Teilnehmern ($39,5\%$ der Patienten mit antidiabetischer Medikation) konnte die Tagesdosis der Medikation reduziert werden. Besonders auffällig war dies bei Metformin als Begleitmedikation.

Parameter	n	Start / Ende	Spanne	Veränderung (%)
Körpergewicht (kg)	177	$84,3 \pm 10,4$ $81,6 \pm 9,4$	59–118 58–117	- 3,2 %
BMI	176	$28,9 \pm 3,2$ $28,0 \pm 3,0$	22,2–38,6 21,5–37,7	- 3,2 %
Blutdruck systolisch	177	$142,2 \pm 14,1$ $132,8 \pm 10,3$	105–185 110–182	- 6,6 %
Blutdruck diastolisch	177	$86,6 \pm 8,7$ $82,0 \pm 6,5$	68–125 50–105	- 5,2 %
Triglyceride (mmol/l)	62	$181,6 \pm 44,8$ $168,8 \pm 35,5$	61–315 60–284	- 7,1 %
Gesamtcholesterin (mmol/l)	63	$237,7 \pm 56,9$ $220,4 \pm 52,1$	154–398 155–371	- 7,3 %
GOT (AST, U/l)	34	$38,4 \pm 15,4$ $34,6 \pm 12,8$	18–96 17–84	- 9,9 %
GPT (ALT, U/l)	34	$39,9 \pm 15,9$ $37,3 \pm 14,8$	13–75 14–79	- 6,5 %
GGT (U/l)	37	$40,2 \pm 26,6$ $35,3 \pm 20,5$	1–110 1–78	- 12,2 %

Tabelle 3: Veränderung von Körpergewicht, Blutdruck und Laborwerten im Studienverlauf.

Globale Bewertung

Die Einnahmeempfehlung von 3×1 Kapsel wurde gut eingehalten (Median und Mittelwert $3,0 \pm 1,1$ bei allen Visiten). Der Effekt der Studienzubereitung wurde sowohl vom Arzt als auch vom Studienteilnehmer

Medikation	Studienbeginn (n = 114, 64,4 %)	Studienende (n = 104, 58,8 %)	Medikation abgesetzt/reduziert (n)
Ein orales Antidiabetikum:	n = 90	n = 83	n = 10 / 28
Metformin	78	71	7 / 21
Glibenclamid	1	1	0 / 1
Glimepirid	8	8	0 / 5
Pioglitazon	2	2	0 / 1
Acarbose	1	1	0 / 0
Zwei orale Antidiabetika:	n = 13	n = 11	2 / 2
Metformin + Rosiglitazon	12	10	2 / 2 (Rosigl.)
Metformin + Glimepirid	1	1	0 / 0
Orales Antidiabetikum + Insulin	n = 3	n = 2	n = 1 / 1
Metformin + Insulin	2	1	1 / 0
Pioglitazon + Insulin	1	1	0 / 1 (Insulin)
Zwei orale Antidiabetika + Insulin	n = 1	n = 1	n = 0 / 0
- Metformin + Rosiglitazon + Insulin			
Nur Insulin	n = 7	n = 7	n = 0 / 4

Tabelle 4: Begleitmedikation zu Beginn der Studie und nach 8 Monaten Zusatztherapie mit Hintonia-Trockenkonzentrat

bewertet, mit hoher Übereinstimmung: ärztlicherseits wurde der Effekt in 98,9% der Fälle mit „gut“ bis „sehr gut“ bewertet, seitens der Patienten war dies in 99,4% der Fall. Die Verträglichkeit der Studiendzubereitung erhielt mit 97,2% (Arzt) bzw. 97,7% (Teilnehmer) ähnlich hohe Zustimmung mit „gut“ bis „sehr gut“.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen mit den zuvor erhaltenen Ergebnissen einer Studie mit 41 Teilnehmern mit der gleichen Zubereitungsform (Korecova M. and Hladikova M. 2012), sowie den Beobachtungen aus einer klinischen Langzeitstudie mit einer Zubereitungsform als Flüssigextrakt überein (Korecova M. et al. 2006). Konsistent konnte gezeigt werden, dass bei Fällen von Prä-Diabetes und Typ 2-Diabetes mit leichter Ausprägung die Blutzuckerkontrolle so verbessert werden kann, dass die Werte für HbA_{1c} in den Zielbereich für antidiabetische Maßnahmen (6,5-7,5%) gebracht werden können.

In der breit angelegten „ADVANCE“-Studie hatte sich ein positiver Effekt einer verbesserten HbA_{1c}-Kontrolle auf Risikofaktoren des Diabetes durch Anwendung oraler Antidiabetika gezeigt (Group A. C. et al. 2008). In einer parallel erschienenen, weiteren Untersuchung („ACCORD“-Studie) wurde dagegen der Effekt einer aggressiven Strategie zur Senkung der HbA_{1c}-Werte wegen der

Beobachtung einer Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität in Frage gestellt (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G. et al. 2008). Diese scheinbar paradoxe Beobachtung wurde in dieser Diskussion der Interpretation der ACCORD-Studie mit Nebenwirkungen der oralen Antidiabetika-Therapie, mit hypoglykämischen Episoden und mit der Ausprägung kardiovaskulärer Risiken bei lang vorbestehendem Diabetes mellitus in Verbindung gebracht (Cefalu W. T. 2008, Hoogwerf B. J. et al. 2008).

