

Glitazone mit Metformin

Kombinationstherapie bei Typ-2-Diabetes

DANUTA STRYJEK-KAMINSKA

Die kombinierte Therapie Metformin plus Glitazon bietet aufgrund der synergistischen Wirkungen beider Substanzen derzeit die beste Möglichkeit, die Insulinresistenz und die verschiedenen Facetten des metabolischen Syndroms in den Griff zu bekommen.

Der Typ-2-Diabetes macht etwa 90 bis 95 Prozent der Diabetesfälle aus und wird zu einem der führenden Gesundheitsprobleme des 21. Jahrhunderts werden. Die Erkrankung entwickelt sich in der Regel im Rahmen eines metabolischen Syndroms. Unter diesem Begriff wird ein Komplex von Stoffwechselstörungen und assoziierten klinischen Erscheinungen verstanden, dessen Bestandteile zum Teil oder gemeinsam bei einem Patienten auftreten können und als Risikofaktoren für die Entwicklung der Arteriosklerose etabliert sind.

Das metabolische Syndrom besteht aus vier Hauptmerkmalen: Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 beziehungsweise Glukosetoleranzstörung, arterieller Hypertonie sowie Fettstoffwechselstörungen (VLDL und Triglyzeride erhöht, HDL erniedrigt).

Nach neueren Erkenntnissen müssen zum metabolischen Syndrom auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperinsulinämie, Insulinresistenz, Hyperurikämie, Hämostasestörung, Störungen der Endothelfunktion und Mikroalbuminurie gezählt werden.

Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt meistens das Endstadium eines über Jahre bis Jahrzehnte vorbestehenden metabolischen Syndroms dar. Dieses wiederum entwickelt sich vor allem bei Personen mit genetischer Disposition, die ausserdem an (erheblichem) Übergewicht sowie an Bewegungsmangel leiden.

Die Zunahme des Körpergewichts führt zur vermehrten Einlagerung von Fett in die Zellen, die dadurch zunehmend die Fähigkeit verlieren, Glukose zu metabolisieren. Ein vermindertes Ansprechen der Gewebe auf Insulin bezeichnet man als Insulinresistenz. Im Zustand der Insulinresistenz wird die mangelnde Insulinwirkung zunächst durch eine vermehrte Sekretion von Insulin kompensiert (Hyperinsulinämie). Schreitet die Insulinresistenz voran, ist die Betazelle nicht mehr in der Lage, genügend Insulin zu produzieren, die Glukosehämostase kann nicht mehr aufrechterhalten werden, und es entsteht ein manifester Diabetes mellitus.

Die unzureichende Glukoseverwertung betrifft Skelettmuskel, Fettgewebe und Leber. Dabei steht die Rolle der Skelettmuskulatur im Vordergrund, da enteral aufgenommene Glukose zu etwa 80 Prozent vom Muskel aufgenommen wird. Aufgrund der Insulinresistenz der Leberzellen wird die Glukosebildung in der Leber (Glukoneogenese) gesteigert. Die

Merk-sätze

- Die Beseitigung beziehungsweise Verminderung von Faktoren, welche die Entstehung einer Makroangiopathie fördern, sind bei der Therapie des Typ-2-Diabetes nicht weniger wichtig als die Blutzuckersenkung selbst.
- Der Blutzucker darf nicht mehr als der Auslöser aller Folgeerkrankungen gesehen werden. Deshalb müssen isolierte Blutzuckerkorrekturen durch ein komplexes, gefässorientiertes Behandlungskonzept ersetzt werden.
- Da es sich beim Typ-2-Diabetes nicht um einen absoluten Insulinmangel handelt, sondern um eine verminderte Insulinwirkung bei vorhandener, aber in ihrer Kinetik gestörter Insulinsekretion, ist eine exogene Insulinzufuhr zunächst in aller Regel nicht sinnvoll.
- Aufgrund der additiven Wirkungen von Metformin und Glitazonen besitzt die kombinierte Therapie einen hohen Stellenwert in der Behandlung des komplexen pathophysiologischen Bildes des Typ-2-Diabetes. Sie verspricht bei Typ-2-Diabetikern mit Übergewicht nicht nur die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, sondern auch diabetischen Spätkomplikationen vorzubeugen.

