

Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes

Neue Strategien gegen die stillen Killer

MÜNCHEN – Nach der „Common soil“-Hypothese sind Atherosklerose und Diabetes miteinander verwandt. Gemeinsamer Ursprung ist die Insulinresistenz. Sie ist sowohl Vorbote eines Typ-2-Diabetes als auch ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Klinisch korreliert sie mit Übergewicht und den anderen Komponenten des metabolischen Syndroms.

Will man den Kampf gegen diese folgenschwere metabolische Störung gewinnen, sollte man sich nicht auf einzelne Symptome konzentrieren, sondern alle pathogenetischen Mechanismen im Zusammenhang betrachten, so Professor Dr. Harold Lebovitz, State University, New York, an einem *Satellitensymposium* der Firma Takeda im Rahmen des 40. Jahrestreffens der Europäischen Diabetesgesellschaft.

Als Grundübel ist die Adipositas anzusehen, die mit einer exzessiven Freisetzung von freien Fettsäuren das metabolische Chaos in Gang setzt. Freie Fettsäuren zirkulieren bei adipösen Patienten in fünf bis zehnfach höherer Konzentration als beim Schlanken. Diese akkumulieren in Muskeln, der Leber und den Betazellen des Pankreas. Die Leber spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz: Wird sie mit freien Fettsäuren und Zytokinen bombardiert, reagiert sie zunächst mit einer Erhöhung des hepatischen Fetts, eine „insulinresistente Hyperlipidämie“ ist die Folge. Die mit der Dyslipidämie einhergehende, hohe Konzentration an freien Fettsäuren verstärkt ihrerseits die Insulinresistenz.

Insulinresistenz korreliert mit viszeralem Fett

Adipozyten dienen nicht nur als Kalorienspeicher für schlechte Zeiten oder werden in Form von Fettpolstern zu einem kosmetischen Problem: Das viszerale Fettgewebe ist metabolisch aktiv und sezerniert eine Vielzahl von Hormonen und Zytokinen, die ihre Wirkung im gesamten Organismus entfalten. Sie sind an der Herabsetzung der Insulinsensitivität in verschiedenen Zielorganen beteiligt. Über diesen Mechanismus sowie über die direkte Freisetzung von Entzündungsmediatoren tragen sie zur chronisch generalisierten Entzündungsreaktion bei, die zur Entstehung und Progression der Atherosklerose führt.

Warum nicht Liposuktion?

Leider ist mit einer schnellen Fettabsaugung das Problem nicht zu lösen: Dabei wird man subkutanen Fett los, von dem zwar Frauen 75 % mehr haben als Männer, das aber medizinisch betrachtet harmlos ist. Das konnten Wissenschaftler der Universität Washington nun in einer Studie¹ nachweisen: Bei

einer Fettabsaugung von 8 kg bleiben sowohl Zytokin- als auch Insulinspiegel, Insulinsensitivität, Blutdruck und Lipidprofil unverändert. Metabolische Vorteile sind nur von einer „klassischen“ Gewichtsreduktion zu erwarten.

Schlüsselhormon Adiponektin

Ob bei koronarer Herzkrankheit, Übergewicht oder metabolischem Syndrom: Allen gemeinsam ist eine Verminderung der Plasmaspiegel des Hormons Adiponektin², das nur von Fettzellen gebildet wird. Dieses Hormon besitzt anti-thrombotische und antiinflammatorische Eigenschaften. Es scheint an der Regulation des Körpergewichts, der Stickstoffmonoxidproduktion und des Blutdrucks beteiligt zu sein.

Gegenmittel Glitazone

Glitazone wirken über eine Aktivierung der PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) als Insulinsensitizer in der Leber, den Muskeln und den Adipozyten. Sie sorgen über die vermehrte Produktion von Glukose-transportern zur verbesserten und verstärkten Glukoseaufnahme in die Zelle. Damit wirken sie gegen das metabolische Ungleichgewicht der Adipositas, ohne das Gewicht selbst zu reduzieren, erklärte Prof. Lebovitz. Sie erhöhen das Adiponektin, reduzieren die freien Fettsäuren um etwa ein Viertel und bauen die hepatische Steatose ab. Darüber hinaus besitzen sie anti-entzündliche Eigenschaften und können einer Atherosklerose entgegenwirken: Das Ausmass einer Atherosklerose

korreliert mit der Intima-Media-Dicke der Arterien. In einer japanischen Studie³ mit 106 Typ-2-Diabetikern reduzierte eine Therapie mit 30 mg Pioglitazon täglich bereits nach einer Behandlungsdauer von drei Monaten die Intima-Media-Dicke der Karotiden.

Günstiges Lipidprofil

Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine Therapie der Dyslipidämie bei Patienten mit metabolischem Syndrom einen Typ-2 Diabetes hinauszögern kann. Vermag im Umkehrschluss die Behandlung eines Diabetes mellitus auch das Lipidprofil zu verbessern?

Für das Thiazolidinedion Pioglitazon wurden in der Tat neben blutzuckersenkenden Eigenschaften auch lipidsenkende Effekte nachgewiesen: Pioglitazon beeinflusst den Lipidstoffwechsel günstig, indem es die Triglyzeride senkt und das HDL-Cholesterin erhöht. Das Gesamt-LDL-Cholesterin wird nicht verändert. Die kleinen dichten LDL-Partikel werden jedoch durch Pioglitazon reduziert⁴. In einer Studie⁵, in der die metabolischen Effekte von Pioglitazon mit denen von Rosiglitazon bei Typ-2-Diabetikern verglichen wurden, führte nur Pioglitazon zu einer signifikanten Verbesserung des Lipidprofils; unter Rosiglitazon kam es sogar zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins.

