

Nicht nur gut zum Blutzuckersenkern

Glitazone wirken auch antiatherogen

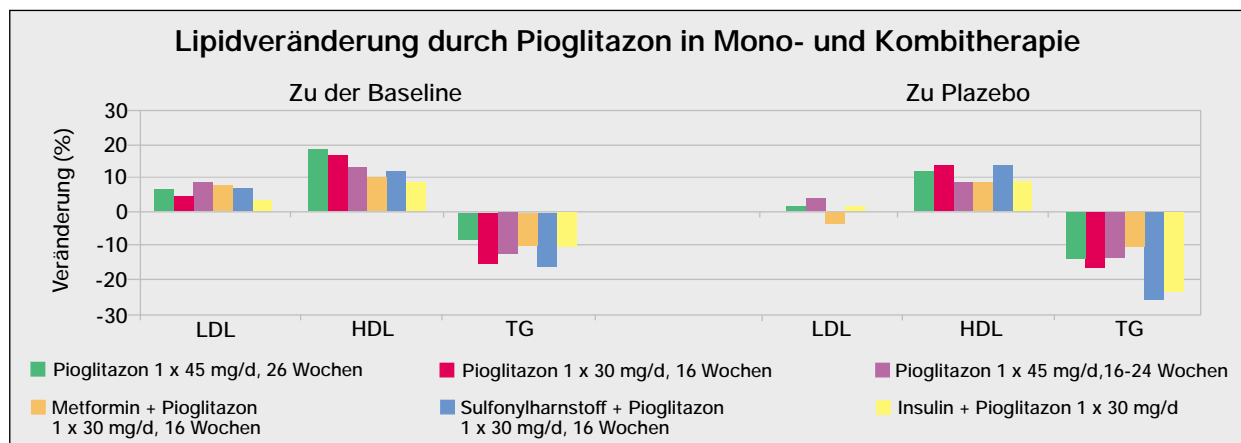
DAVOS – Insulinsensitizer reduzieren nicht nur die Insulinresistenz, sie beeinflussen auch das Lipidprofil. Dieser Effekt ist für den ohnehin schon kardiovaskulär gefährdeten Typ-2-Diabetiker von ganz praktischem Nutzen.

Dass Glitazone gleich über zwei Schienen antiatherogenes Potenzial haben, diskutierten Experten am Satellitensymposium der Firma Takeda anlässlich des *Cardiology Updates 2001* in Davos.

Mit diesen modernen Anti-diabetika wird nämlich die Endothelabhängige Vasodilatation bei Typ-2-Diabetikern verbessert, berichtete Dr. Nikolaus Marx, Interne Medizin II,

Universität Ulm. Es zeigte sich auch, dass die Wanddicke der Carotis-Arterienwand reduziert sowie die Restenose-Gefahr nach Stentimplantation geringer wird. Die Gewebeproliferation

im Gefässinnern wird nämlich durch Glitazone gebremst. Die Aktivierung des PPAR-gamma-Rezeptors* könnte die Entstehung der Arteriosklerose beim Diabetiker beeinflussen, so Dr.



Positive Veränderung der Triglyceride und HDL unter Pioglitazon-Mono- oder Kombinationstherapie.

Der Diabetiker braucht eine Kombination

Monotherapie ist inadäquat

DAVOS – Das Arsenal im Kampf gegen Diabetes ist um eine Substanzklasse reicher geworden. Eine kritische Einschätzung über Stellen-

wert, Anwendungsbereich, Vor- und Nachteile von Glitazonen liefert Prof. Henry N. Ginsberg.



Prof. N. Ginsberg, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York

klar. Die Wirkung auf das HDL ist bei beiden mit etwa 10 bis 20% Erhöhung gleich vorteilhaft. Beim LDL hingegen ist eine Steigerung bemerkbar. Zwar nicht im gleichen Ausmass – Pioglitazon erhöht das LDL etwa um 5%, Rosiglitazon um etwa 10 bis 20%. Warum, ist auch hier unklar.

scheint, dass es sich hier um einen Klasseneffekt handelt. In einigen wenigen Fällen wurde durch die Flüssigkeitsretention die Herzinsuffizienz manifest. Wenn ein Patient in kurzer Zeit viel Gewicht zunimmt, so sollte der Verdacht auf Ödeme aufkommen. Der Hausarzt soll hier nach Kurzatmigkeit und Atemnot fragen.