Glitazone mit Metformin

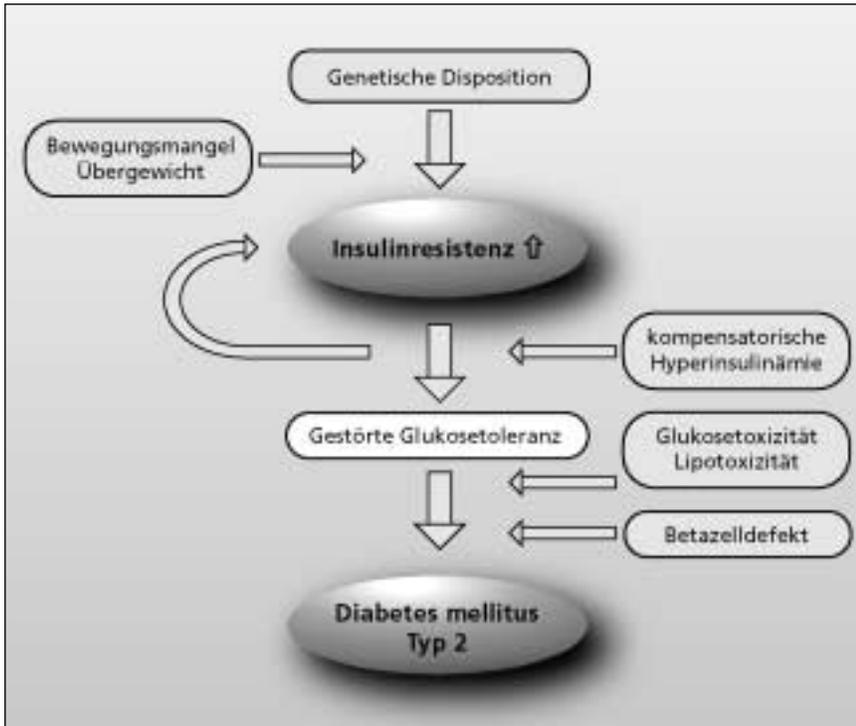


Abbildung 1: Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

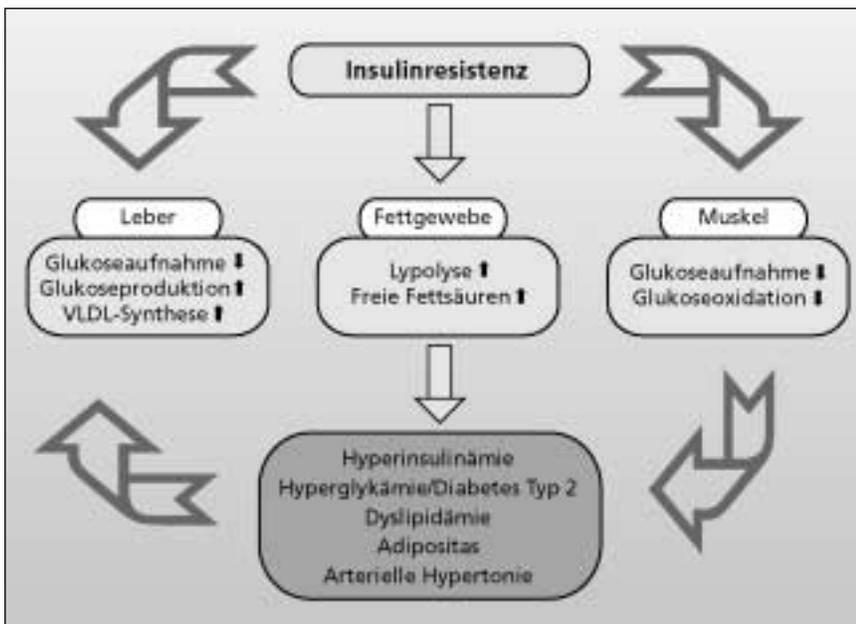


Abbildung 2: Konsequenzen der Insulinresistenz für die Stoffwechsellage

verminderte Glukoseaufnahme in Skelettmuskel und Fettgewebe und die gesteigerte Glukoseproduktion in der Leber führen zur Hyperglykämie. Eine chronisch erhöhte Glukosekonzentration verursacht per se eine Abnahme

der Empfindlichkeit der Betazellen auf den Glukosereiz, das heißt, diese sind nicht mehr in der Lage, mit einer adäquaten Insulinsekretion zu reagieren (Glukosetoxizität). Folge der Insulinresistenz der Fettzellen ist eine gesteigerte Lipolyse und

vermehrte Produktion der freien Fettsäuren. Die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren trägt dazu bei, dass die Glukoseoxidation im Muskelgewebe verringert und die Glukoseproduktion in der Leber noch mehr stimuliert wird (Abbildung 1). Darüber hinaus führt die erhöhte Konzentration von freien Fettsäuren und Triglyzeriden zusätzlich zur Hemmung der Insulinsekretion (Lipidtoxizität).

