

TYP-2-DIABETES

Therapie mit Glitazonen

Glitazone bessern die Insulinresistenz und somit die diabetische Stoffwechsellaage; darüber hinaus entfalten sie eine ganze Reihe von pleiotropen Effekten.

Der Diabetes mellitus Typ 2 entsteht zumeist im Rahmen des Metabolischen Syndroms und tritt daher gemeinsam mit viszeraler Fettverteilung, Hypertonie sowie Hyper-/Dyslipidämie auf. Diese Akkumulation von Risikofaktoren erklärt die hohe kardiovaskuläre Mortalität. Die Pathogenese des Metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ 2 umfasst als Gemeinsamkeit Störungen des Fettstoffwechsels mit einer Erhöhung zirkulierender freier Fettsäuren sowie einer Änderung der Freisetzung von Adipozytokinen (Adiponectin, TNF- α , IL-6, etc.). Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Insulin-medierten Glukoseaufnahme in der Peripherie im Sinne der Insulinresistenz. Bei entsprechender genetischer Disposition findet sich zusätzlich eine Störung der Insulinsekretion, die letztlich zur Erhöhung des Blutzuckers und somit zum manifesten Diabetes führt.

Therapiekonzept. Die Therapie des Typ-2-Diabetes besteht in erster Linie im Erreichen des Normalgewichts, was zu einer Verminderung der viszeralen Adipositas und somit der zirkulierenden freien Fettsäuren führt. Konsekutiv kommt es zur Reduktion der Insulinresistenz und Entlastung der Betazellen mit einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage. Körperliche Aktivität unterstützt die Gewichtsreduktion und führt zusätzlich zu einer Erhöhung der Glukoseaufnahme im Muskel. Diese unter dem Begriff Lebensstilmaßnahmen subsumierten Interventionen sind zwar sehr wirksam, werden jedoch leider

von den wenigsten Patienten konsequent durchgeführt, sodass sich die Notwendigkeit zur medikamentösen Therapie ergibt.

Metformin, das auf Grund der Ergebnisse der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) als Mittel erster Wahl bei übergewichtigen bzw. adipösen Diabetikern gilt, Resorptionshemmer sowie Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe, Glinide) werden einzeln oder kombiniert im Sinne einer Stufentherapie bis hin zur Insulintherapie eingesetzt. In den letzten Jahren hat sich jedoch das Spektrum der uns zur Verfügung stehenden Medikamente um die Glitazone oder Insulinsensitizer erweitert, die auf Grund ihres pluripotenten Ansatzes in der Pathogenese und vermutlich auch wegen pleiotroper Effekte von großem Interesse sind.

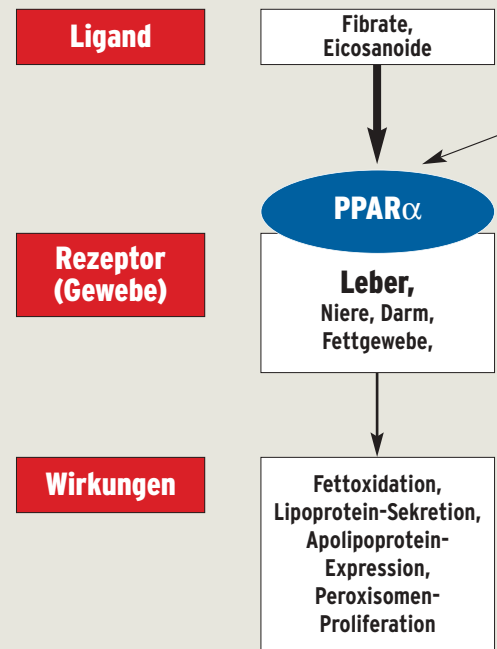
1. Wirkmechanismus

Glitazone (Insulinsensitizer, Thiazolidindione) wirken agonistisch an nukleären Re-



Lebensstilmaßnahmen werden von den wenigsten Patienten konsequent beachtet

Abb. 1: Familie der PPARs („peroxysome und ihre Ligandenspezifität



zeptoren („peroxisome proliferator activated receptor“ – PPAR), welche den Glukose-, Lipid- und Proteinstoffwechsel beeinflussen (Abb. 1).

