

Moderne Diabetestherapie

# Mehr Schwung für die Insulinsekretion

**SAN ANTONIO** – Die rasche Insulinfreisetzung unmittelbar nach einer Mahlzeit respektive nach der Glukosebelastung ist zwingend notwendig, um eine normale Homöostase aufrecht zu erhalten. Während die gesunde Bauchspeicheldrüse quasi einen Insulin-Bolus ausschüttet, ist dieser Vorgang bei Typ-2-Diabetikern

defekt, so dass sich eine Hyperglykämie ausbilden kann. Medikamenten wie Nateglinide mit der Fähigkeit, die akute, frühe Phase der Insulinsekretion wiederherzustellen, kommt folglich besondere Bedeutung zu, hiess es am 60. Jahrestreffen der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA).

**Professor emeritus Dr. Gerold M. Grodsky**, San Francisco, beschrieb die zweiphasige Insulinsekretion: Die erste Phase mit einem Peak wenige Minuten nach dem Glukosestimulus und eine zweite Phase mit langanhaltender Insulinsekretion für zwei bis drei Stunden. Einer aktuellen Hypothese gemäss entstammt das unmittelbar auf einen Glukosereiz hin freigesetzte Insulin (erste Phase) einem nahe der Plasmamembran der pankreatischen Betazelle angelegten „Granula-Depot“. Das später freigesetzte Insulin der zweiten Phase besteht aus ca. 50% neu synthetisiertem Insulin. Wenn auch der aktuelle Mechanismus, der die

laut Prof. Grodsky, vor allem deshalb in klinischer Hinsicht nützlich, weil sie bereits frühzeitig über die nachlassende endokrine Pankreasfunktion Auskunft gibt.

## Frühe Insulinsekretion bestimmt das Gleichgewicht

Heute weiss man, dass die frühe Insulinsekretion ein kritischer Faktor der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase ist. Wie **Dr. Richard E. Pratley**, Phoenix, ausführte, haben nahezu alle Typ-2-Diabetiker manifeste Defekte der akuten Insulinfreisetzung.

und dem Ausmass der frühen Insulinfreisetzung. Individuen mit hohem Nüchternblutzucker zeigen so gut wie keine akute Insulinantwort mehr.

Der Übergang von normaler zu beeinträchtigter Glukosetoleranz war in einer von Dr. Pratley zitierten Studie mit Pima-Indianern mit einer Reduktion der frühen Insulinsekretion um 27% assoziiert, die Progression vom Zustand der gestörten Glukosetoleranz zum Diabetes mit einem weiteren Rückgang um 51%. Gleichzeitig verringerte sich die Insulinaktivität um 14%.

Sowohl die Insulinresistenz als auch ein Defekt der Phase-1-Insulinsekretion gelten also heute als frühe Zeichen einer pathologischen Entwicklung, und – das macht die Sache problematisch – beide können bei Personen mit (noch) normaler Glukosetoleranz vorliegen.

## Neue Therapieoption: Stimulation der akuten Insulinsekretion

Die pharmakotherapeutische Verbesserung der defizitären Insulin-Frühantwort stellt eine neue interessante Option für die Kontrolle der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetikern dar.

Dass eine medikamentöse Stimulation der frühen Insulinsekretion möglich ist, zeigte **Professor Dr. Steven E. Kahn**, Seattle, anhand einer kontrollierten randomisierten Vergleichsstudie mit 21 Diabetikern, die bis dahin nicht medikamentös

