

↓
zu Dr. Leber

PRANDIALER INSULINREGULATOR

Nateglinide – neue Therapieoption bei Typ-2-Diabetes

- ▶ Glukoseabhängige Insulinsekretion
- ▶ Diabetes schädigt die Gefäße
- ▶ Hohe klinische Effizienz

ZUM THEMA

Mit Nateglinide (Starlix®) steht seit Mai 2001 ein neues orales Antidiabetikum zur Behandlung des Typ-2-Diabetes zur Verfügung. Es ist der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse und ist in Deutschland zur Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Charakteristisch für die Substanz ist der Quick-on-/Quick-off-Mechanismus, der eine schnelle und bedarfsgerechte Insulinfreisetzung bewirkt.

Kurz vor der Mahlzeit eingenommen, kappt Nateglinide glukoseabhängig die postprandialen Blutzuckerspitzen und senkt damit möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko von Typ-2-Diabetikern erheblich. Denn postprandiale Hyperglykämien sind für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen bei Diabetes verantwortlich. Nateglinide greift in diesen Pathomechanismus ein und stellt in der frühen Phase die physiologische Insulinsekretion nahezu wieder her. In der Kombination mit Metformin wirkt es synergistisch; Nüchternblutzucker, postprandialer Blutzucker und HbA_{1c} werden signifikant gesenkt.

„In der Diabetes-Therapie ist nichts so wichtig, wie die Wiederherstellung der schnellen Dynamik der Insulinsekretion“, so Ele Ferrannini, Pisa/Italien. Bei Nichtdiabetikern sezernieren die Beta-Zellen des Pankreas innerhalb von 1-3 Minuten nach der Nahrungsaufnahme das erste Insulin; toxische Glukosespiegel beim Essen werden verhindert. Diese schnelle Insulinfreisetzung fehlt bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und ist auch im Stadium der gestörten Glukosetoleranz nur schwach ausgeprägt. Die Folge sind pathologische, postprandiale Blutzuckerwerte, die für die hohe kardiovaskuläre Mortalität bei Typ-2-Diabetikern verantwortlich sind (DECODE Study: Lancet 1999, Hoorn Study: Diabetologia 1999, Paris Prospective Study: Diabetes Care 1999).

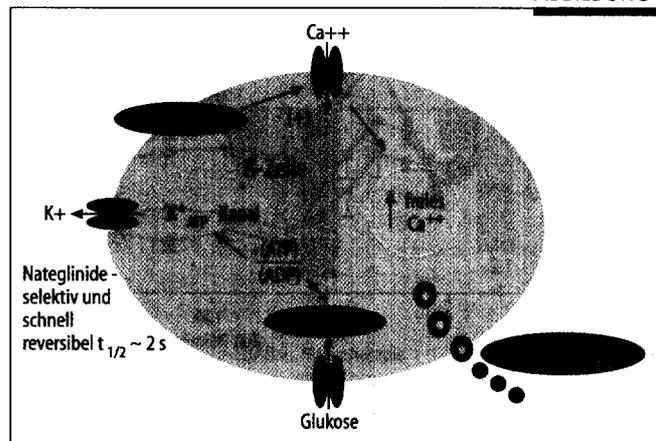
Neben den injizierbaren kurzwirksamen Insulinen kommt die oral zu verabreichende insulinotrope Substanz Nateglinide einer idealen schnellen Insulinbereitstellung sehr nahe, so Ferrannini. Wie Pharmakokinetikstudien zeigen, stimuliert Nateglinide, das seit Mai 2001 in Deutschland zur Verfügung steht, die Insulinfreisetzung nahezu physiologisch

(Weaver: Drug Metab Dispos 2001; 29: 415-21). Es wird unmittelbar vor jeder Hauptmahlzeit eingenommen und senkt innerhalb der entscheidenden ersten postprandialen Phase signifikant den Blutzucker.

Quick-on-/Quick-off-Mechanismus

Das neue orale Antidiabetikum Nateglinide, erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, ist ein Derivat der Aminosäure D-Phenylalanin. Nateglinide induziert eine schnelle Insulinsekretion. Der Mechanismus: Nateglinide schließt selektiv die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Beta-Zellmembran. Dies führt zu einer Depolarisation der Beta-Zellen und einem kurzfristigen Kalziumeinstrom, der die Insulinsekretion erhöht (Abb.1). Der pharmakologische Erhöht zu Sulfonylharnstoffen liegt im sehr viel schnelleren Ablauf dieses Prozesses und in einer anderen Bindungsstelle am Rezeptor. Nateglinide dissoziiert bereits nach etwa zwei Sekunden wieder vom Rezeptor und die Kaliumkanäle der Beta-Zellen sind wieder offen. Dieser Mechanismus ist einem An- und Abschalten („Quick on“ und „Quick

ABBILDUNG 1



▶ Nateglinide reguliert die Insulinfreisetzung aus der Beta-Zelle



Springer

Ma IV
Zs. 380
-42. 71. Teil-
ZB MED