Die Hauptwirkung erfolgt über den PPAR- γ -Rezeptor, der Adipozytendifferenzierung und Adipogenese steuert und die Adiponectinproduktion reguliert. Die Mobilisierung von Triglyzeriden aus Muskel-, Leber- und Betazelle sowie die Steigerung der Adiponectinproduktion sind nach derzeitigem Wissensstand hauptverantwortlich für die Verbesserung der peripheren und hepatischen Insulinresistenz (Abb. 2). Zusätzlich findet sich eine Erholung der Insulinsekretionskapazität. Rosiglitazon bindet an den PPAR- γ -Rezeptor, Pioglitazon zusätzlich an den PPAR- α -Rezeptor, der auch als Ligand für die Fibrate fungiert.

2. Indikationen

Die Glitazone sind in der Monotherapie bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern dann indiziert, wenn Metformin kontraindiziert ist bzw. nicht vertragen wird.

Derzeit findet der Einsatz hauptsächlich in Kombination mit Metformin sowie mit Sulfonylharnstoffen/Gliniden bei Metforminunverträglichkeit statt. Die Kombination mit Insulin ist in der EU wegen der erhöhten Inzidenz von Ödemen mit der Gefahr der Herzinsuffizienz kontraindiziert. Rosiglitazon wird üblicherweise in der Dosis 1–2 x 4mg, Pioglitazon in der Dosis 1x 30–45mg pro Tag eingesetzt.

proliferator activated receptor“)

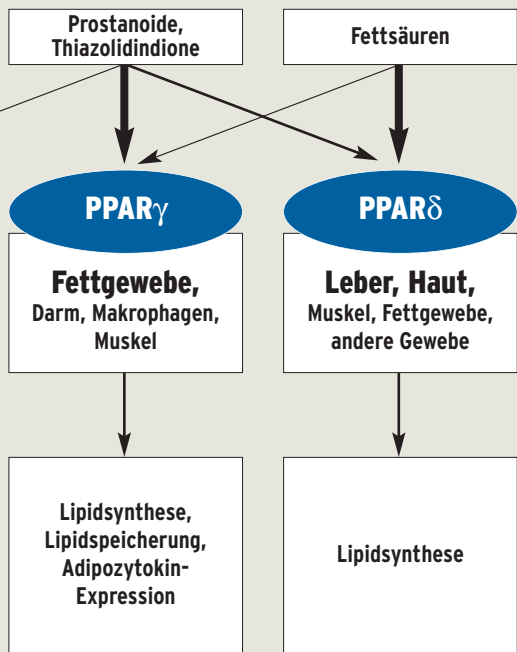
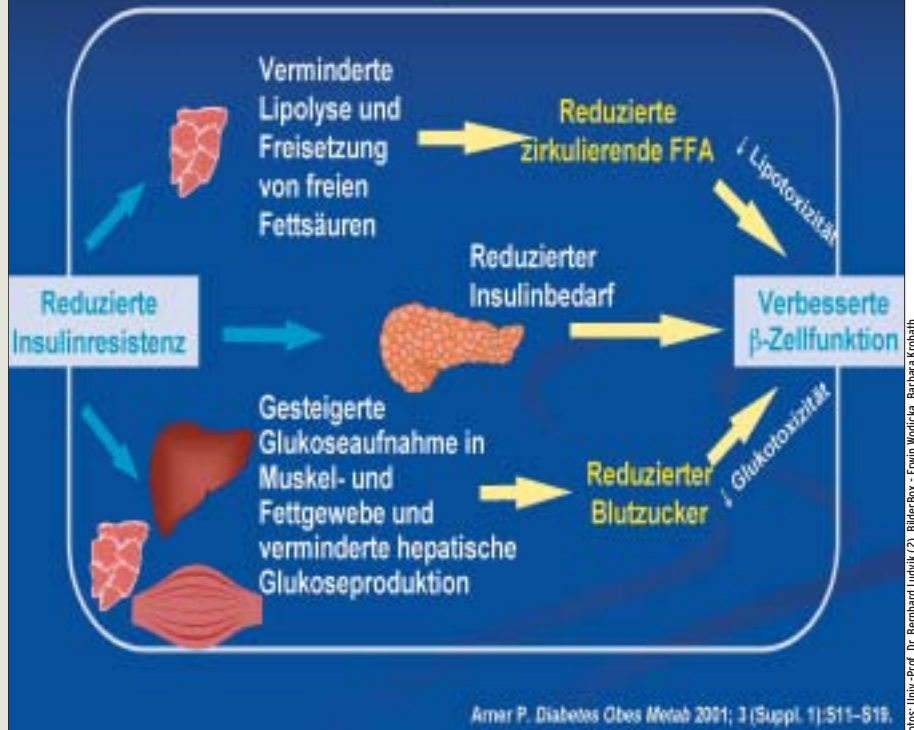