Diese Debatte zeigt deutlich, dass Maßnahmen zur frühzeitigen Verbesserung der glykämischen Kontrolle ihre Berechtigung haben, insbesondere, wenn von ihnen nicht die Gefahr hypoglykämischer Episoden ausgeht. Hintonia-Extrakt ist im Umfeld diätetischer Basismaßnahmen angesiedelt, und kann nach den bisherigen Beobachtungen dazu beitragen, den Zeitpunkt für die Erfordernis der Gabe oraler Antidiabetika nach hinten zu verschieben. Allein dies verspricht bereits einen Zugewinn an Lebensqualität und eine Verringerung der Therapierisiken in der Behandlung des Typ 2-Diabetes – dokumentiert durch die Verringerung der Dosis antidiabetischer Begleitmedikation bei gleichzeitig verbessertem Therapieergebnis. Besonders bei Patienten mit ausgeprägten Schwankungen des Blutzuckerspiegels und Schwierigkeiten bei der Einstellung unter Diät und/oder medikamentöser Therapie kann der supportive Einsatz von Hintonia-Trockenkonzentrat helfen, einen gleichmäßi-

geren Blutzuckerspiegel zu erreichen. Diese ergänzende Maßnahme kann zusätzlich zu den bereits eingeleiteten diätetischen Maßnahmen und der Therapie mit oralen Antidiabetika und/oder Insulin erfolgen.

Referenzen

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG & Friedewald WT. 2008. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2545-2559.
- Anon. 1995. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 310, 83-88.
- Arevalo R. 1887. Estudio sobre la corteza del Copalchi. Diss., Mexico,
- Bastien M. 1961. Recherches sur les Copalchi, drogues hypoglycémiantes et en particulier sur le *Coutarea latiflora* D.C. (Rubiaceae). Diss., Université de Paris,
- Cefalu WT. 2008. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 358, 2633-2635.
- Del Prato S, Erkelens DW & Leutenegger M. 2003. Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 40, 20-27.
- Drent ML, Tollefsen AT, van Heusden FH, Hoenderdos EB, Jonker JJ & van der Veen EA. 2002. Dose-dependent efficacy of miglitol, an alpha-glucosidase inhibitor, in type 2 diabetic patients on diet alone: results of a 24-week double-blind placebo-controlled study. *Diabetes Nutr. Metab* 15, 152-159.
- Group AC, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R & Travert F. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358, 2560-2572.
- Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Duran S, Hawkins F, Lochnan H, Escobar-Jimenez F, Hardin PA, Konkoy CS & Tan MH. 2003. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 25, 1074-1095.
- Hoogwerf BJ, Action to Control Cardiovascular Risk i & Diabetes Study G. 2008. Does intensive therapy of type 2 diabetes help or

- harm? Seeking accord on ACCORD. *Cleve Clin J Med* 75, 729-737.
- Kaiser H & Geyer H. 1955. Zur Pharmakologie der Rinde von *Coutarea latiflora* D.C. *Arch. Pharm.* 288/60, 595-608.
- Korec R, Sensch KH & Zoukas T. 2000. Effects of the neoflavonoid coutareagenin, one of the antidiabetic active substances of *Hintonia latiflora*, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Arzneimittelforsch. Drug Res.* 50, 122-128.
- Korecova M & Hladikova M 2012. Poster: *Hintonia latiflora* bark extract: Open clinical study in type 2 Diabetes mellitus. 3rd International Symposium on Medicinal Plants, their Cultivation, and Aspects of Uses (21-23 November 2012). Petra, Jordan.
- Korecova M, Hladikova M & Korec R. 2006. *Hintonia latiflora* bei Typ-2-Diabetes. Klinische Langzeitstudie. *Z.Phytother.* 27 272-278.
- Kuhr R. 1953. Orale Diabetestherapie mit einem Euphorbiazeenextrakt. *Landarzt* 29, 542-549.
- Look ARG, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF & Yanovski SZ. 2013. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369, 145-154.
- Machens R. 1991. Zwei Fälle spontaner Regression des Diabetes mellitus Typ 2 nach Behandlung mit einem Phytotherapeutikum. *Erfahrungsheilkunde*, 433-436.
- Machens R. 1992. Ein Langzeitversuch mit Copalchi-Fluidextrakt, einem pflanzlichen Antidiabetikum. *Erfahrungsheilkunde*, 416-420.
- Machens R. 1996. Therapieversuch mit Copalchi-Rinde bei pathologischer Glucosetoleranz. *Erfahrungsheilkunde* 45, 605-608.
- Martinez del Campo J. 1904. Corteza de Jotutla (*Coutarea latiflora*). *Anales del Instituto Medico Nacional de Mexico* 6, 53-55.
- Obregon-Jarava X. 1920. Estudio fisiopatológico de la Diabetes azucarado y su tratamiento. Diss., Universidad de Cartegna, Columbia.
- Pinto A, Capasso A & Sorrentino L. 1997. Experimental animal studies on the hypoglycemic effects of a Copalchi extract. *Arzneimittelforschung.* 47, 829-833.
- Ploss O. 2002. Naturheilkundliche Therapie des Typ-II-Diabetes mit Hilfe des Phyto-Antidiabetikums Sucontral. *HP Naturheilkunde* 25, 40-44.
- Schmid P. 1951. Bericht über die Behandlung mit dem peroralen Antidiabetikum Sucontral. Sonderdruck Fa.Sippel, Konstanz, 1-4.
- Vida F. 1951. Erfahrungsbericht mit dem peroralen Antidiabetikum Sucontral. *Med. Welt* 20, 1623-1624.
- Winter B. 1951. Zur Behandlung des Diabetes mellitus. *Hippokrates* 22 249-250.

¹ HerbResearch Germany, Wartbergweg 15, D-86874 Mattsies (Korrespondenzautor). E-Mail: schmidt@herbresearch.de

² Department for Medical Informatics, 2nd Medical Faculty of Charles University of Prague, V Úvalu 84, CZ-15006 Praha 5. E-mail: statistika.hladikova@seznam.cz