Diabetische Makroangiopathie

Nach heutiger Erkenntnis steht die Insulinresistenz im Mittelpunkt der komplexen Stoffwechselstörung und ist mit der Entwicklung atherosklerotischer Folgeerkrankungen beim Typ-2-Diabetes eng verknüpft (Abbildung 2). Die Hyperinsulinämie begünstigt zusätzlich die Entstehung von Dyslipoproteinämie, Hypertonus und Fettsucht, die als eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren gelten.

Die Atherosklerose in Koronar- und peripheren Gefäßen ist die Haupttodesursache bei Diabetikern (78% der Fälle). Sie manifestiert sich bei Zuckerkranken früher als bei Stoffwechselgesunden gleichen Alters, schreitet rascher voran und breitet sich häufig diffus über die peripheren Gefäßabschnitte der Zerebral-, Koronar- und Extremitätenarterien aus. Sie kann je nach betroffenem Gefäßgebiet zu akuten ischämischen Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder PAVK führen.

Da die die Gefäße schädigenden metabolischen Störungen bereits viele Jahre vor Manifestation des Diabetes mellitus vorhanden sind, steigt das Risiko für vaskuläre Ereignisse schon im Stadium der gestörten Glukosetoleranz, also in einem Stadium, in dem Nüchternblutzucker und HbA_{1c}-Wert noch im Normbereich sind. Häufig liegen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kardiovaskuläre Folgeerkrankungen vor (40% Makroangiopathie).

Um einen ausreichenden Schutz für Herz, Gehirn und andere Organe zu gewährleisten, ist aber eine gezielte medikamentöse Therapie der Insulinresistenz und damit eine pathophysiologisch begründete Behandlung des Typ-2-Diabetes die logische Konsequenz, denn die alleinige Kontrolle

Glitazone mit Metformin

der Hyperglykämie hat nur sehr begrenzt Einfluss auf die Rate der kardiovaskulären Ereignisse (Interventionsstudien, UKPDS 1998).

Pathophysiologisch orientierte Therapie der Insulinresistenz

Gedankliche Grundlage jeder Therapie beim Typ-2-Diabetes ist die Tatsache, dass es sich hierbei nicht um einen absoluten Insulinmangel, sondern um eine verminderte Insulinwirkung bei aber prinzipiell vorhandener, wenngleich in ihrer Kinetik gestörter Insulinsekretion handelt. Daher ist eine exogene Insulinzufuhr zunächst in aller Regel nicht sinnvoll. Vielmehr muss versucht werden, durch geeignete Massnahmen eine Verbesserung der endogenen Insulinwirkung zu erreichen.

Glitazone

Mit der Einführung der Glitazone steht seit dem Jahr 2000 in Deutschland erstmals ein pathophysiologisch orientierter Therapieansatz des Typ-2-Diabetes zur Verfügung. Die Glitazone entfalten ihre Wirkung über eine Aktivierung von so genannten PPAR-Rezeptoren im Zellkern, die über komplexe Wege unter anderem zur Genexpression einer Vielzahl von Funktionsproteinen wie zum Beispiel Glukosetransportern (GLUT-1) und Enzymen führen. Hierdurch werden Gene in Muskel, Fettgewebe und Leber aktiviert. Gestiegerte muskuläre Glukoseaufnahme, verminderte Lipolyse und Inhibierung der Fettsäureoxidation sind einige Folgen dieser Rezeptoraktivierung. Die verbesserte Insulinsensitivität, in der ersten Linie in der Skelettmuskulatur, aber auch in den Adipo- und Hepatozyten, führt zum Rückgang der Symptome des metabolischen Syndroms.

