

Rosiglitazon

Zwei Fliegen mit einer Klappe: Therapie der Insulinresistenz und der Fettstoffwechselstörung

PHILADELPHIA – Die Thiazolidindione, zu denen auch Rosiglitazon gehört, bilden eine neue Generation oraler Antidiabetika, die sich durch die Verminderung der peripheren Insulinresistenz auszeichnen. Dieser Effekt wird durch die PPAR γ -Rezeptoren vermittelt. Rosiglitazon ermöglicht nicht nur eine verbesserte Blutzuckerkontrolle, sondern zeigt auch eine signifikant positive Wirkung auf die Serumlipide, wodurch das metabolische Syndrom bekämpft wird. Diese Substanzeigenschaften sind ausserdem mit einer Senkung des arteriellen Druckes verbunden. Damit gewinnt Rosiglitazon für die Spezialisten, die sich anlässlich eines Satellitensymposiums der Firma GlaxoSmithKline im Rahmen des 61. Jahreskongresses der American Diabetes Association trafen, eine zentrale Bedeutung in der Behandlung des Typ-2-Diabetes.

Heute gilt als gesichert, dass der Typ-2-Diabetes, von seltenen Ausnahmen abgesehen, im Anfangsstadium durch eine Insulinresistenz, d.h. durch einen Wirkungsmangel an den Zielorganen und – bzw. später- durch eine Insel-

zellinsuffizienz gekennzeichnet ist. Seit der Einführung der Thiazolidindione, auch Glitazone genannt, verfügt die Pharmakotherapie erstmalig über eine Substanzgruppe, die von Anfang an die der Krankheit zugrundeliegende metabolische Störung beeinflusst. Durch die agonistische Wirkung an den Kernrezeptoren, den sogenannten PPAR γ (peroxisome proliferator activated γ receptors), wird die Insulinsensibilität gesteigert. PPAR γ kommen besonders in den Geweben vor, die in den Lipidmetabolismus involviert sind, also vor allem in Fettzellen und Gefässwänden. „Sie stellen ein Beispiel für einen bislang unbekanntem Rezeptortyp dar, und zwar speziell der γ -Typ“, erklärte **Professor Barbara C. Hansen**, Universität Maryland, School of Medicine, Baltimore. „Diese Transkriptionsfaktoren

verhalten sich wie Lipidfänger und regulieren die wichtigsten metabolischen Prozesse.“ Tatsächlich spielen die PPAR γ eine zentrale Rolle bei der Steuerung und dem Metabolismus von Lipiden und Blutzucker, aber auch bei Entzündungsreaktionen und atherosklerotischen Vorgängen. Die antidiabetische Wirkung von Rosiglitazon resultiert somit aus seinem Einfluss auf die verschiedenen insulinempfindlichen Gewebe wie Fettgewebe, gestreifte Muskulatur und Leber. Im Fettgewebe wird vor allem der Zellturnover gesteigert, und dadurch die Bereitstellung junger insulinempfindlicher Zellen und gleichzeitig der Abbau reiferer insulinresistenter Zellen gefördert. In der gestreiften Muskulatur kommt es zu einer verbesserten Glukoseutilisation, während die Glukoneogenese in der Leber abnimmt. Durch die Korrektur der relevanten Laborparameter wirkt Rosiglitazon insgesamt den atherogenen Fettstoffwechselstörungen, die mit dem Typ-2-Diabetes einhergehen, entgegen. Proportional zur Rosiglitazondosis beobachtet man vor allem eine Senkung der freien Fettsäuren im Plasma (–24,3 % nach 26 Wochen mit 4 mg/Tag). Ausserdem fördern die durch Rosiglitazon aktivierten PPAR γ den Rücktransport des Cholesterins, indem sie die Expression der in diesen Stoffwechselfvorgang involvierten Gene stimulieren.

Hoher therapeutischer Nutzen

In der Klinik erweist sich Rosiglitazon als wirksam sowohl auf die Hyperglykämie als auch auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. Zahlreiche klinische Studien und die Postmarketing-Erfahrung der letzten zwei Jahre mit über zwei Millionen Patienten in der USA bestätigen die dauerhafte Wirksam-

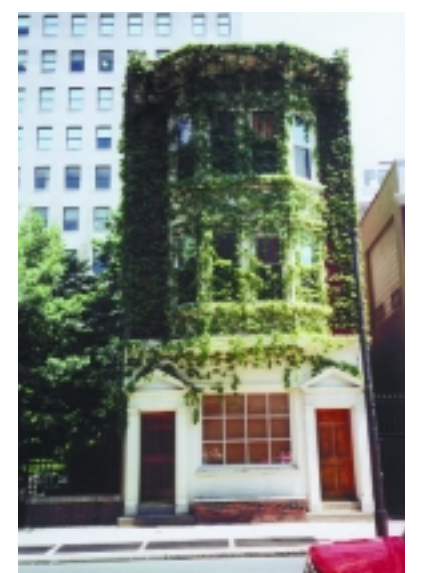
Überzeugende Verträglichkeit

Das umfangreiche Datenmaterial der Postmarketing-Erfahrung aus den letzten zwei Jahren bestätigt die gute Verträglichkeit von Rosiglitazon. Wie bei jedem Medikament gelten auch hier einige Vorsichtsmassnahmen. Eine regelmässige Kontrolle der Transaminasen ist notwendig, um hepatische Störungen zu erkennen. Bei herzinsuffizienten Patienten ist wegen der möglichen Flüssigkeitsretention unter Rosiglitazon Vorsicht geboten. Die im Zusammenhang mit Rosiglitazon beobachtete Gewichtszunahme ist wegen der Abhängigkeit von der Dosis und der Kombination mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (Gewichtszunahme bis zu 3 kg) zu relativieren. Die klinische Erfahrung hat ausserdem gezeigt, dass diese Gewichtszunahme schon nach einem Jahr ein Plateau erreicht. Im übrigen kommt es zu einer Fettumverteilung zu Gunsten des subkutanen Fettgewebes.

