

Pioglitazon senkt Diabetesrisiko bei eingeschränkter Glukosetoleranz

Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie

Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an Diabetes zu erkranken und kardiovaskuläre Krankheiten zu entwickeln. Eine im «NEJM» publizierte Studie zeigt, dass der Insulinsensitizer Pioglitazon das Diabetesrisiko für diese Patienten deutlich reduzieren kann.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Die natürliche Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verläuft über eine erhöhte Insulinresistenz bei normaler Glukosetoleranz via eine eingeschränkte Glukosetoleranz hin zur manifesten Zuckerkrankheit. Mehr als 10 Prozent der Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz haben schon Zeichen einer diabetischen Retinopathie, viele leiden bereits unter einer peripheren Neuropathie.

Da die pathophysiologischen Störungen bereits bei eingeschränkter Glukosetoleranz wirksam sind, liegt es nahe, schon in diesem Stadium einzugreifen,

um die Entwicklung hin zu einem manifesten Diabetes zu verhindern.

Dabei sind in erster Linie Lifestyle-Veränderungen gefragt, die aber oft nicht (allein) zum Erfolg führen. Auch Antidiabetika können ihren Beitrag leisten. Metformin, so zeigte eine Studie, kann das Risiko eines Übergangs in den manifesten Typ-2-Diabetes um etwa 30 Prozent verringern.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe ist der Frage nachgegangen, ob dies auch mit dem Insulinsensitizer Pioglitazon gelingt. Dazu nahm sie 602 Patienten im mittleren Alter von 52 Jahren in eine plazebokontrollierte Studie auf. Einschlusskriterien waren eine eingeschränkte Glukosetoleranz (2-h-BZ zwischen 140 und 199 mg/dl), ein BMI von mindestens 25 und ein Nüchternblutzucker zwischen 95 bis 125 mg/dl. Zudem wurde mindestens ein weiterer Diabetesrisikofaktor für die Aufnahme in die Studie verlangt.

Die Studienteilnehmer erhielten zunächst 30 mg Pioglitazon pro Tag oder aber Plazebo. Nach einem Monat wurde die Pioglitazondosis auf 45 mg pro Tag erhöht. Die Teilnehmer kamen im ersten Jahr alle 2 Monate zu Kontrolluntersuchungen, im zweiten Jahr alle 3 Monate. Das mittlere Follow-up betrug 2,4 Jahre.

Im Ergebnis zeigte sich eine jährliche Diabetesinzidenzrate von 2,1 Prozent in der Pioglitazongruppe, gegenüber 7,6 Prozent in der Plazebogruppe. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 72 Prozent (HR für die Konversion: 0,28). 48 Prozent erreichten unter Pioglitazon wieder normale Glukosetoleranzwerte, was immerhin auch bei 28 Prozent der Plazebogruppe der Fall war. Im Vergleich mit Plazebo sanken unter Pioglitazon der Nüchternblutzucker (11,7 vs. 8,1 mg/dl) und der 2-Stunden-Blutzucker (30,5 vs. 15,6 mg/dl).

Pioglitazon wirkte aber nicht nur günstig auf den Blutzucker. So wurde in der Verumgruppe auch ein Abfall des diastolischen Blutdrucks (um 2,00 mmHg) registriert, das HDL-Cholesterin stieg an. Zudem reduzierte sich die Intima-media-Dicke in der A. carotis. Dieser Surrogatparameter ist, nach Angaben der Autoren, sehr stark korreliert mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Er bedeutet einen eigenständigen prädiktiven Wert, über die Aussagen der üblichen Risikofaktoren hinaus. Das könnte bedeuten, dass Pioglitazon einen gewissen Schutz gegenüber der Progression atherosklerotischer Erkrankungen bietet. Dafür sprechen nach Angaben der Autoren auch die Ergebnisse der PROactive-Studie, die eine Verringerung koronarer Plaques, nicht-tödlicher Infarkte und Schlaganfälle unter Therapie mit Pioglitazon zeigte. Die Patienten nahmen im Mittel 3,9 Kilogramm (Plazebo: 0,77 kg) zu, bei 13 Prozent traten Ödeme auf (Plazebo: 6,4%). Ausgerechnet bei Patienten mit der grössten Gewichtszunahme waren die Betazellfunktion und die Insulinsensitivität am stärksten verbessert und eine HbA_{1c}-Reduktion nachweisbar (insgesamt war der Einfluss auf den HbA_{1c} nur marginal). Ob und inwieweit die Gewichtszunahme das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen und damit die mutmasslich kardioprotektiven Effekte zu konterkarieren vermag, darüber gibt die Studie keine Auskunft. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass im Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) Gewichtszunahme nicht mit vermehrten kardialen Ereignissen einherging.

Die Studie zeigt nach Meinung der Autoren, dass es gelingen kann, mit Pioglitazon das Diabetesrisiko bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz zu senken. Inwieweit die beobachteten erwünschten Nebeneffekte sich tatsächlich auf die Langzeitkomplikationen auswirken, müsse nun geklärt werden. ❖

Uwe Beise

Ralph A. DeFronzo, et al.: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364: 1104–1115.

Interessenlage: Die Studie wurde u.a. von der Herstellerfirma Takeda unterstützt.

Merksätze

- ❖ Die Konversionsrate von eingeschränkter Glukosetoleranz zum manifesten Diabetes konnte durch Pioglitazon um 72 Prozent verringert werden (verglichen mit Plazebo).
- ❖ Günstige Nebeneffekte waren: erhöhtes HDL-Cholesterin, diastolische RR-Senkung, verlangsamte Progression der Intima-media-Dicke der A. carotis.
- ❖ Hauptnebenwirkungen waren Gewichtszunahme (um 3,9 kg) und Ödeme (bei 12,9%).