

Therapie des Typ-2-Diabetes

Lieber früh kombinieren

BERLIN – Metformin gilt bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern als Therapie der ersten Wahl. Was aber soll man tun, wenn Metformin allein nicht mehr ausreicht? Auf einem Symposium während der 40. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft diskutierten Experten, mit welchem Kombinationspartner den betroffenen Patienten am besten geholfen werden kann.

Ein typischer Fall aus der Praxis: ein 58-jähriger Mann, der bei 1,81 m 95 kg auf die Waage bringt und seit vier Jahren an einem Typ-2-Diabetes leidet. Zusätzlich besteht eine Hypertonie und eine Fettstoffwechselstörung. Zu Behandlungsbeginn und während der ersten Erkrankungsjahre war er mit Metformin relativ gut eingestellt. Eine wesentliche Änderung seines Lebensstils gelang ihm jedoch nicht. Im letzten halben Jahr verschlechterte sich der HbA_{1c}-Wert kontinuierlich und liegt jetzt bei 7,9 %. Was ist hier am besten zu tun?

Die Ziele sind klar, so Professor Dr. Burkhard Göke aus München. Man möchte eine möglichst normale langfristige Diabeseinstellung, die wenig Risiken birgt und einfach anzuwenden ist. Dabei sollte die Therapie pathophysiologisch sinnvoll sein und eine gute langfristige Prognose haben. Vor weiteren medikamentösen Therapiemassnahmen sollte auf die dringend notwendige Änderung des Lebensstils hingewiesen werden, riet Professor Dr. Armin

Heufelder aus München (siehe Kasten oben rechts).

Nicht immer effektiv: Metformin und Sulfonylharnstoffe

Zur Regulierung des Blutzuckers entscheiden sich heute immer noch viele Kollegen bei Patienten, bei denen eine Metformintherapie nicht ausreichend anspricht, für eine Kombination mit Sulfonylharnstoffen. „Diese Therapie ist zwar einfach durchführbar und durch das Angebot von Generika relativ günstig, dem Patienten ist damit aber nicht unbedingt geholfen“, betonte Prof. Heufelder. Bestenfalls erreicht man mit diesem weiteren glukozentrischen Therapieprinzip eine kurz- bis mittelfristige Senkung des HbA_{1c}-Wertes. Durch die unausweichliche Erschöpfung der Betazellen ist ein Nichtansprechen der Therapie nach wenigen Monaten vorprogrammiert, wie eine retrospektive Analyse bei 2200 mit Metformin vorbehandelten Typ-2-Diabetikern gezeigt hat.¹

Schon aus pathophysiologischen Erwägungen macht die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff wenig Sinn, sagte der Diabetologe. Die Insulinresistenz bleibt bei weiterer Erhöhung der Insulinspiegel unverändert bestehen. Durch die vermehrte Ausschüttung von Proinsulin wird die Arterioskleroseentstehung weiter gefördert.

Eine weitere Möglichkeit, den Blutzucker bei Nichtansprechen einer Therapie mit Metformin wieder unter Kontrolle zu bekommen, ist die Kombination mit Insulin. Als Argument für diese Therapie wird häufig angeführt, dass auf Grund des progredienten Verlustes der Betazellfunktion fast alle Typ-2-Diabetiker irgendwann sowieso Insulin brauchen, sagte Dr. Thomas Konrad vom Institut für Stoffwechselforschung in Frankfurt. Zweifelsohne lässt sich durch die Insulingabe auch eine langfristige Verbesserung der Blutzucker- und HbA_{1c}-Spiegel erreichen.

Man muss sich die Frage stellen, ob eine weitere Erhöhung des Insulinspiegels bei Insulinresistenz und metabolischem Syndrom pathophysiologisch angebracht ist, sagte Dr. Konrad. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden², dass unter den Bedingungen einer mit Insulin erreichten Normoglykämie für 12 und 67 Stunden durch die verstärkte

Lipogenese vermehrt Fett in Leber und Muskel gespeichert wird und die Insulinsensitivität weiter abnimmt. Dies dokumentiert, so Dr. Konrad, dass die Insulintherapie beim Typ-2-Diabetiker nicht in der Lage ist, die Insulinresistenz zu durchbrechen.

Metformin + Insulin birgt Komplikationen

Ein positiver Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ist für die Insulin-Metformin-Kombination bisher nicht belegt. Zudem ist die Kombination von Metformin und Insulin keine unkomplizierte Therapieform. Die Gefahr von Hypoglykämien ist deutlich erhöht und eine Blutzuckerselbstkontrolle zwingend erforderlich. Dem Wunsch der Patienten kommt man mit dieser Therapie nicht entgegen, da viele Diabetiker eine orale Therapie bevorzugen und die Insulininjektionen so lang wie möglich hinauszögern wollen.

