

## Eine Krankheit wird neu bewertet

# Diabetes: zwischen Arteriosklerose und Entzündungsgeschehen

**SAN FRANCISCO – Das Umdenken nimmt kein Ende. Dass der Typ-2-Diabetes mehr ist als eine „Zuckerkrankheit“, haben wir erst kürzlich gelernt. Danach erkannten wir das Diabetes-syndrom und die Bedeutung dieser Stoffwechselkrankheit als unabhängigen Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten. Heute fokussieren wir auf erstaunliche Gemeinsamkeiten im pathogenetischen Geschehen von Gefässkrankheiten und Diabetes, die sich mit zwei Begriffen umreissen lassen: Arteriosklerose und Entzündung. Und es versteht sich von selbst, dass die Aufklärung der tieferen Zusammenhänge nicht ohne Auswirkungen auf die Diabetestherapie bleiben kann.**

Die wohl wichtigste Erkenntnis lautet dahingehend: Blutzuckersenkung allein genügt nicht mehr. Jede Therapie erfordert die Berücksichtigung des globalen kardiovaskulären Risikos eines Patienten und eine entsprechend geschickte Medikamentenwahl. Das setzt voraus, dass der behandelnde Arzt nicht nur die deklarierte Hauptindikation eines Arzneistoffs kennt, sondern darüber hinaus mit dessen

pharmakologischem Wirkprofil vertraut ist.

Folgende Fragen gilt es in diesem Zusammenhang unter anderem zu stellen: Welche metabolischen Effekte hat ein Wirkstoff? Wie beeinflusst ein Antidiabetikum (oder ein Antihypertensivum) die Lipidfraktionen? Welche Auswirkungen hat die ins Auge gefasste antihyperglykämische Therapie auf den vaskulären Entzündungspro-

zess? Ist der für die Verordnung gedachte Wirkstoff atherogen?



Professor Dr. Mehmood Khan

Für viele ältere Wirkstoffe mögen entsprechende Daten nicht existieren. Die neueren oralen Antidiabetika werden hingegen auf potenzielle Zusatzeffekte untersucht. Ein aktuelles Beispiel bilden PPAR-Agonisten, speziell Thiazolidindione (TZD). Sie entfalten –

unabhängig von ihrer blutzuckersenkenden Wirkung – vaskuläre und antiinflammatorische Effekte, oder, wie das Beispiel Pioglitazon zeigt, sie beeinflussen das Lipidprofil von Diabetikern günstig (siehe Kasten).

### Die vaskulären Effekte von PPAR-Agonisten nutzen

Besonders wichtig ist die Berücksichtigung der erwünschten vaskulären Nebeneffekte von oralen Antidiabetika für Patienten mit Insulinresistenz oder bereits manifestem Typ-2-Diabetes und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofak-

toren. Gelingt es nämlich, gleichzeitig mit der Blutzuckersenkung das Entzündungsgeschehen in den Gefässen einzudämmen, kann möglicherweise der atherosklerotische Prozess (Plauebildung, Plaue-ruptur) aufgehalten werden.

Neuesten Erkenntnissen zufolge haben PPAR-gamma-Agonisten wie Pioglitazon (Actos®) neben der blutzuckersenkenden Wirkung einen antiinflammatorischen Effekt. Aus diesem Grunde dürften sie, wie es Professor Dr. Mehmood Khan von der Mayo Klinik in Rochester formulierte, „wichtige Wirkstoffe für die Eindämmung vaskulärer Prozesse bei Diabetikern mit Gefässkrankheiten darstellen“.

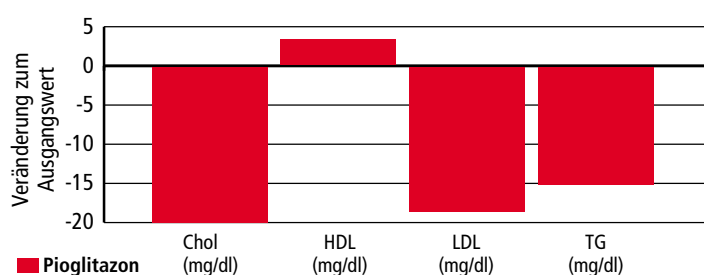
### Lipidwirkung

## Gute Noten für Pioglitazon

Pioglitazon beeinflusst das Lipidprofil bei Diabetikern. Das ist das Resultat einer prospektiv randomisierten Vergleichsstudie zwischen Pioglitazon und Rosiglitazon.

