

Typ-2-Diabetiker vor dem Herztod bewahren:

# Kappen Sie die prandialen Glukosespitzen!

PHILADELPHIA – Dass die Blutzuckereinstellung für das kardiovaskuläre Risiko des Typ-2-Diabetikers scheinbar weniger wichtig ist als der Blutdruck, könnte daran liegen, dass in Studien wie der UKPDS immer nur HbA<sub>1c</sub> und Nüchternzucker als Mass der Stoffwechselkontrolle herhalten mussten. Den postprandialen Blutzucker hat man links liegen lassen, obwohl er bei makrovaskulären Komplikationen die grössere Rolle spielt. Um ihn effektiv zu senken, braucht man prandiale Insulinsekretagoga wie Nateglinide (Starlix®).

Patienten, deren Nüchternzucker sich in normalen Bereichen bewegt, können gemessen am postprandialen Wert bereits Diabetiker sein. Nach Erfahrung von **Professor Dr. John Buse**, Endokrinologe an der University of North Carolina, Chapel Hill, erreichen Diabetiker, deren Glukosespiegel nüchtern um 7,2 mmol/l beträgt, nach dem Essen Spitzenwerte bis zu 13,8 mmol/l.

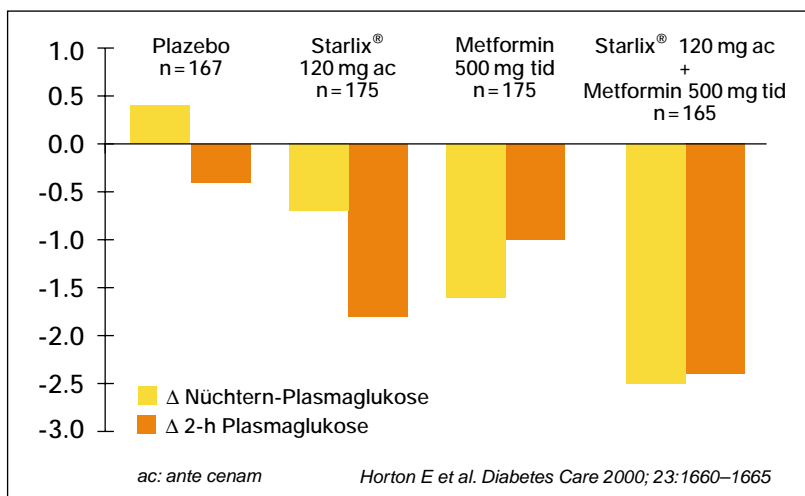
Das HbA<sub>1c</sub> spiegelt solche postprandialen Entgleisungen nur unzureichend wider. Prof. Buse forderte deshalb am 61. Kongress der American Diabetes Association die Kollegen auf, beim Stoffwechsel-Monitoring häufiger als bisher auch die postprandialen Werte zu messen.

Seine Mindestforderung: Bei frisch diagnostizierten Patienten und bei jedem Diabetiker, dessen HbA<sub>1c</sub> trotz gut eingestellten Nüchternzuckers zu hoch ist, den

Blutzucker nüchtern und zwei Stunden nach dem Essen messen! Zwar haben sich die Fachgesellschaften noch nicht auf einen verbindlichen Grenzwert für die postprandialen Glukosespitzen einigen können; man geht aber davon aus, dass es gefährlich wird, wenn die Spiegel regelmässig über 7,8 mmol/l klettern.

Ursache des Übels ist das Ausbleiben der frühen Insulinfreisetzung als Reaktion auf den akuten Glukosereiz nach der Mahlzeit. Das lässt sich beim Typ-2-Diabetes in der Regel schon in frühen Krankheitsstadien nachweisen. Eine Möglichkeit, die postprandialen Blutzuckerspitzen zu kappen, wäre natürlich die Therapie mit kurz wirksamem Insulin – doch welcher Typ-2-Diabetiker lässt sich schon so leicht von der Spritze überzeugen?

Deshalb bietet sich die Behandlung mit Substanzen an, die die Insulinsekretion anwer-



Starlix® und Metformin in Kombination zur Behandlung des gesamten Glukosemetabolismus (24 Wochen)

fen, und das möglichst so, dass das Hormon dann – und nur dann – freigesetzt wird, wenn ein Reiz in Form erhöhter Blutzuckerspiegel besteht. Von den derzeit verfügbaren Substanzen kommt Nateglinide (Starlix®) diesem Wunschbild am nächsten: Nach Einnahme sorgt es binnen Minuten für eine adäquate Insulinantwort des Pankreas, jedoch nur, wenn der Glukosespiegel steigt. Nach getaner Arbeit, wenn der Blutzucker wieder im Normbereich liegt, schaltet sich die Bauchspeicheldrüse wie beim Gesunden wieder ab.