Auf Herz und Nieren geprüft

Neben der Stabilisierung des HbA_{1c} und des damit verbundenen mikrovaskulären Komplikationsrisikos ist das Ziel der Behandlung eines Diabetes mellitus, das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und folglich der Mortalität zu senken. Glitazone haben das Potential, Diabetiker vor beiden Komplikationen zu schützen. Für Pioglitazon wurde bereits eine Abnahme der Mikroalbuminurie unter der Therapie berichtet. Nun wird in der laufenden PROactive-Studie⁶ bei 5238 Typ-2-Diabetikern mit einer kardiovaskulären Erkrankung untersucht, ob Pioglitazon im Vergleich zu einer leitlinienorientierten Standardtherapie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt. Man darf auf die Ergebnisse im nächsten Jahr gespannt sein.

Frühintervention

Betazellen mit Glitazonen schützen

MÜNCHEN – Eine gestörte Glukosetoleranz bedeutet, dass bereits 90 % der Betazellen in ihrer Funktion beeinträchtigt sind, so Professor Dr. Ralph DeFronzo, Universität San Antonio, Texas, am Satellitensymposium der Firma Takeda anlässlich des 40. Jahrestreffens der Europäischen Diabetesgesellschaft.



Professor Dr. Ralph DeFronzo

Neues Therapieziel muss sein, in den natürlichen Krankheitsverlauf bei einem Typ-2-Diabetes einzugreifen, forderte Prof. DeFronzo. Wartet man nämlich, bis ein Typ-2-Diabetes manifest wird, ist die Betazelle bereits verloren. Um die Betazellen optimal zu schützen, müsste schon

im Stadium der Insulinresistenz eingegriffen werden. In diesem Stadium, wenn die peripheren Zielgewebe nicht mehr richtig auf das Insulin ansprechen, versucht das Pankreas die Insulinresistenz durch eine erhöhte Insulinausschüttung zu kompensieren. Bis dahin bleibt der Blutzuckerspiegel im Normbereich. Erst wenn die Kompensationsfähigkeit der geschwächten Betazellen ausgeschöpft ist, entwickelt sich eine gestörte Glukosetoleranz.

Betazellen unter Beschuss

Zum Funktionsverlust der Betazellen tragen die Glukosetoxizität, eine verminderte Inkretinantwort sowie eine chronisch erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren im Serum und den Betazellen bei. Im Prinzip handelt es sich dabei um reversible Faktoren. Im „Diabetes Prevention Program“¹ wurde gezeigt, dass durch intensive Lebensstiländerungen über einen Zeitraum von fast drei Jahren die Diabetesinzidenz bei gefährdeten Personen um 58% gesenkt werden kann. Mit Metformin wurde eine Inzidenzreduktion von 30% erreicht. Mit dem Insulinsensitizer Troglitazon wurden im Vergleich zu Placebo etwa 70 % der Diabetes-

neuerkrankungen verhindert, und das obwohl der Studienarm aufgrund der Lebertoxizität frühzeitig abgebrochen werden musste. In einer weiteren Studie² mit Troglitazon wurde gezeigt, dass die Konversion einer gestörten Glukosetoleranz zu einem klinisch manifesten Diabetes um 55 % reduzierbar ist. Für Pioglitazon gibt es nun ebenfalls Daten^{3,4}, die eine Funktionsverbesserung der Betazelle dokumentieren. Die genauen Mechanismen für diesen Schutz sind noch nicht geklärt. Das Pankreas besitzt selbst PPAR-Gammarezeptoren; eine direkte Wirkung der Glitazone ist denkbar.

¹ Knowler WC et al.; N Engl J Med 2002 Feb 7; 346(6): 393–403

² Buchanan TA et al.; Diabetes 2002 Sep; 51(9): 2796–803

³ Miyazaki Y et al.; Clin Endocrinol Metab 2004 Sep; 89(9): 4312–9

⁴ Gastadelli A et al.; Diabetologia. 2004 Jan; 47(1): 31–9

Kurzfachinformation: Actos® (Pioglitazon HCl). Orales Antidiabetikum. **Indikation:** Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ 2 in Monotherapie und Kombinationstherapie mit andern Antidiabetika und Insulin. **Dosierung/Anwendung:** Actos wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeiten eingenommen. Die empfohlene Dosis beträgt 30mg täglich, kann jedoch nach oben (45 mg) oder nach unten (15 mg) angepasst werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe, Diabetes mellitus vom Typ 1, Herzinsuffizienz NYHA III und IV, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** In Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Insulin evtl. Dosisanpassung nötig, bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (evtl. Wiedereinsetzen der Ovulation), bei Patienten mit verminderter kardialer Reserve (Flüssigkeitsretention), bei Patienten der NYHA Klassen I und II (Beeinträchtigung der Herzfunktion), regelmäßige Überprüfung der Leberenzyme: vor der Behandlung und während der Behandlung in regelmässigen Abständen, keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten, bei mittlerer und schwerer Leberinsuffizienz wird Actos nicht empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Actos hat ein mit Placebo vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Häufigste Nebenwirkungen sind: Atemwegsinfektionen, Sinusitis, Myalgie, Zahnprobleme, Arthralgie und gelegentlich Oedeme. Packungen: 28 und 98 Tabletten zu 15mg, 30 mg und 45 mg. Kassenzulässig, wenn die HbA_{1c}-Werte mit bisherigen oralen Standard-Antidiabetika nicht erreicht werden konnten. **Verkaufskategorie:** B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Takeda AG
Redaktion: Dr. med. Anka Stegmeier, Winfried Powollik
Layout: Vivien Heinz
Produktion: Patricia Hunziker

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