keit von Rosiglitazon auf die Blutzuckerkontrolle sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie. In der Monotherapie (8 mg/Tag) beträgt die Abnahme des glykolisierten Hämoglobins (HbA_{1c}) durchschnittlich 1 % und bleibt während 30 Monaten erhalten. In Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen wird die Insulinempfindlichkeit noch mehr gesteigert. Bei sämtlichen Patiententypen ermöglicht die Kombination von Rosiglitazon (8 mg/Tag) mit Metformin (2,5 g/Tag) eine Senkung des HbA_{1c} um 1,2 %, verglichen mit Metformin als Monotherapie. Bei der kombinierten Gabe von einem Sulfonylharnstoff und Rosiglitazon (4 mg/Tag) führt die Synergie der Kombinationspartner sogar zu einer 1,4 %-igen Abnahme des HbA_{1c} im Vergleich zur Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff. Zudem bewirkt Rosiglitazon eine bedeutende Steigerung der Insulinempfindlichkeit von ca. 80 % unter euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp, betonte **Professor Dr. Harold E. Lebovitz**, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn New York.

Mehr als ein Antidiabetikum

Wie die grossen epidemiologischen Studien, vor allem die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) belegen, ist der Diabetes mellitus zwar grundsätzlich eine Stoffwechselerkrankung. Vom Standpunkt der Folgeerkrankungen aus betrachtet, könnte man den Diabetes jedoch auch als kardiovaskuläre Erkrankung auffassen: So ist das Risiko eines Myokardinfarktes bei einem Diabetiker etwa gleich hoch wie bei einem Nichtdiabetiker,



Zwischen den Wolkenkratzern der typische Baustil in Philadelphia

der bereits einen Infarkt durchgemacht hat. Ungefähr 80 % der Diabetiker sterben an einer kardiovaskulären Erkrankung, die meistens mit einer Makroangiopathie verbunden ist.

„Aus diesem Grund ist der antiatherogene Effekt von Rosiglitazon von grösster Bedeutung“, erklärte **Professor Jay S. Skyler**, University of Miami School of Medicine. Dieser Effekt besteht aus:

- dem Einfluss auf das Serumlipidprofil, mit einer Zunahme des HDL-Cholesterins um 20 % und des LDL-Cholesterins um 3 %, wobei letzteres zugunsten grösserer weniger atherogener Partikel zunimmt,
- der Senkung des arteriellen Druckes, mit einer signifikanten Abnahme des diastolischen Drucks von 2,3 mmHg (Im Vergleich zu einer Erhöhung von 0,7 mmHg unter Glibenclamid),
- der Abnahme der Albuminurie, welche eng mit der Blutdrucksenkung korreliert.

Mehrere Tierversuche mit diabetischen Mäusen lassen eine das insulinsekretorische Potential der pankreatischen β -Zellen erhaltende, bzw. regenerierende Wirkung und damit eine Verzögerung der Krankheitsentwicklung vermuten.



Independence Hall

Vaskuläre und antiinflammatorische Wirkung

Insulin hat neben seinem Einfluss auf Blutzucker und Blutfette weitere vielfältige Wirkungen, insbesondere auf die Gefässe. Die Insulinresistenz geht mit einer unzureichenden Fibrinolyse in den Gefässwänden einher. Dies zeigt sich an einer Erhöhung des PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor Type1) im Plasma von Diabetikern. Durch eine Senkung der PAI-1-Aktivität entfaltet Rosiglitazon eine antithrombotische Wirkung. Zudem kommt es bei der Insulinresistenz oft zu einer Freisetzung von schädlichem Stickoxid im Gefässendothel, das eine verstärkte Vasokonstriktion auslöst und für einen grossen Teil der kardiovaskulären Komplikationen des Diabetes verantwortlich sein könnte.

Noch interessanter sind die in Philadelphia vorgestellten Studien, die auf einen möglichen antiphlogistischen Effekt von Rosiglitazon hinweisen. Anhand von Serumanalysen bei 350 Patienten unter Rosiglitazon oder Placebo ergab sich für Rosiglitazon ein eindeutiger Nachweis einer signifikanten Senkung des C-reaktiven Proteins (-30,3 %) sowie anderer Entzündungsparameter wie Interleukin 6 und der Leukozyten. **Prof. Paresh Dandona**, Leiter der Endokrinologie, University at Buffalo School of Medicine, Buffalo, und seine Forschergruppe konnten ihrerseits zeigen, dass Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo eine signifikante Zunahme der arteriellen Compliance (um den Faktor 2,5) sowie eine Abnahme von reaktiven oxygenierten Substanzen (-40 %) und Entzündungsparametern bewirkt. „Die Abnahme der Insulinresistenz könnte einen günstigen Einfluss auf das langfristige kardiovaskuläre Risiko haben“, lautet die Einschätzung von Prof. Dandona.



Strassen von Philadelphia