Die jetzt erhältlichen Glitazone scheinen die Leber nicht zu beeinträchtigen. Man ist aber trotzdem gut beraten, wenn man die Leberwerte überwacht. Dies obwohl die Lebertoxizität von Troglitazon, wie es aussieht, ein substanzspezifischer Nebeneffekt war.

? Schweizer Ärzte sind etwas skeptisch gegenüber Glitazonen. Sind sie denn besser als die herkömmlichen Antidiabetika?

Prof. Ginsberg: Wenn man sich auf den HbA_{1c} konzentriert, nicht unbedingt. Metformin hat sich lange Jahre bewährt und der Patient nimmt nicht an Gewicht zu. Das ist nicht zu unterschätzen. Wo Glitazone einen Vorteil aufweisen, ist in der gleichzeitigen Beeinflussung der Lipide. Metformin sowie die Sulfon-

? Sind Statine demnach überflüssig?

Prof. Ginsberg: Nein. Statine sind ganz klar die erste Wahl, wenn es um die Lipidsenkung geht. Sie senken in erster Linie das LDL und wirken in bescheidenerem Ausmass auf HDL und Triglyzeride. Daher benötigen dyslipidämische Diabetiker eine Kombination. Bis jetzt erhielten sie eine Kombination von Statinen und Fibraten, um die Lipide zu normalisieren. Hier ergibt sich die Möglichkeit, das Fibrat durch Pioglitazon zu ersetzen.

? Welche Nebenwirkungen haben Glitazone?

Prof. Ginsberg: Gewichtszunahme. Einerseits durch Fettzunahme und andererseits durch Flüssigkeitsretention. Beide Probleme müssen noch genauer untersucht werden. Es

? Wie funktionieren Glitazone?

Prof. Ginsberg: Pioglitazon und Rosiglitazon sind PPAR-gamma-Rezeptor-Liganden. Sie scheinen eine Gruppe von Genen in Fett- und Muskelzellen anzukurbeln. Beide reduzieren den Blutzucker vermutlich durch Erhöhung der Glukosespiegel in Fett- und Muskelzellen – auf die gleiche Weise wie dies Insulin tut. Unterschiede gibt es bei der Wirkung auf die Blutlipide. Sie erhöhen beide die Sensitivität auf Insulin, so dass man denken würde, dass der Triglyzeridspiegel bei beiden Glitazonen in gleicher Weise abfallen würde. Studien zeigen jedoch, dass mit Pioglitazon der Triglyzeridspiegel um 20 bis 30% absinkt. Rosiglitazon bewirkt dies nicht in gleichem Mass. Warum dieser Unterschied besteht, ist noch nicht

Marx weiter. Diese viel versprechende Erkenntnis muss aber durch grössere Studien noch untermauert werden.

Auch über Lipidschiene

Ein ganz anderer Effekt, der sich ebenso antiatherogen auswirkt, ist die Wirkung auf die Lipide. Eine Dyslipidämie beim Diabetiker bedeutet meist zu hohe Triglyzeride, zu niedriges HDL – und das LDL kann, aber muss nicht erhöht sein. Das zeigen auch die Framingham-Daten, erläutert Prof. Dr. Henry N. Ginsberg, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York. Das pharmakologische Arsenal gegen die Dyslipidämie ist inzwischen ansehnlich. Statine, Resine, Niacin, Fibrate und jetzt noch Glitazone.

Die Insulinsensitizer sind Verwandte der Fibrate. Fibrate aktivieren den PPAR-alpha-Rezeptor, der in der Leber vorkommt. Glitazone stimulieren den PPAR-gamma-Rezeptor in Muskel und Fettgewebe.