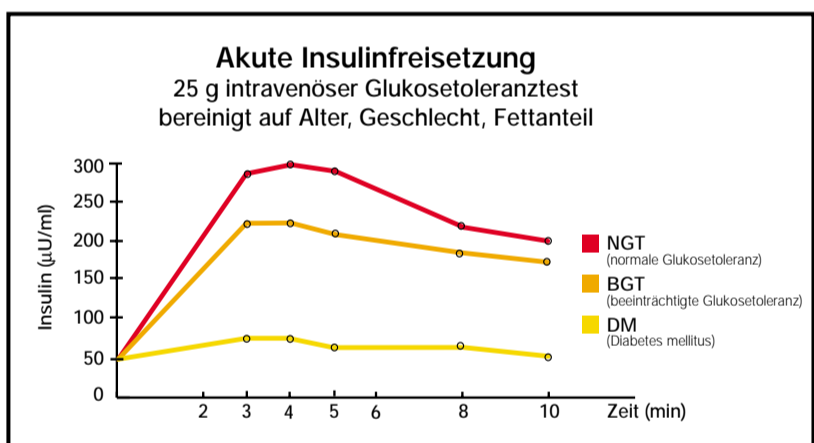
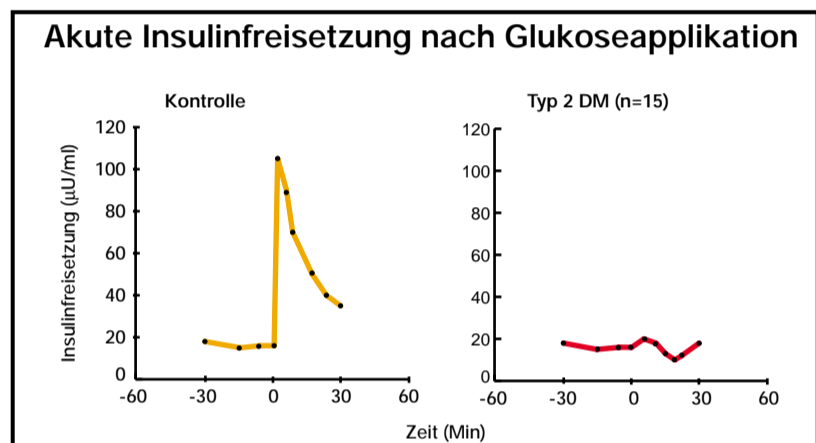
### Zur physiologischen Funktion der frühen, akuten Insulinsekretion

- o Suppression der Glukoseproduktion der Leber
  - Suppression der Glukoneogenese
  - Suppression der Glykogenolyse
- o Begrenzung des postprandialen Glukoseanstiegs
- o Limitierung der späten Hyperinsulinämie

behandelt worden waren. Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 ist eine akute Insulinantwort gewöhnlich nicht mehr dokumentierbar. In besagter Studie änderte sich daran nichts, und die späte Antwort auf den Glukosereiz fiel schwach aus. Unter Glibenclamid (10 mg) zeigte sich die späte Insulinsekretion noch nach fünf Stunden stimuliert. Die frühe Sekretion trat mit Verzögerung nach 60 bis 120 Minu-

ten in. Das Insulinotropikum Nateglinide (120 mg) hingegen verbesserte innerhalb der ersten 60 Minuten signifikant die akute Insulinsekretion; und die Rückkehr zu normalen Insulinspiegeln geschah rascher und kontinuierlich (im normalen Zeitrahmen). Die tiefsten Glukosekonzentrationen (Wellental) waren in diesem Versuch 230 Minuten nach Nateglinide, 275 Minuten nach Glibenclamid und 285 Minuten nach Placebo messbar.

Wie **Professor Dr. Steven M. Haffner**, San Antonio, ergänzte, ist die Insulinresistenz bereits bei Nicht-Diabetikern mit positiver Familienanamnese sowie bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz nachweisbar. Beides sind Prädiktoren eines späteren Typ-2-Diabetes. Des weiteren imponieren schon Prädiabetiker mit einem Anstieg der Triglyzerid- und einer Senkung der HDL-Spiegel im Plasma.



frühe Sekretion triggert, noch nicht vollständig verstanden wird, geht man davon aus, dass orale Antidiabetika wie Nateglinide primär auf die erste Phase der Insulinantwort wirken.

Die Bestimmung der ersten Phase der Insulinsekretion ist,

Aus Studien mit Risikopopulationen ist bekannt, dass eine reduzierte frühe Insulinfreisetzung einen Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus darstellt. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des Blutzuckers

ten ein. Das Insulinotropikum Nateglinide (120 mg) hingegen verbesserte innerhalb der ersten 60 Minuten signifikant die akute Insulinsekretion; und die Rückkehr zu normalen Insulinspiegeln geschah rascher und kontinuierlich (im normalen Zeitrahmen). Die tiefsten Glukosekonzentrationen (Wellental) waren in diesem Versuch 230 Minuten nach Nateglinide, 275 Minuten nach Glibenclamid und 285 Minuten nach Placebo messbar.