In einer Studie³ konnte bei 1290 australischen Diabetikern gezeigt werden, dass die Lebensqualität unter der Kombination von oralen

Eine Änderung des Lebensstils ist Typ-2-Diabetiker dringend anzuraten. Dazu gehören

- **körperliches Ausdauertraining** und gezielter Muskelaufbau zum erforderlichen Abbau von Bauchfett.
- **Ernährungsschulungen**, psychologische Unterstützung und Motivationssteigerung sind von Nöten.
- **Intensives Risikomanagement**, das neben einer Blutdrucksenkung und Modulierung des Fettstoffwechsels eine Minderung der Insulinresistenz und Nephroprotektion umfassen und zusätzlich antiaggregatorisch und antiinflammatorisch wirken sollte.

Antidiabetika und Insulin deutlich schlechter ist als unter alleiniger oraler Therapie.

¹ Cook MN, et al.: Glycemic Control Continues to Deteriorate After Sulfonylureas Are Added to Metformin Among Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005; 28:995–1000

² Anderwald C, et al.: Effects of Insulin Treatment in Type 2 Diabetic Patients on Intracellular Lipid Content in Liver and Skeletal Muscle. Diabetes 2002; 51: 3025–3032

³ Davis TME, et al.: Effect of insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes mellitus: The Fremantle Diabetes Study. Diab Res and Clin Pract 2001; 52: 63–71

⁴ Gould E, Proc 84th Annual Meeting of the Endocrine Society 2002, abs. P1–60

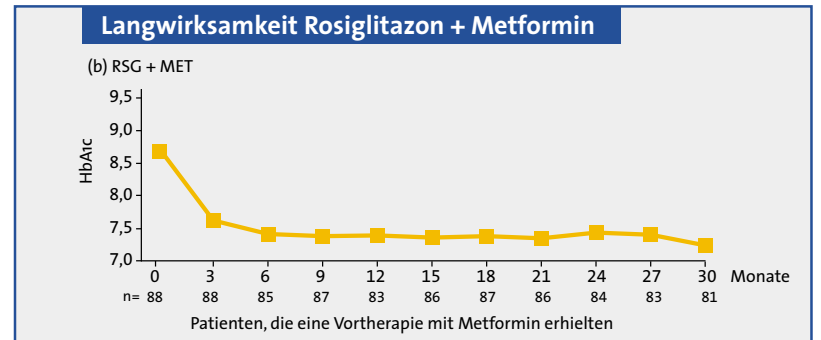


Abbildung 1: Stabile Senkung der HbA_{1c}-Werte unter der Kombinationstherapie Rosiglitazon/Metformin bei mit Metformin vortherapierten Patienten.⁴

Rosiglitazon-Studienergebnisse

In zahlreichen Untersuchungen¹ konnte für Rosiglitazon der positive Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren belegt werden, berichtete Prof. Göke. So konnte innerhalb von 24 Monaten ein deutlicher Anstieg von HDL (um 19 bzw. 32 % bei niedrigen HDL-Ausgangswerten) nachgewiesen werden (siehe Abb. 3). In einer weiteren Untersuchung² wurde gezeigt, dass der diastolische Blutdruck innerhalb von 52 Wochen unter Rosiglitazon um 2,3 mmHg abnahm, während er im gleichen Zeitraum unter Glibenclamid um 0,7 mmHg zunahm. Auch eine signifikante Verminderung der CRP-Spiegel über 26 Wochen ist für Rosiglitazon belegt.

Erste Studien haben bereits darauf hingewiesen, dass sich die Änderungen dieser Parameter positiv auf das Outcome der Patienten auswirken. So wurde bei 45 Typ-2-Diabetikern mit KHK gezeigt, dass sich durch die Gabe von Rosiglitazon die Restenoserate nach Stentversorgung innerhalb von sechs Monaten um 54 % im Vergleich zu Placebo senken liess. Auch konnte unter der Therapie eine Minderung der Intima-Media-Dicke registriert werden.³

Mit Spannung werden jetzt die Ergebnisse der zurzeit laufenden Outcome-Studien mit Rosiglitazon erwartet, die mehr als 25 000 Patienten umfassen. GlaxoSmithKline führt damit das grösste Diabetesoutcome-Studienprogramm in der Geschichte der Diabetologie durch.

¹ Haffner, SM, et al.: Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation 2002; 106: 679 - 684. Cobitz A. DALM 2001; Poster 58, Abstract-Book S. 65. Sidhu JS, et al.: Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 930–934

² Sutton MSJ, et al.: A Comparison of the Effects of Rosiglitazone and Glyburide on Cardiovascular Function and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2002; 25: 2058–2064

³ Choi D, et al.: Preventative Effects of Rosiglitazone on Restenosis After Coronary Stent Implantation in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2654–2660