Anstatt die Insulinkonzentration weiter zu erhöhen, senken Glitazone über die bessere Nutzung des zirkulierenden Insulins die Nüchternglukosekonzentration um zirka 30 bis 50 mg/dl und die HbA_{1c}-Konzentration um 1,2 bis 1,5 Prozent. Gleichzeitig werden die bei der Insulinresistenz kompensatorisch erhöhten Insulinspiegel

reduziert, womit sich auch eine Entlastung der Bauchspeicheldrüse verbindet. Die langfristige Entlastung der Betazellen der Langerhans-Inseln trägt zu einer Verbesserung des Insulinsekretionsvermögens bei. Darüber hinaus wirkt sich die Therapie positiv auf das Lipidprofil aus. Glitazone vermindern die Plasma-Triglyzeridkonzentration um zirka 30 Prozent, senken die Konzentration der freien Plasma-Fettsäuren um zirka 10 bis 20 Prozent und lassen die protektive HDL-Cholesterinfraktion ansteigen.

Pioglitazon zeigt einen besonders günstigen Effekt auf pathologische Lipidprofile (HDL ca. +18%; Triglyzeride und freie Fettsäuren ca. -30%). Ferner reduziert es auch die VLDL-Synthese in der Leber und senkt damit indirekt die Konzentration triglyzeridreicher LDL-Partikel.

Neben den günstigen Effekten auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel entfalten Glitazone auch eine ganze Reihe von Wirkungen, die für das vaskuläre Risikoprofil von Bedeutung sind. In tierexperimentellen Studien wurden folgende gefässprotektive Effekte beschrieben:

- Relaxation der Koronararterien
- Verbesserung der Makrophagenaktivität in atherosklerotischen Läsionen
- verminderte Einwanderung von glatten Gefäss-Muskelzellen
- Hemmung der Thrombozytenadhäsion
- Verringerung der Intima-Media-Dicke
- Zunahme des Herzgewichts und Reduktion der Hinterwanddicke unter linksventrikulärer Druckbelastung
- Aktivierung der Fibrinolyse
- Senkung der vaskulären Entzündungsparameter (Interleukin-6, CRP, Fibrinogen, Leukozyten, PAI-1).

Bei nichtdiabetischen Patienten verbessern Glitazone den kardialen Blutfluss und senken den Blutdruck (systolisch um 4,4%, diastolisch um 8,7%). Der Blutdruckabfall ist kombiniert mit einer Steigerung der Insulinsensitivität im euglykämischen, hyperinsulinämischen Clamp. Bei Typ-2-Diabetikern kommt es unter Glitazon-Therapie zur Besserung der endothelialen Funktion und zum Abfall der Endothelfunktionsparameter (E-Selektin um 11%, PAI-1 um 37%), zur Senkung des Blutdrucks (systolisch wie auch diastolisch), zu

Diäten unter der Lupe

Erfolgreich abnehmen bei Diabetes

«Rund 80 Prozent aller Typ-2-Diabetiker sind, wenn die Krankheit entdeckt wird, mehr oder weniger deutlich übergewichtig. Aber auch immer mehr Typ-1-Diabetiker haben Gewichtsprobleme», heisst es in der Mai-Ausgabe des «Diabetes-Journals». Schon ein paar Kilo weniger verbessern die Blutzuckereinstellung deutlich, in vielen Fällen können sogar blutzuckersenkende Tabletten eingespart oder das Insulin reduziert – vielleicht sogar abgesetzt – werden. Auch übergewichtige Typ-1-Diabetiker profitieren von einer Gewichtsabnahme.

Woran halten, wenn man abnehmen möchte?

Das «Diabetes-Journal» hat einige der derzeit gängigen Diäten und Abnehmprogramme unter die Lupe genommen. Das Ergebnis: Empfehlenswert – für Diabetiker wie für Nichtdiabetiker – sind langfristige Programme mit Ernährungstraining und Bewegung, die auf einer energiereduzierten Mischkost beruhen. Sie garantieren Abwechslung und ausreichende Nährstoffzufuhr. Die Erfolgsaussichten sind gut, wenn man das erlernte Essverhalten langfristig beibehält. Beispiele hierfür sind die «Brigitte-Diät», das Buch «Erfolgreich abnehmen bei Diabetes» von Dr. D. Hauner und Prof. H. Hauner, das Programm der «Weight Watchers» und das Dauerprogramm der Deutschen Gesellschaft für Ernährung «Ich nehme ab». Nicht oder nur eingeschränkt empfehlenswert sind zum Beispiel Blutgruppendiäten, Fasten, FdH oder Trennkost-Diäten.