Wie Dr. Kahn betonte, weisen Diabetesgefährdete Einschränkungen der Insulinsensitivität sowie, Jahre bevor ein Diabetes manifest und diagnostiziert wird, Defekte der Betazellfunktion auf. Beide Schadprozesse sollten im Rahmen der Pharma-

therapie Berücksichtigung finden. Die Stimulation beziehungsweise Wiederherstellung der frühen Insulinsekretion ist, wie der Referent bestätigte, mit einer Verbesserung der Glukosetoleranz assoziiert. Generell scheint eine reduzierte Insulinsekretion die Konversion zur manifesten Zuckerkrankheit einzuläuten. Die davon Betroffenen haben ein vierfach erhöhtes Diabetesrisiko.

Das diabetische Syndrom hat demnach multiple Facetten, die sich viele Jahre vor der eigentlichen Erkrankung etablieren. Ein möglicher Messparameter könnte das Proinsulin sein, das, laut Prof. Haffner, bei vielen Personen mit eingeschränkter Glukosetoleranz erhöht ist, und im weiteren Prozess stetig ansteigt.

## Im Fokus: Nateglinide (Starlix®)

Nateglinide unterscheidet sich als Derivat der Aminosäure Phenylalanin chemisch und pharmakologisch von allen anderen bisher verfügbaren oralen Antidiabetika. Sein besonderer Vorteil liegt im raschen Wirkungsbeginn und in der relativ kurzen Stimulation der Betazelle. Therapeutisches Ziel ist die Verbesserung beziehungsweise Wiederherstellung der frühen Insulinsekretion nach der Glukoseaufnahme. Der Verlust der ersten Phase der Insulinfreisetzung gilt nach

moderner Auffassung als fundamentaler Defekt beim Typ-2-Diabetes, auf den unkontrollierte Blutzuckerspiegel folgen.

In den bisherigen klinischen Prüfungen hat sich Nateglinide als zuverlässig wirksam und sehr gut verträglich erwiesen. Ebenfalls günstig ist die nur geringe Hypoglykämieinzidenz. Nateglinide ist in den USA zur Zulassung eingereicht. Die Zulassung in der Schweiz wird für Herbst 2000 erwartet.

## Blutzuckerbestimmung

### Postprandialwert identifiziert Risikopatienten

**SAN ANTONIO** – Zur Beurteilung der Progression der Stoffwechselverschlechterung eignet sich die postprandiale Blutzuckerbestimmung zwei Stunden nach der Nahrungsaufnahme offenbar besser als der Nüchternblutzucker, der langfristig weniger rasch ansteigt.

Die Experten empfehlen folglich den Nüchternwert zum Screening auf Diabetes und den postprandialen Wert zur Risiko- und Verlaufsbeurteilung. Der Nüchternwert wurde seinerzeit als

Parameter gewählt, weil er mit der Retinopathie-Entwicklung korreliert (kritischer Grenzwert: > 126 mg/dl (> 7 mmol/l)).

**Professor Dr. Jaakko Tuomi**, Helsinki, unterstrich die Erkenntnis aus der DECODE\*-Studie (1999), dass Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko infolge von Hyperglykämie mit Hilfe des Nüchternblutzuckers nicht zuverlässig identifiziert werden können. Ein auffälliger Postprandialwert hingegen sei der sehr viel bessere Prädiktor, vor allem auch in Assoziation

mit dem kardiovaskulären Risiko. Nach Angaben des Referenten sind Störungen des postprandialen Status in die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankheiten involviert. Und wahrscheinlich ist es möglich, durch Prävention der Glukospitzen nach dem Essen das kardiovaskuläre Risiko zu verringern. Ein Faktor ist dabei die reduzierte Glukosetoxizität.

\*DECODE = Diabetes Epidemiology; Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe 1999; n = 22 476.