Abb. 2: Wirkmechanismus der Glitazone



3. Kontraindikationen & Nebenwirkungen

Die Kontraindikationen bestehen aus Herzinsuffizienz (NYHA I bis IV), schweren Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft/Stillzeit sowie Überempfindlichkeit gegenüber dem jeweiligen Präparat.

Nebenwirkungen. Zu diesen zählt vor allem die Flüssigkeitsretention, die in Monotherapie bei 6% der Patienten, in Kombination mit Insulin bei 14% auftritt. Sie kann auch zum Teil für die Zunahme des Körpergewichts und einen Abfall des Hämoglobins im Sinne eines Verdünnungseffekts verantwortlich sein. Diese Flüssigkeitsretention führt unter Umständen zu Ödemen und bei Herzinsuffizienz zum Lungenödem. Die Gewichtszunahme lässt sich vor allem als Folge des Wirkmechanismus durch eine Vermehrung des subkutanen Fettgewebes bei gleichzeitiger Abnahme der viszeralen Fettdepots erklären und ist metabolisch unbedenklich. Für die derzeit am Markt befindlichen Glitazone findet sich kein Hinweis für eine relevante Hepatotoxizität.

4. Glykämische Wirksamkeit

Beide Glitazone weisen bezüglich der Senkung des Blutzuckers einen ähnlichen Effekt auf, sodass in der Monotherapie mit einem Abfall des Nüchternblutzuckers um ca. 45mg/dl und des HbA_{1C} um zirka 1% gerechnet werden kann. Die Effekte auf die Stoffwechseleinstellung in der Kombinati-

onstherapie gehen aus Abb. 3 und Tab. 1 (Seite 14) hervor.

Besonders interessant erscheint ein Kombinationspräparat, das Rosiglitazon und Metformin in der Wirkstärke 1mg/500mg bzw. 2mg/500mg enthält. Je nach Ansprechen kann eine maximale Tagesdosis von 8mg Rosiglitazon/2000mg Metformin verabreicht werden, wobei Rosiglitazon langsam aufdosiert wird. Zugelassen wurde vor



„Harte Endpunktdaten werden noch für dieses Jahr erwartet“

Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik

kurzem die Kombination mit der Wirkstärke 2mg/1000mg bzw. 4mg/1000mg, was die Anzahl der einzunehmenden Tabletten reduziert.

5. Zusätzliche (pleiotrope) Effekte

Der zentrale Angriffspunkt an nukleären Rezeptoren bewirkt eine Reihe zusätzlicher Effekte, die eine günstige Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren erwarten lässt. Im Folgenden werden die relevantesten Parameter kurz besprochen.

5.1 Protektive Effekte auf die Insulinsekretion

Der Typ-2-Diabetes ist durch eine progrediente Verminderung der Insulinsekretion und der Betazellmasse gekennzeichnet. Die Verbesserung der Insulinresistenz führt zu einer Reduktion des Sekretionsstress auf die Betazelle und zu einer Ökonomisierung der Sekretion. Das Vorhandensein von PPAR- γ -Rezeptoren in den Betazellen lässt auch eine direkte Wirkung möglich erscheinen. Tatsächlich kommt es unter Glitazontherapie zu einer Erholung der Sekretionskapazität. Dies erklärt auch die Reduktion der Diabetesinzidenz bei Patientinnen mit früherem Gestationsdiabetes, wobei diese Studie allerdings mit dem wegen Lebertoxizität aus dem Handel genommenen Troglitazon durchgeführt wurde. Das Potenzial von Rosiglitazon in der Diabetesprävention bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz wird derzeit in der DREAM („Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone“-) Studie untersucht.