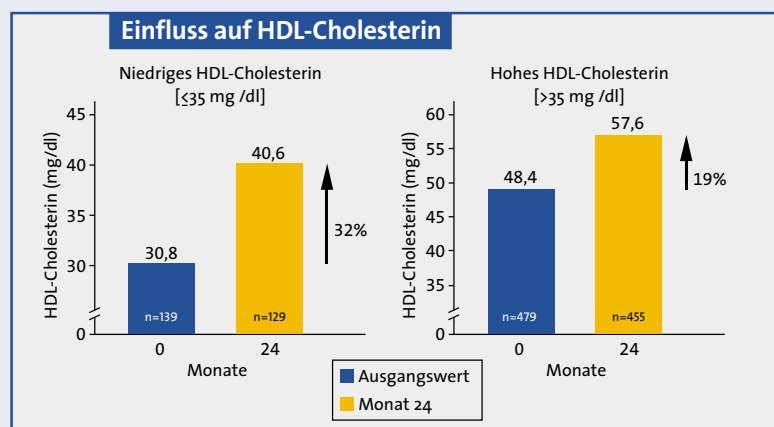


Abbildung 3: Deutlicher Anstieg des HDL unter Rosiglitazontherapie auch bei Patienten mit niedrigen HDL-Ausgangswerten. Modifiziert nach Cobitz A, DALM 2001, Poster 58, Abstract Book, S. 66

Glitazone bei Typ-2-Diabetes

Die Ursache angehen

BERLIN – Die Kombination von Metformin mit Glitazonen ermöglicht nicht nur eine langfristige Kontrolle der Blutzuckerspiegel beim Typ-2-Diabetes, sie ist auch pathophysiologisch sinnvoll, erläuterte Professor Dr. Rüdiger Göke aus Marburg.

Die Wirkmechanismen beider Substanzen ergänzen sich und greifen hinsichtlich des gestörten Glukosestoffwechsels ineinander. Für beide Substanzklassen liegen umfangreiche Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor, was bedeutet, dass die Hypoglykämiegefahr unter dieser Kombination sehr gering ist, sagte Prof. Göke.

In einer Langzeitstudie mit Metformin und Rosiglitazon konnte gezeigt werden, dass bei mit Metformin vorbehandelten Patienten auch nach 30 Monaten noch eine stabile Senkung der HbA_{1c}-Werte aufrechterhalten wird (siehe Abb. 1). In einer Anwendungsbeobachtung erreichten viermal mehr Patienten unter der Metformin-Rosiglitazon-Kombination innerhalb von sechs Monaten einen HbA_{1c}-Wert von <7 % im Vergleich

zu nur 13,5 % in der Ausgangssituation (siehe Abb. 2).

Rosiglitazon und Metformin stehen in der Schweiz neu als fixe Kombination (Avandamet[®]) zur Verfügung, was die Therapie erleichtert (eine Tablette morgens, eine abends) und nachweislich die Patienten-Compliance erhöht.²

Durch die Verminderung der Insulinresistenz greifen die Glitazone sehr effektiv in die komplexen pathophysiologischen Abläufe bei Typ-2-Diabetes und metabolischem Syndrom ein, erklärte der Diabetologe weiter. Die Betazellen werden entlastet, was an einer Senkung des Insulins und Proinsulins erkennbar ist.³

Es kommt aber nicht nur zur Besserung der Blutzuckerspiegel und einer Verminderung der Hyperinsulinämie, auch Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck, endotheliale Dysfunktion, Gerinnungsstörungen, Inflammation und Thrombopathie werden durch Abnahme der Insulinresistenz positiv beeinflusst.⁴

Unabhängig vom Glukosestoffwechsel haben Glitazone darüber hinaus antiarteriosklerotische Eigenwirkungen, wie z.B. Verbesserung der endothelialen Dysfunktion.⁵

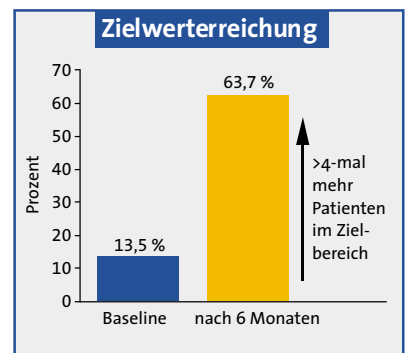


Abbildung 2: Unter der Kombination von Rosiglitazon/Metformin erreichten viermal mehr Patienten innerhalb von sechs Monaten den Zielbereich.¹

¹ Rosak C et al. Rosiglitazone plus metformine is effective and safe in daily practice. Diabetologia 2004;47 (Suppl 1):I–VIII, A357, Poster 995.

² Vanderpoel DR et al. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride in subjects with type 2 diabetes mellitus: a retrospective database analysis. Clin Ther 2004;26:2066–75.

³ Smith SA et al. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6048–53.

⁴ DeFronzo and Ferrannini, et al.: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 14: 173–194.

⁵ Natali A, et al.: Rosiglitazone directly improves endothelial function in type 2 diabetic patients. Diabetes 2002; 51 (Suppl. 2): A142

Gekürzte Fachinformation auf Seite 23

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: GlaxoSmithKline AG
Redaktion: Maria Weiss, Winfried Powollik,
Dr. Christine Mücke
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Lilli Stachniss

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