

Enge Assoziation mit Diabetesprogression und kardiovaskulärem Risiko

Runter mit dem postprandialen Blutzucker!

GLASGOW – Der Typ-2-Diabetes beginnt postprandial. Schon früh im Krankheitsverlauf – oft bereits vor der Diagnose – fällt die wichtige frühe Phase der Insulinfreisetzung nach einer Mahlzeit weg. Die Folge sind postprandiale Blutzuckeranstiege, die nicht nur die Progredienz der Diabeteserkrankung begünstigen, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen hoch treiben.

Schon bei der Diagnose eines Typ-2-Diabetes ist die Funktion der pankreatischen Betazellen oft eingeschränkt. Mit der Progression der Erkrankung nimmt auch die Sekretionsstörung zu, wie **Professor Dr. Ele Ferrannini**, Medizinische Universität Pisa, bei einem Satellitensymposium der Firma Novartis während des 37. Jahreskongresses der *European Association for the Study of Diabetes EASD* in Glasgow erläuterte. Postprandiale Glukosespitzen können über einen Circulus vitiosus zur weiteren Verschlechterung der Betazellfunktion beitragen, hat der

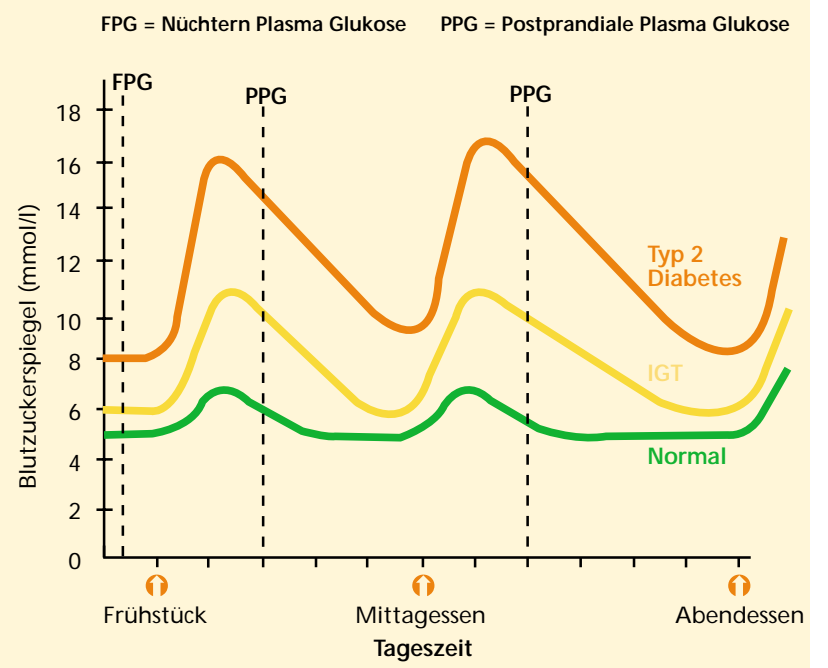
italienische Wissenschaftler in eigenen Untersuchungen festgestellt. Denn bereits eine 30minütige milde Hyperglykämie – etwa nach einer Mahlzeit – führt über „glukose-toxische“ Effekte auf die Betazelle zu einer weiteren Suppression der ersten Phase der Insulinsekretion, dies verschlimmert die Hyperglykämie, was wiederum die Progression der Stoffwechselstörung weiter vorantreibt. Einen positiven Aspekt enthüllten seine Untersuchungen jedoch auch: Die Betazelle wird durch die Blutzuckerentgleisungen nicht dauerhaft geschädigt, sondern nur „betäubt“, so

Prof. Ferrannini: „Bei guter Blutzuckerkontrolle ist diese Störung reversibel!“

Ein weiterer Punkt, warum es wichtig ist, die postprandialen Werte niedrig zu halten: Es gibt eine enge Verbindung zwischen erhöhten Werten zwei Stunden nach einer Glukosebelastung und dem Mortalitätsrisiko. Diese Korrelation, ist sehr viel ausgeprägter als mit dem Nüchternblutzucker, wie die Metaanalyse von 13 europäischen prospektiven Studien* ergeben hat. Ein enger Zusammenhang besteht vor allem mit der Rate an kardiovaskulären Ereignissen.