5.2 Diabetische Dyslipidämie

Die diabetische Dyslipidämie manifestiert sich in einer Erhöhung der Plasmatriglyceride, einer Verminderung des HDL-Cholesterins sowie dem gehäuften Auftreten kleiner, dichter LDL-Cholesterinpartikel mit hoher atherogener Potenz. In einer vor kurzem publizierten Metaanalyse verglichen DeFronzo und Mitarbeiter die Wirkung der beiden erhältlichen Glitazone auf die Lipidspiegel. Aufgrund der dualen PPAR-Stimulation (PPAR- α und - γ) senkt Pioglitazon signifikant die Triglyzeridspiegel und ►

hebt das HDL-Cholesterin, das LDL-Cholesterin bleibt unbeeinflusst. Bezüglich der notwendigen Wirkstärke konnte bereits vor längerem gezeigt werden, dass mit einer signifikanten Steigerung des HDL-Cholesterins ab einer Pioglitazonosis von 30mg eine Senkung der Triglyzeride ab 45mg pro Tag (das ist die maximale Tagesdosis) zu rechnen ist. Rosiglitazon erhöht das HDL-Cholesterin und ebenso geringfügig das LDL-Cholesterin, wobei es aber zu einer Verschiebung in Richtung größerer, weniger atherogener LDL-Partikel kommt. Bezüglich der Triglyzeride ist Rosiglitazon neutral.

5.3 Endotheliale Dysfunktion & subklinische Inflammation

Die endotheliale Dysfunktion ist eine frühzeitige Störung der Gefäßfunktion und prädestiniert zur Entwicklung der manifesten Atherosklerose. Die Glitazone weisen sowohl in vitro als auch in vivo günstige Effekte auf Parameter der endothelialen Dysfunktion wie Adhäsionsmoleküle sowie auf die endothelvermittelte Vasodilatation auf. Als Surrogatmarker der subklinischen Inflammation, die nach heutiger Ansicht wesentlich an der Entstehung der Atherosklerose beteiligt ist, finden sich hoch sensitives CRP, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor(TNF)- α . In vitro inhibieren Glitazone die Expression dieser Marker; in einer klinischen Studie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnte Rosiglitazon das CRP signifikant senken. Zusätzlich konnten für Rosiglitazon ein günstiger Effekt auf den Blutdruck und für beide Glitazone eine Verminderung der Mikroalbuminausscheidung gefunden werden.

5.4 Atherosklerose

Die günstige Wirkung der Glitazone auf Risikofaktoren für die Atherosklerose, welche z.T. unabhängig vom antihyperglykämischen Effekt eintritt, sollte letztlich zu einer Verminderung der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bzw. der Mortalität führen. Die Ergebnisse von Studien mit harten Endpunkten sind noch nicht verfügbar, werden aber in Kürze erwartet.

Von besonderem Interesse sind die Daten der vorzeitig abgebrochenen PROactive („PROspective Actors Clinical Trial In macro-Vascular Events“)-Studie, welche die Effekte von Pioglitazon auf makrovaskuläre Endpunkte untersuchte. Bis zur Publikation der Ergebnisse müssen wir uns jedoch auf

Tab. 1: Effekt der Kombinationstherapie mit Glitazonen auf die Stoffwechseleinstellung

Kombinationstherapie	Verbesserung des HbA _{1c} (%)
Rosiglitazon + Metformin	1,5
Pioglitazon + Metformin	0,8
Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff	1,2
Pioglitazon + Sulfonylharnstoff	1,3