Glitazone mit Metformin

einer signifikanten Reduktion der Intima-Media-Dicke (bereits nach dreimonatiger Therapie) und zur Verbesserung der Mikrozirkulation in der Haut (nach 16-wöchiger Therapie). Bei Patienten mit Mikroalbuminurie senken Glitazone die Proteinausscheidung im Urin. Ferner wurden auch antiproliferative Wirkungen der Glitazone auf humane Gefässzellen (Inhibierung der Apoptose, Proliferation, Proteinexpression) beschrieben.

Die Glitazone sind gut verträglich und zeichnen sich durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Bei Pioglitazon und Rosiglitazon gibt es keine Hinweise auf eine Hepatotoxizität. Unter einer Langzeittherapie wurden leichte Gewichtszunahme, Hämoglobinabfall und milde Ödeme beobachtet. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht, das heisst, die Glitazone können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Kontraindikationen sind: Leberfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft und Stillzeit.

Biguanide

Biguanide verzögern die Glukoseresorption aus der Darmwand und glätten damit die postprandialen Glukoseprofile. Auch hemmen sie die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber. Sie steigern die Glykogensynthese, erhöhen geringfügig Glukoseaufnahme und -verbrauch durch Muskulatur und Fettzellen, erleichtern eine Gewichtsreduktion (Appetithemmung), senken die Triglyzerid- und Cholesterinkonzentration und führen zu einer Reduktion der freien Fettsäuren und der Lipidoxidationsrate.

Das Biguanid Metformin war der grosse Gewinner der britischen Studie UKPDS, in der der souveräne (den anderen Medikamenten überlegene) antiatherogene Aspekt dieser Substanz gezeigt werden konnte. Klinische Studien belegen, dass Metformin insbesondere die Nüchternglukose um 3,3 bis 3,9 mmol/l, das HbA_{1c} um 1,5 bis 2,0 Prozent, Triglyzeride um 20 bis 50 Prozent und das LDL-Cholesterin um zirka 10 Prozent senkt. Ferner sind unter Metformintherapie eine Senkung der PAI-1-

Tabelle: Kontraindikationen einer Biguanid-Therapie

- Niereninsuffizienz (ältere Menschen!)
- schwere Störungen der Gewebepfusion (Herzinsuffizienz, pulmonale Ventilationsstörungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit)
- Lebererkrankungen
- Infektionen
- Alkoholmissbrauch

Konzentration und eine Hemmung der Fibrinolyse beschrieben. Hinzu kommt ein günstiger Effekt auf den Gewichtsverlauf: 2 bis 3 kg Gewichtsverlust innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsbeginn. Die Nebenwirkungen sind meist nur initial und passager. Hierzu zählen Meteorismus und Flatulenz, Übelkeit und epigastrischer Druck, Appetitlosigkeit und metallischer Geschmack im Mund. Diese harmlosen Nebenwirkungen sind subjektiv unange-

●●● pharmanews ●●●

Interessante und attraktive Serviceleistungen für medizinische Fachpersonen auf www.merck-pharma.ch

Die Firma Merck (Schweiz) AG möchte über ihren aktuellen Internetauftritt und die damit verbundenen attraktiven Serviceleistungen informieren. Mit einem Klick auf www.merck-pharma.ch «surfen» Sie nicht nur durch ein vielfältiges Angebot, sondern können auch Literatur, Broschüren und interaktive Tools wie die CD-Rom *Berechnung des koronaren Risikos* bestellen. Mit diesem speziell von Merck (Schweiz) AG

entwickelten Computerprogramm lassen sich die koronaren Risikofaktoren Ihrer Patienten spielend einfach berechnen.

Ziel des aktualisierten Auftritts ist, medizinische Fachpersonen über die eigene Produktpalette (Concor®, Lodoz®, Dancor®, Glucophage®, Glucovance®, Euthyrox®, Campral®), sowie über Literatur, Latest News und regionale Fortbildungsveranstaltungen zu informieren. Auf «Meet

the Expert» haben Sie die Möglichkeit, sich mit Spezialisten aus dem Gebiet der Kardiologie, Diabetologie und Endokrinologie auszutauschen. Testen Sie Ihr Fachwissen auf «Test yourself» und überprüfen Sie direkt online, ob Sie mit Ihrer Antwort richtig liegen. Überzeugen Sie sich selber von den vielen Möglichkeiten bei einem Besuch auf www.merck-pharma.ch ! ●

Glitazone mit Metformin

Handelsnamen der im Text erwähnten Wirkstoffe

Biguanide:

Metformin Gluconormin® mite/forte
Glucophage® mite/forte
Metformin® 500/850

Glitazone:

Pioglitazon Actos®
Rosiglitazon Avandia®

nehm und zwingen 4 bis 5 Prozent der Patienten zum Absetzen der Therapie. Um gastrointestinale Nebenwirkungen, die sich bei 70 Prozent der Betroffenen innerhalb von Wochen zurückbilden, möglichst zu vermeiden, soll die Therapie einschleichend erfolgen. Laktazidose als gefährlichste Nebenwirkung ist extrem selten und tritt wahrscheinlich nur unter Missachtung der Kontraindikationen (Tabelle) auf.