Alle diese Befunde, so Prof. Ferrannini, sind Hinweise darauf, dass eine antidiabetische Therapie, mit der es gelingt, die postprandialen Blutzuckerspitzen effektiv zu kontrollieren, auch dazu beitragen könnte, die Progression der Diabeteserkrankung zu stoppen und zudem das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, an denen immer noch fast 70 % der Typ-2-Diabetiker sterben, zu senken.

Blutzuckerschwankungen bei Typ 2 Diabetes, gestörter Glukosetoleranz (IGT) und bei normaler Glukosetoleranz



Schon lange vor der Diagnose eines Typ 2 Diabetes beginnt die Betazellfunktion nachzulassen, zeigen Daten der UKPD-Studie

* DECODE = Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria Study in Europe

Die grosse NAVIGATOR-Studie beginnt

GLASGOW – Lässt sich mit Nateglinide die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verhindern? Reduziert das neue orale Antidiabetikum sogar das kardiovaskuläre Risiko, weil es ganz gezielt die mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziierten Blutzuckerspitzen vermindert?



Prof. Dr. Ed Horton

Diese Fragen soll die NAVIGATOR*-Studie beantworten, deren Design jetzt beim EASD-Kongress erstmals in Europa vorgestellt worden ist. Es ist die bisher grösste Diabetes-Präventionsstudie, wie Professor Dr. Ed Horton vom Joslin Diabetes Center der Harvard University erläuterte.

Die Teilnehmer kommen aus 30 Ländern. In der vierarmigen Untersuchung wird neben Nateglinide noch der Angiotensin-II-Antagonist Valsartan mit den gleichen Endpunkten – Diabetesprävention und Senkung des kardiovaskulären Risikos – getestet.

Basis der Studie sind Beobachtungen nach denen nicht das Ausmass der Insulinresistenz entscheidet, ob jemand Diabetes bekommt oder nicht. Eine zunehmende Störung der Insulinsekretion – vor allem in der frühen akuten Phase nach einer Glukosebelastung – ist nach diesen Daten der Defekt, der die Progredienz der Stoffwechselstörung voran treibt. Genau dieser Defekt lässt sich jedoch durch Nateglinide beheben, wie Prof. Horton betonte. Die Grundlage für den gleichzeitigen Test von Valsartan lieferte unter anderem die HOPE-Studie. Sie hatte überraschend ergeben, dass der ACE-Hemmer Ramipril nicht nur das kardiovaskuläre Risiko, sondern auch die Diabetesinzidenz drastisch vermindert. NAVIGATOR soll nun zeigen, ob sich mit einem Sartan, dass die Angiotensin-II-Wirkungen am Rezeptor hemmt, ähnliche Resultate erzielen lassen.

7500 Teilnehmer sind für Navigator geplant. Ein Drittel der Patienten haben bereits bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen, zwei Drittel haben zumindest einen kardiovaskulären Risikofaktor. Einschlusskriterium ist zudem eine Glukosetoleranzstörung, definiert als ein Blutzuckerwert zwischen 7,8 und 11,1 mmol/l zwei Stunden nach einer Belastung mit 75 Gramm Glukose. Jeweils 1875 Patienten der vierarmigen Untersuchung erhalten entweder nur Nateglinide, nur Valsartan, beide Wirkstoffe oder Plazebo. Wie die verschiedenen Strategien die Diabetesinzidenz beeinflussen, wird nach drei Jahren ausgewertet werden, der Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nach sechs Jahren. NAVIGATOR startet im November 2001.

* Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research

Nateglinide und Metformin

Als Duo besonders effektiv

GLASGOW – Ziel der Behandlung beim Typ 2 Diabetes sollte es sein, die physiologischen Verhältnisse so gut wie möglich wieder herzustellen. Die fehlende frühe Insulinantwort lässt sich mit Nateglinide ersetzen. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien sind häufig Kombinationen verschiedener Antidiabetika notwendig. Nateglinide und Metformin sind dann ein sich ideal ergänzendes Duo.

„Es gibt keinen Grenzwert nach unten, unser Ziel muss die Normoglykämie sein!“, betonte Dr. Lawrence Phillips, Emory University School of Medicine, Atlanta, beim 7. Jahreskongress der *European Association for the Study of Diabetes* in Glasgow. Um eine nahe-normoglykämische Stoffwechseleinstellung zu erreichen, führe kein Weg an einer Mahlzeiten-adaptierten Therapie vorbei, so der US-Diabetologe. Nur wenn es gelinge die postprandialen Glukosespitzen zu verhindern und auch den – oft jedoch erst später im Krankheitsverlauf ebenfalls erhöhten – Nüchternblutzucker zu senken, lasse sich auch effektiv der Entstehung von diabetischen Komplikationen vorbeugen.

Sind zunächst nur die postprandialen Glukosespiegel erhöht, können diese mit einer Tablette Nateglinide (Starlix®), die jeweils direkt vor einer Hauptmahlzeit eingenommen wird, sehr wirksam gesenkt werden, betonte Dr. Phillips. Denn Nateglinide hat von allen oralen Insulinsekretagoga die schnellste und kürzeste Wirkung auf die Insulinfreisetzung. Der erste Insulin-Peak nach einer Mahlzeit lässt sich daher mit dieser oralen Substanz besonders gut reproduzieren.

Eine weitere Besonderheit des Abkömmlings der Aminosäure D-Phenylalanin: Seine Wirkung ist glukoseabhängig. Bei hohen Blutzuckerspiegeln ist die Stimulation der Insulinsekretion ausgeprägter. Sind die Glukosewerte dagegen niedrig, bleibt auch die blutzuckersenkende Wirkung gering. Dadurch besteht unter Nateglinide nur ein minimales Hypoglykämierisiko, erläuterte Dr. Phillips. Eine leicht erhöhte Rate an Unterzuckerungen war auch die einzige Nebenwirkung die unter dem hervorragend verträglichen Aminosäurederivat in den klinischen Studien häufiger vorkam als unter Plazebo.

In fortgeschrittenen Diabetesstadien müssen in der Regel zusätzlich zu den post- auch die präprandialen

Werte gesenkt werden. Metformin (Glucophage®), das aufgrund seines hepatischen Wirkmechanismus besonders effektiv den Nüchternzucker senkt, ist in solchen Fällen ein idealer Kombinationspartner zum Nateglinide, wie Dr. Phillips sagte.

In einer Studie mit nahezu 400 nicht medikamentös vorbehandelten Typ-2-Diabetikern, deren Ausgangswert bei einem HbA_{1c} von 8,1 bis 8,3 % gelegen hatte, erreichten unter der Kombination von Nateglinide mit Metformin 70 % den zuvor als Behandlungsziel definierten HbA_{1c} unter 7 %. Unter denjenigen Patienten, die jeweils nur eines der beiden Antidiabetika als Monotherapie bekommen hatten, lagen diese Quoten nur zwischen 34 und 41 %. In einer anderen Studie, in der mit Metformin allein nur ungenügend eingestellte Patienten zusätzlich Nateglinide erhalten hatten, liess sich der HbA_{1c} – in Abhängigkeit von der Höhe des Ausgangswertes – sogar um bis zu 1,4 % verbessern.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Novartis Pharma Schweiz AG
Redaktion: Sonja Böhm, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.