

Pioglitazon:

Neuer PPARgamma-Agonist zur Behandlung des Typ-2-Diabetikers

SAN ANTONIO - Thiazolidindione (TZD), auch Glitazone genannt, repräsentieren eine neue Klasse von Substanzen, die die Insulinempfindlichkeit steigern. Sie reduzieren beim Typ-2-Diabetiker das erhöhte glykosilierte Hämoglobin

(HbA_{1c}) um im Mittel 1 - 2% und senken signifikant den Nüchternblutzucker. Auch bei Personen mit noch nicht manifestem Diabetes verringern sie die Insulinresistenz, hiess es am 40. Jahrestag der American Diabetes Association.

Jüngster Vertreter ist das Pioglitazon, es hat sich sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, Metformin und Insulin als additiv wirksam erwiesen. Der günstige Effekt der Glitazone kommt durch Bindung an PPARgamma-Rezeptoren zustande, die im menschlichen Körper weit verbreitet sind, besonders jedoch in Adipozyten.

Wie **Professor Dr. Ralph A. DeFronzo**, San Antonio, erklärte, kommt der Effekt von Pioglitazon in Adipozyten durch Veränderung der Expression von Genen zustande, die in den Fettstoffwechsel und den Glukose-transport involviert sind. Sichtbares Ergebnis ist jedoch eine Verbesserung der Glukose-Homöostase.

Prof. DeFronzo sie nannte, „Fett-Topographie“, sowie einer Reduktion der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma. Wichtig zu wissen, dass Pioglitazon vornehmlich an PPARgamma-Rezeptoren in weissen Adipozyten bindet.

Typ-2-Diabetiker weisen ein hohes Mass an Intraabdominal- und Viszeralfett auf, bei vergleichsweise geringerem Anteil an subkutanem Fettgewebe. Das erklärt möglicherweise, warum auch schlanke Menschen Diabetes haben können. Magnetresonanz-Untersuchungen haben nachgewiesen, dass bei schlanken Diabetikern übermässig viel Fettgewebe in den Organen des Abdomens „versteckt“ ist. Pioglitazon bewirkt, laut Prof. DeFronzo, simpel ausgedrückt, eine Ver-

kutanen Fettzellen (Adamo, 1997). Dieses unter der Haut lokalisierte Depot verhält sich dann wie ein „gigantischer Staubsauger“, der Triglyzeride und freie Fettsäuren aus dem Plasma abfängt und daran hindert, sich in Skelettmuskulatur abzulagern.

Das bedeutet: Je dicker ein Diabetiker, umso wahrscheinlicher ist er insulinresistent und umso besser wirkt das Arzneimittel. Die Gewichtszunahme korreliert zudem auch mit dem HbA_{1c} Abfall, ergo ist sie Ausdruck der antidiabetischen Wirkung. Die unter der Glitazon-Therapie auftretende leichte Gewichtszunahme reflektiert eine Zunahme an subkutanen Adipozyten, die dem Arzneistoff wiederum zur Entfaltung seiner Wirkung zur Verfügung stehen. Eine, so Prof. DeFronzo, unglaublich paradoxe Situation.

Keine Gefahr für die Leber durch Pioglitazon

Aufgeschreckt durch die fatalen Fälle von Lebertoxizität unter dem mittlerweile zurückgezogenen Troglitazon betrachten Fachleute auch die neuen „Glitazone“ mit Argusaugen. Was jedoch Pioglitazon und Rosiglitazon betrifft, kann wohl bezüglich einer vermeintlichen Hepatotoxizität Entwarnung gegeben werden. Das jedenfalls zeigen die diversen Studien, die zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden. Übereinstimmend zeigten sich beispielsweise unter Pioglitazon Laborwertveränderungen wie unter Plazebo. Insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf Ver-

änderungen von Leberfunktionstests.