Bei der Entwicklung von Pioglitazon war eigentlich die Erfindung eines Superfibrates geplant. Heraus kam ein potenter Insulinsensitizer, der trotzdem einen Fibrateneffekt aufweist. In der Praxis zeigt deshalb Pioglitazon gegenüber Rosiglitazon einen deutlich positiven Effekt auf die Lipide, so Prof. Ginsberg (siehe Interview).

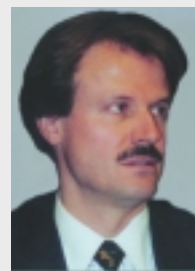
Im Vergleich zu Sulfonharnstoffen allein senkt die Kombination mit Pioglitazon 30mg nach 16 Wochen die Triglyzeride um 16%, während es unter dem Sulfonharnstoff zu einer 10%igen Erhöhung kam. Das HDL stieg mit der Glitazonkombination um 12% an, der Sulfonharnstoff allein vermochte am HDL-Spiegel quasi nichts zu ändern. Der LDL-Spiegel konnte nicht erniedrigt werden. Im Gegenteil: Er stieg mit beiden Substanzen etwa gleich stark an (ca. 7%).

Bei einem Vergleich zwischen Metformin und der Kombination von Metformin und Pioglitazon, wirkt sich auch das Duo günstiger auf das Lipidprofil aus. Die Triglyzeride sinken unter der Kombination um fast 10%, mit Metformin alleine steigen sie (+8,5%). Die Kombination vermag das HDL um 10% anzuheben, unter Metformin lässt es sich zu keiner Änderung bewegen. Das LDL erhöhen beide. Metformin etwas mehr (11,9%), die Kombination etwas weniger (7,7%). „Insgesamt ist diese Tendenz über 5 Studien hinweg konsistent, egal ob Pioglitazon als Monotherapie oder als Kombinationspartner verwendet wird. Und demnach ein guter Zusatznutzen für Diabetiker mit Dyslipidämie“, resümiert Prof. Ginsberg.

* Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma

Nachgefragt:

Sind Glitazone gefässprotektiv?



Prof. Thomas Lüscher, Kardiologie, Universitätsspital Zürich

antiinflammatorischen Effekt in der Gefässwand haben. Experimentell gibt es Hinweise, darauf, dass die Glitazone die Atherosklerose reduzieren und gleichzeitig den Diabetes verbessern.

? Was bedeutet das für die Therapie?

DAVOS – Diabetes, der Krebs der Gefässe, ist sehr schlecht behandelbar, die kardiovaskuläre Aussicht somit düster. Dass die Glitazone neben der Blutzuckersenkung auch ein gefässprotektives Potenzial haben, erläutert Prof. Thomas Lüscher, Kardiologie, Universitätsspital Zürich.

? Sind Glitazone gefässprotektiv?

Prof. Lüscher: Glitazone sind äusserst viel versprechende Medikamente, weil sie nicht nur die Insulinresistenz verbessern, sondern auch einen

Prof. Lüscher: Theoretisch macht es Sinn, Glitazone mit Statinen zu kombinieren, da die beiden Medikamentenklassen unterschiedlich auf die Lipide wirken. Statine haben überdies auch einen antiinflammatorischen Effekt auf das Endothel und die gesamte Gefässwand. Das sieht man daran, dass der Entzündungsmarker CRP durch die Statine entscheidend absinkt. Wie viel die Kombination Glitazon/Statin in Wirklichkeit bringt, kann erst beantwortet werden, wenn entsprechende Studien vorliegen.

harnstoffe sind lipidneutral. Eine neue Diabetestherapie würde ich mit Metformin oder Sulfonharnstoffen starten. Entwickelt der Patient aber eine Dyslipidämie, würde ich ihn auf ein Glitazon umstellen. Das Wichtigste jedoch ist, dass eine Monotherapie bei einem Diabetiker inadäquat ist. Die meisten Diabetiker benötigen Kombinationen, schon alleine

deshalb, weil die einmal erreichten Werte ja nicht konstant bleiben.