Hat der Patient zwar seine Tablette genommen, dann aber aus irgendeinem Grund die Mahlzeit ausfallen lassen, unterbleibt auch die Steigerung der Insulinsekretion. Sprich: Das Risiko einer Hypoglykämie ist deutlich geringer als etwa bei den Sulfonylharnstoffen und Repaglinide, die unabhängig vom Blutzucker die Insulinfreisetzung steigern.

Zudem hat Nateglinide unter allen verfügbaren Insulinsekret-

agoga den schnellsten Wirkeintritt – schneller sogar als Repaglinide, wie eine Untersuchung an gesunden Probanden ergab (Kalbag et al., 2001). Dafür hält die Wirkung aber nur kurz an, so lange der Blutzucker hoch ist – ein Plus in Sachen Hypoglykämie-Prävention. Dabei muss man auch bedenken, dass beide Glinide zwar insulinsekretogen wirken, sich aber schon chemisch deutlich voneinander unterscheiden. Während Repaglinide noch recht eng mit den Sulfonylharnstoffen verwandt ist, handelt es sich beim Nateglinide um ein Derivat des D-Phenylalanins. Man weiss, dass bei Typ-2-Diabetikern die Insulinsekretion auf einen Aminosäurereiz im Gegensatz zu einem Glukosereiz intakt ist.

Die Erfahrung lehrt, dass es bei vielen Typ-2-Diabetikern nicht gelingt, das HbA<sub>1c</sub> mit einer Monotherapie unter die Zielmarke von 7% zu drücken. Als idealer Kombinationspartner für Nateglinide hat sich Metformin erwiesen – während Nateglinide die Spikes

## Sinnvoll kombinieren

Zugegeben – zugelassen ist Nateglinide zur Zeit nur für die Monotherapie und die Kombination mit Metformin, sicher aufgrund des komplementären Wirkmechanismus ein besonders guter Partner. Spekulationen sind aber erlaubt, und so dachte Prof. John Buse, Chapel Hill, am ADA-Kongress laut über andere mögliche Kombinationen nach.

Für Typ-2-Diabetiker böten sich zum Beispiel die Glitazone in Kombination an: Nateglinide würde dann die Sekretion von Insulin passend zur Mahlzeit stimulieren und das Glitazon die peripheren Zielgewebe für das Hormon empfänglich machen.

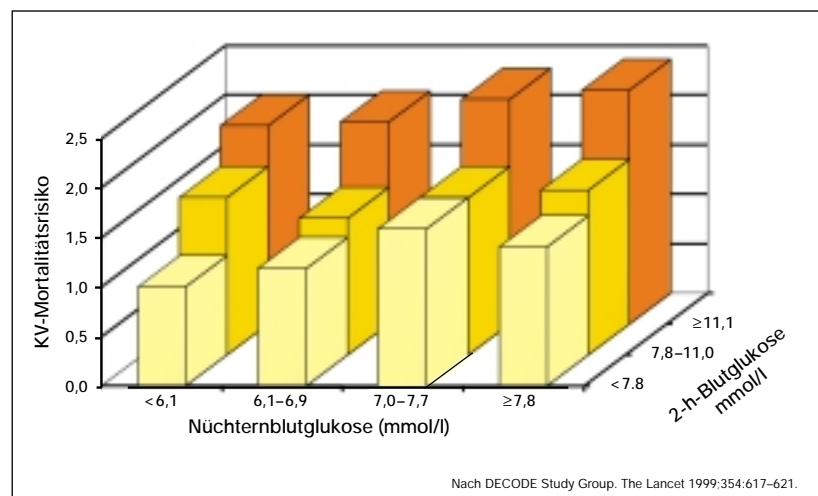
Keinen Sinn macht es dagegen, zum Nateglinide noch einen Sulfonylharnstoff zu geben – das hiesse ja, zwei insulinsekretogene Prinzipien kombinieren. Zum einen ist es fraglich, ob die Kombination überhaupt mehr Insulin aus dem Pankreas herauslocken könnte, zum anderen würde dann vermutlich das Hypoglykämie-Risiko steigen.

unterdrückt, die nach dem Essen auftreten, bremst Metformin die hepatische Glukoneogenese und sorgt so dafür, dass der Nüchternblutzucker sinkt.