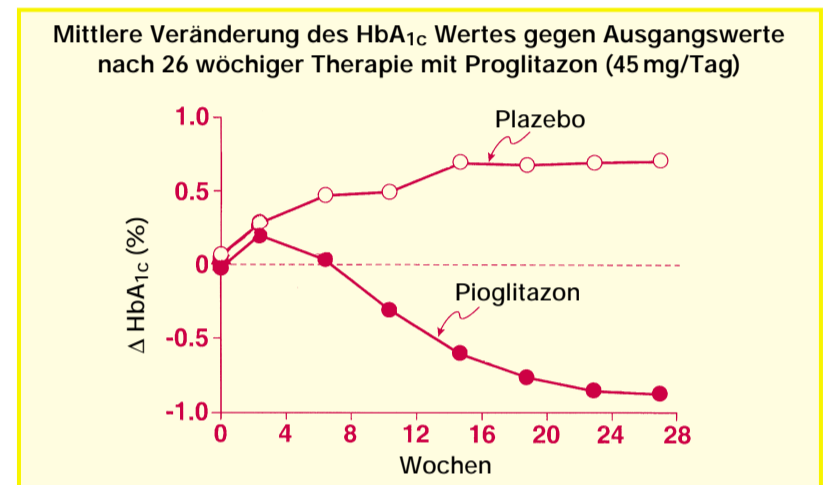
Wie **Professor Dr. Keith G. Tolman**, Salt Lake City, berichtete, kam es bei mehr als drei Millionen Verordnungen von Pioglitazon respektive Rosiglitazon bisher lediglich zu zwei Fällen unter Rosiglitazon von akutem Leberversagen. Anders als die beiden neuen Glitazone weist Troglitazon einen Alpha-Tocopherol-Rest in der Seitenkette des Moleküls auf. Diese Besonderheit könnte die Ursache spezifischer chemischer Intermediär-Vorgänge sein, die sich als spezifisch toxisch für die Leber erweisen.

Der Indikator einer Leberkrankheit, eine dreifache erhöhte

Rückschlüsse auf die Funktion der Betazelle zulässt. Es zeigt sich in den entsprechenden Messungen, dass Personen mit hohem Diabetes-Risiko eine reduzierte Betazell-Funktion aufweisen, lange bevor sie eine Hyperglykämie präsentieren.

Ebenfalls zu einem frühen Zeitpunkt ist die oszillatorische Funktion der Betazelle auf Glukose-Reiz (Infusion) bei Risiko-Individuen gestört, bei manifestem Diabetes dann stark verzögert.

Bei Personen mit beeinträchtigter Glukosetoleranz ist bereits die proteolytische Konversion von Proinsulin zu Insulin verringert, so dass die Betazelle mehr Proinsulin freisetzt, relativ zu Insulin.



Nach einer 26 wöchigen Pioglitazon-Behandlung versus Plazebo war das HbA_{1c} um bis zu 1,4% gesunken.

Alanin-Amino-Transferase (ALT), belief sich in den Studien mit Pioglitazon auf 0,25 % Patientenanteil und lag damit auf dem gleichen Niveau wie Plazebo.

Bekanntlich stehen Diabetes und Leberkrankheiten in äusserst engem Zusammenhang und kommen häufig bei demselben Patienten vor. So sind (primäre) Lebererkrankungen häufig Ursache einer (sekundär) gestörten Glukosetoleranz. Etwa 60 bis 80% der Leberzirrhotiker, 40 bis 70% der Patienten mit Fettleber und 40 bis 60% der Patienten mit chronischer Hepatitis weisen eine pathologische Glukosetoleranz auf. Das heisst, eine unter einem Glitazon erhöhte ALT kann durchaus andere, organische Gründe haben, die bei der (vorgeschiedigten) Leber zu suchen sind.

Eine Analyse von 81 Leberbiopsien bei 1124 konsekutiven Patienten mit Diabetes ergab einen Anteil von 83% mit Steatose und Steatohepatitis. Lediglich zehn Prozent hatten eine unauffällige Histologie (Daniel et al., 1999).

Kritischer Parameter: die Funktion der Betazelle

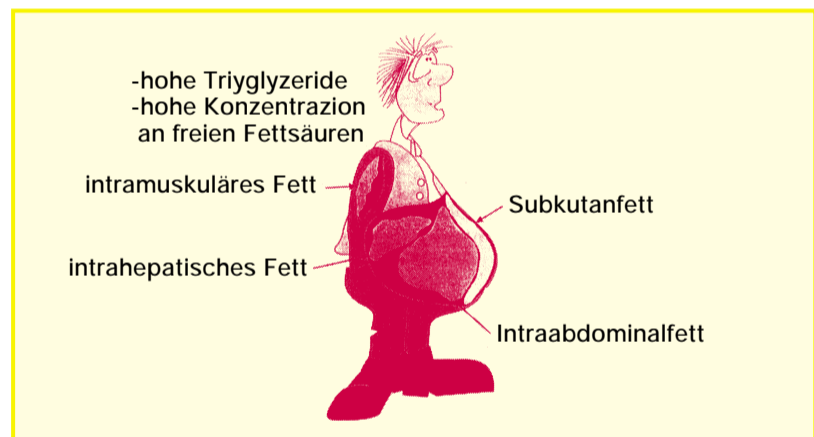
In der Aufrechterhaltung der Glukose-Homöostase spielt die pankreatische Betazelle eine kritische Rolle. Das progressive Versagen ihrer Funktion markiert den Verlauf von anfänglicher Insulinresistenz hin zum manifesten Diabetes.