Bei geplanten Röntgenkontrastmitteluntersuchungen muss Metformin unmittelbar vor dem Eingriff abgesetzt und darf erst 48 Stunden nach der Untersuchung wieder angesetzt werden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion hat sich durch den Eingriff nicht verschlechtert. Die früher übliche Karenzzeit von 48 Stunden vor der Kontrastmittelgabe ist heute obsolet.

Kombinationstherapie als neue Chance für Typ-2-Diabetiker

Aufgrund der additiven Wirkungen von Metformin und Glitazonen besitzt die kombinierte Therapie einen hohen Stellenwert in der Behandlung des komplexen pathophysiologischen Bildes des Typ-2-Diabetes. Sie verspricht bei Typ-2-Diabetikern mit Übergewicht nicht nur die Blut-

zuckerkontrolle zu verbessern, sondern auch diabetischen Spätkomplikationen vorzubeugen. Der frühzeitige Einsatz einer kombinierten kausalen Therapie der Insulinresistenz mit einem positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil des Typ-2-Diabetikers kann damit auch die Gesamttherapiekosten senken.

Pioglitazon und Rosiglitazon sind auch in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und mit Metformin zugelassen. Bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulinresistenz im Vordergrund steht, sollte die Kombination Metformin plus Glitazon bevorzugt werden. Diese führt dazu, dass sich zwei Wirkprinzipien ergänzen: Metformin hemmt vornehmlich die hepatische Glukoneogenese, und die Glitazone verbessern hauptsächlich die Insulinsensitivität in den peripheren Zielorganen.

Unter der Kombinationstherapie zeigen sich eine zusätzliche Senkung des Blutzuckers um 13 bis 26 Prozent und eine Reduktion des HbA_{1c} um 0,6 bis 0,8 Prozent im Vergleich zur Metformin-Monotherapie. Auch sind in Bezug auf die Senkung des HDL-Cholesterin- und des Triglyzeridwerts Synergien zu beobachten: Glitazone reduzieren sowohl nüchtern als auch postprandial die freien Fettsäuren, Metformin dagegen zeigt keinen Nüchtern-effekt und nur eine schwächere Wirkung auf die postprandiale Fettsäurekonzentration als Glitazone. Eine Erhöhung der insulinstimulierten Glukoseaufnahme in den Herzmuskel ist als weiterer günstiger Glitazon-Effekt in der Kombinationstherapie zu sehen. Hypoglykämiegefahr besteht keine. Die Kombinationstherapie führt zu einer Minimierung der Nebenwirkungen und einer Maximierung der erwünschten Wirkungen (besonders vorteilhaft bei älteren Patienten).

Die Einstiegsdosis beträgt für Pioglitazon einmal täglich 15 mg und kann auf einmal täglich 30 mg erhöht werden. Die Rosiglitazon-Therapie wird mit 4 mg als Einmaldosis oder in zwei Dosen von je 2 mg eingeleitet. Eine Erhöhung auf 8 mg täglich ist möglich. Die Metformintherapie soll mit kleinen Dosen beginnen (500 mg ein- bis zweimal täglich) und diese sollten allmählich bis zum gewünschten Effekt gesteigert werden. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt nach neuesten Erkenntnissen 2 x 1000 mg. ●

*Dr. med. habil./Univ. Krakow
Danuta Stryjek-Kaminska
Internistin, Endokrinologin,
Diabetologin DGG
D-Wiesbaden
Tel. 0049-0611 374 242
Fax 0049-0611 395 40
E-Mail: Stryjek-Kaminska@web.de*

Diese Arbeit erschien zuerst in
«Der Allgemeinarzt» 8/2003.

Die Übernahme erfolgt mit freundlicher
Genehmigung von Verlag und Autorin.

Interessenkonflikte: keine