Das belegt unter anderem eine plazebokontrollierte Studie, in der dreimal 120 mg Nateglinide und dreimal 500 mg Metformin pro Tag mit der Kombination beider Wirkstoffe verglichen wurde (Horton et al., 2000). Behandelt wurden rund 300 Patienten über 24 Wochen. Die Kombibehandlung war den Einzelsubstanzen in jedem Punkt überlegen: Sie brachte eine respektable HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 1,5% und verminderte Nüchtern- wie postprandialen Glukosespiegel um jeweils 2,5 mmol/l.

Kreislauf-Komplikation erleidet, mit dem Zwei-Stunden-Wert im Glukosetoleranztest linear an, und zwar auch dann, wenn der Nüchternzucker vollkommen normal ist. Bedenkt man, dass heutzutage die meisten Typ-2-Diabetiker an kardiovaskulären Zwischenfällen sterben, wird klar, dass die alleinige Nüchternzucker-Messung zur Risikobewertung nicht ausreicht.

Man hofft nun, die Glukosetoleranz und -sensitivität wieder aufbauen zu können, indem man die frühe Insulinantwort wiederherstellt. Tatsächlich ergab ein Vergleich von Nateglinide mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid, dass das Glinid mit seiner raschen Wirkung auf die Insulinsekretion die Glukosetoleranz deutlich stärker verbessert.



2-h-Blutglukosewerte sind ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität.

## Typ-2-Diabetes

### Frühe Insulinantwort bleibt aus

Lange Zeit galt es als ausgemacht, dass das verminderte Ansprechen der Zielorgane auf Insulin das zentrale Kennzeichen des Typ-2-Diabetes ist, während die Hormonsekretion nicht oder erst spät erlahmt. Ein Irrglaube, wie man heute weiss. Rechnet man die Verlaufsdaten aus der UKPDS-Studie zurück, so dürften die meisten Patienten schon zehn bis zwölf Jahre vor der Diagnose beginnen, Betazellfunktion zu verlieren. Schon in frühen Stadien reagiert das Pankreas auf einen Glukosereiz nicht mehr mit adäquater Insulinsekretion, ganz besonders bei Diabetikern mit starkem Übergewicht.

Ein solcher Patient befindet sich fast rund um die Uhr im postprandialen oder postresorptiven Zustand, erläuterte **Professor Dr. Stephen Kahn**, University of Washington. Die Blutzuckerspitzen nach dem Essen sind nicht nur höher, son-

dern halten auch länger an als bei Stoffwechselgesunden. Wegen der unzureichenden Insulinausschüttung geht der Glukosespiegel zwischen den Mahlzeiten nicht mehr auf Nüchternwerte zurück. Dass auch die hepatische Glukoneogenese nicht wie beim Gesunden durch einen Rückkopplungsmechanismus gedrosselt wird, verstärkt die Hyperglykämie zusätzlich.

Im Hinblick auf das Risikoprofil des Patienten machen sich die postprandialen Spikes mindestens ebenso bemerkbar wie der erhöhte Nüchternzucker, ergänzte **Professor Dr. David E. Kelley**, University of Pittsburgh. Das gilt vor allem für das kardiovaskuläre Risiko, das nur mässig mit dem Nüchternzucker korreliert.

Dagegen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Diabetiker in absehbarer Zeit eine Herz-

## Diabetes-Management

### Strategisches Denken ist gefragt

Auch für Typ-2-Diabetiker wird heute eine Selbstkontrolle des Blutzuckers empfohlen, selbst wenn sie noch kein Insulin spritzen. Recht so, meint Professor Dr. John Buse, Chapel Hill. Denn die regelmässigen Messungen motivieren den Patienten und geben ihm die Möglichkeit, seine Krankheit aktiv zu managen.

Wichtig: Statt jeden Morgen den Nüchternzucker zu messen, sollte der Diabetiker lieber drei- bis viermal pro Woche ein Tagesprofil erstellen, in das auch die Werte ein bis zwei Stunden nach dem Essen und der Spiegel beim Zu-Bett-Gehen einfließen. Das gibt einen sehr viel besseren Anhalt über die Qualität der Stoffwechseleinstellung, als wenn man sich darauf beschränkt, regelmässig das HbA<sub>1c</sub> zu bestimmen.

Prof. Buse weicht in dem, was er seinen Patienten als Zielvorgaben für die einzelnen Messwerte sagt, etwas von den Angaben der Fachgesellschaften ab – aus Praktikabilitätsgründen und um dem Patienten nicht durch weite Spielräume das Gefühl zu geben, dass er die Kontrolle nicht so ernst zu nehmen braucht. Und das sind die Zielwerte für den Typ-2-Diabetiker:

- Nüchternzucker von 5 bis 7 mmol/l
- postprandiale Glukose unter 8 mmol/l
- Zuckerspiegel zur Schlafenszeit über 5,5 mmol/l