Professor Dr. Steven E. Kahn, Seattle, erläuterte den Zusammenhang zwischen akuter Insulin-Reaktion auf Glukosebelastung (AIR) und Insulin-Sensitivitäts-Index, eine Korrelation, die

Diese neuen Erkenntnisse veranlassen Prof. Kahn und andere Experten, zu frühzeitiger therapeutischer Einflussnahme aufzufordern. Generell sollten solche Arzneistoffe für die Therapie des Diabetes Typ 2 gewählt werden, die in der Lage sind, die aufgetretenen Defekte zu parieren, das heisst, eine gestörte Betazell-Funktion zu beheben und die Insulinresistenz möglichst rückgängig zu machen. Diesbezüglich haben sich Glitazone als nützlich und effizient erwiesen, wie der Referent anhand verschiedener Untersuchungen belegte.

Glukosekontrolle und Lipidverbesserung

Diabetiker haben häufig eine charakteristische Dyslipidämie, mit erhöhten Triglyzeriden und tiefem HDL-Cholesterin. Pioglitazon verbessert nicht nur die Glykämie bei diesen Patienten, sondern signifikant auch das Lipidprofil. Das ist das Ergebnis von zwei Studien, die am ADA in San Antonio präsentiert wurden (Shaffer et al., 2000; Egan et al., 2000). Aus kardiovaskulärer Sicht besonders interessant erscheint die HDL-Steigerung um 19,1% nach 26wöchiger Behandlung mit täglich 45 mg Pioglitazon. Die Triglyzeride gingen parallel um 9,3% zurück.



Fett-Topographie beim Typ-2-Diabetiker

Neuesten Erkenntnissen zufolge könnte die Steigerung der Insulinsensitivität zudem über einen indirekten Effekt der Glitazone erfolgen, resultierend aus einer Veränderung der, wie

schiebung von viszeralem zu subkutanem Fett. Durch Induktion von subkutan angelegten, nicht hingegen von omentalen Präadipozyten bewirkt das Glitazon einen markanten Anstieg der sub-

Wie wirkt Pioglitazon?

Pioglitazon ist der jüngste Vertreter einer neuen Klasse von oralen Antidiabetika. Die Thiazolidindione (TZD) bewirken eine Verminderung der Insulinresistenz, senken den Blutzucker und entfalten einen günstigen Effekt auf den Lipidstoffwechsel.

TZD greifen auf multipler Ebene in die Insulinsignalkette ein. Tierexperimentelle Studien mit Pioglitazon zeigen dessen Einfluss auf die für die Transduktion des Insulinsignals verantwortlichen regulatorischen Proteine. Des weiteren steigert Pioglitazon die Glukoseaufnahme in die Zelle durch vermehrte Expression und Translokation des insulinunabhängigen Glukosetransporters GLUT-1 sowie des insulinabhängigen Transporters GLUT-4. In der Leber aktivieren TZD die Glykolyse, stimulieren die Glukoseaufnahme und unterdrücken gleichzeitig die pathologisch gesteigerte Glukoseproduktion. Zudem wird durch Pioglitazon die Expression von Tumorne-

krosefaktor alpha in Fett- und Muskelgewebe reduziert. TNFalpha wird mitverantwortlich gemacht für die Induktion der Insulinresistenz.

Pioglitazon bindet mit hoher Affinität an „Peroxisome Proliferator Activating Receptors“ (PPAR), eine Familie von nukleären Rezeptorkomplexen. Sie regulieren die Expression von Transkriptionsfaktoren, die für die Differenzierung von Adipozyten verantwortlich sind und die Glukose- und Lipidhomöostase aufrecht erhalten.

Die Bindung der TZD an den Rezeptor-Subtyp PPARgamma induziert eine verstärkte Differenzierung von Präadipozyten zu reifen Fettzellen sowie eine gesteigerte Aufnahme von Lipiden in die Zellen. Diese verstärkte Aufnahme von freien Fettsäuren und Triglyzeriden ins Fettgewebe könnte der Grund für die verbesserte Glukoseverwertung in den peripheren Geweben sein.

Quelle: 60th Annual Scientific Session of the American Diabetes Association (ADA): Symposium "Insights and Updates on Thiazolidindiones: Current Information for Managing Patients with Type 2 Diabetes". 10. Juni 2000, San Antonio. Veranstalter: Takeda Pharmaceuticals America and Eli Lilly & Co

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Takeda Pharma AG;
www.takeda.ch
Redaktion: Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner, Patricia Stachniss
Produktion: Patricia Stachniss