Hannele Yki-Järvinen, *Bio Science Reports* 2000, *NEJM* 2004

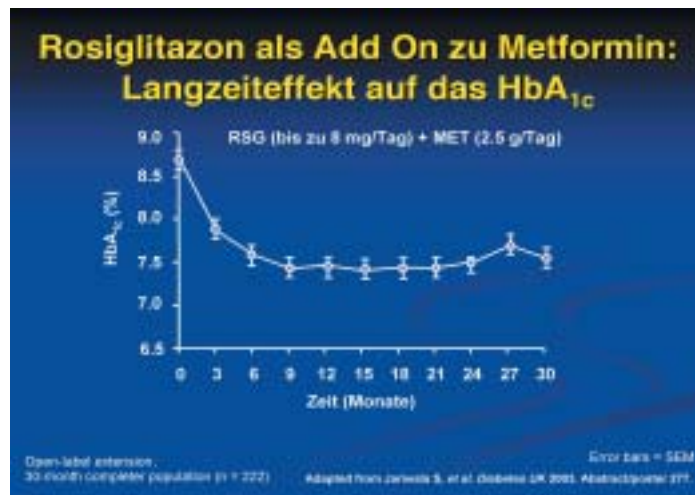
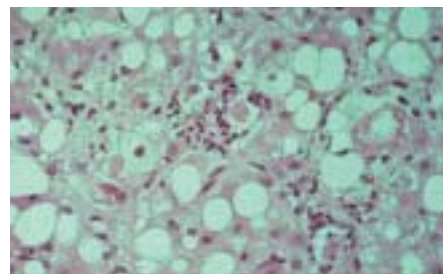


Abb. 3: Effektivität der Kombination von Rosiglitazon und Metformin auf die Stoffwechseleinstellung

den Effekt der Glitazone auf Surrogatparameter der Atherosklerose beschränken. Beide Glitazone führten zu einer Verminderung der Progression bzw. Abnahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis (IMT), die einen guten klinischen Atherosklerosemarker darstellt. Zusätzlich finden sich für beide Substanzen Daten, welche die Verminderung der Restenoseraten bei Diabetikern nach koronarer Stentimplantation belegen.

5.5 Andere Effekte

Die Fettleber und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) werden heute zu Manifestationen des Metabolischen Syndroms gezählt, wobei die NASH eine häufige Ursache der Leberzirrhose darstellt. Kürzlich durchgeführte Studien konnten für die Glitazone einen günstigen Effekt auf diese Erkrankung vor allem im Sinne einer Reduktion des Fettgehalts zeigen.



NASH: Bei nichtalkoholischer Steatohepatitis zeigen Glitazone einen günstigen Effekt

Das Polyzystische Ovarsyndrom betrifft 4–10% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter und führt im Kontext mit Insulinresistenz zu Hyperandrogenämie und Anovulation. Glitazone greifen multipel in die Pathogenese ein und können bei einem großen Teil der Patientinnen die Ovulation wiederherstellen.

6. Schlussfolgerungen

Die Glitazone sind eine relativ neue Klasse von Diabetesmedikamenten, die ihre blutzucker-senkende Wirkung durch eine Verminderung der peripheren und hepatischen Insulinresistenz sowie eine Entlastung der Betazellen vermitteln. Es steht somit ein weiteres Antidiabetikum, dessen Wirksamkeit in Hinblick auf die Stoffwechsellage jener etablierter Pharmaka entspricht, als Alternative bzw. Partner für die Kombination zur Verfügung. Wie bei allen neuen Medikamenten ist der Einsatz durch den höheren Preis, mögliche unbekannte Nebenwirkungen und fehlende

Langzeitdaten für harte Endpunkte limitiert. Gewichtszunahme tritt unter Glitazonen nur im Sinne einer Vermehrung des subkutanen, metabolisch relativ inaktiven Fettgewebes auf und ist somit ohne metabolische Relevanz und mittels Lebensstilmodifikation weitgehend zu vermeiden. Das metabolisch aktive, viszerale Fett nimmt unter Glitazonen ab.

Eine Hepatotoxizität besteht bei den auf dem Markt befindlichen Glitazonen nicht, im Gegenteil: Bei Hepatopathien wie NASH zeigen sich günstige Effekte.

Die einzige relevante Nebenwirkung der Glitazone ist die Ödemneigung, die zu geringgradiger Verdünnungsanämie, vor allem aber auch zu Herzinsuffizienz führen kann. Patienten mit bestehender oder möglicher Herzinsuffizienz dürfen daher nicht mit Glitazonen behandelt werden.

Der zentrale Angriffspunkt bewirkt eine günstige Beeinflussung einer Reihe von Stoffwechsellparametern, die eine Verminderung der Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit bedeuten. Harte Endpunktdaten sind heuer zu erwarten. Dann wird eine endgültige Bewertung der Glitazone im Spektrum der oralen Antidiabetika möglich sein. ■

Ao. Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Univ.-Klin. für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien – AKH
E-Mail: bernhard.ludvik@medunivwien.ac.at
Homepage: <http://bernhard-ludvik.at>