Insgesamt 127 Patienten wurden diesem Vergleich unterzogen. Die Patienten hatten zunächst Troglitazon erhalten und wurden nach dessen Marktrückzug entweder auf Pioglitazon (n=67) oder Rosiglitazon (n=60) umgestellt. Nach vier Monaten randomisierter Behandlung wurden zwischen bzw. innerhalb der Gruppen keinerlei HbA1c-Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert (= HbA1c erreicht mit Troglitazon) festgestellt. Das Gewicht hingegen stieg in beiden Gruppen gleichermassen signifikant um zwei Kilo an. Die Glitazontherapie mit oder ohne Statine wirkte sich signifikant auf das Lipidprofil aus. Allerdings nur bei der Patientengruppe, die auf Pioglitazon umgestellt wurde.

### Veränderung der Lipidwerte



### Veränderung der Cholesterinwerte mit PIO ohne oder mit Statin

PIO alleine	-5,2 ± 3,9 (mg/dl)
PIO mit Statinen	-29,4 ± 8,3 (mg/dl)

Quelle: Metabolische Wirkung der verschiedenen Glitazone Mehmood A. Khan, Mayo Clinic, Rochester, USA et al., Diabetes Care 25: 708–711, 2002

## Atherosklerose und Diabetes

# Welche Rolle spielen Entzündung und Lipide?

**SAN FRANCISCO – Es besteht kaum mehr Zweifel daran, dass in die Pathogenese der Atherosklerose ein entzündliches Geschehen involviert ist. Erhöhte Konzentrationen von Entzündungsmarkern wie C-reaktives Protein finden sich nicht nur bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall, sondern auch bei Personen mit Risiko für Diabetes.**

Nach Aussage von Professor Dr. Mehmood Khan, Rochester, besteht eine klare Korrelation zwischen erhöhten Konzentrationen an zirkulierenden Entzündungsmarkern wie dem C-reaktiven Protein (CRP) oder Interleukin-6 und dem Diabetesrisiko. Eine Reihe von Markern findet sich nicht nur bei Atherosklerose, sondern gleichermassen bei Personen mit Adipositas, Insulinresistenz und besonders Typ-2-Diabetes – bei metabolischem Syndrom also. Lipide spielen bekanntlich eine Hauptrolle im atherosklerotischen Prozess; gleichzeitig sind sie massgeblich in das entzündliche Gesche-

hen involviert. Oxydierte LDL-Partikel beispielsweise gelten als Trigger einer Entzündungsreaktion, gekennzeichnet unter anderem durch eine gesteigerte Zytokinausschüttung, die Bildung von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, MCP-1) und Makrophagen/Monozytenkolonie-stimulierenden Faktoren (M-CSF), was schliesslich die Migration von Monozyten aus dem Blut in die Gefässwand auslöst. HDL-Partikel wirken diesen Vorgängen entgegen, sie sind folglich antiinflammatorisch wirksam. So hemmen sie die oxydative Modifizierung von LDL sowie – auf der Ebene der Endothelzelle – unter anderem die VCAM-1-Ausschüttung.

### Pioglitazon senkt CRP

Interessanterweise entfalten einige für die Blutzuckersenkung bei Diabetes entwickelte neue PPAR-gamma-Agonisten wie Pioglitazon (Actos®) ebenfalls anti-entzündliche und antiatherogene Effekte. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt. Vermutlich aber spielt der Einfluss auf das Lipidprofil eine wichtige Rolle. So senkt Pioglitazon Triglyzerid- und

LDL-Spiegel bei gleichzeitig deutlicher Steigerung des HDL-Cholesterin. Darüber hinaus senkt dieses Glitazon in gesteigerter Dosis (45 mg), wie Khan mitteilte, statistisch signifikant den CRP-Spiegel.



Professor Dr. Robert L. Frye

Dass es sich dabei um einen klinisch relevanten Effekt handelt, bestätigte in San Francisco Professor Dr. Robert L. Frye, Rochester: hohes CRP ist, wie man aus grossen kardiologischen Studien weiss, Prädiktor einer erhöhten Mortalität.

**Abkürzungen:**  
PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  
TZD: Thiazolidindione  
MCP: Monocyte Chemoattractant Protein  
VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

**Quellen:**  
62<sup>nd</sup> Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 14. bis 18. Juni 2002, San Francisco. Symposium „CVD risk in diabetes – markers, markers, everywhere: what are we to think?“ vom 17. Juni, unterstützt von Takeda Pharmaceuticals North America.