Glitazon verhindert Diabetesmanifestation

Es klappt, aber wie ist es sinnvoll und einsetzbar?

Fragestellung: Kann die Einnahme von Pioglitazon bei Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) die Entwicklung eines Diabetes mellitus verhindern?

Hintergrund: Pioglitazon hat derzeit in Deutschland durch Erstattungsausschluss und Diskussion um Einzelfallregelungen einen sehr schweren Stand. Es ist aber trotz alledem ein Medikament, welches in die Pathophysiologie der Diabetesentwicklung kausal eingreifen kann. Zudem ist Pioglitazon im Nachgang zu der PIPOD-Studie immer wieder als Medikament der Wahl zur Prävention des Diabetes gehandelt worden, was prospektiv in der Studie ACT NOW getestet wurde. Es gibt genügend Argumente dafür, dass Pioglitazon mit seiner PPAR-gamma-vermittelnden Wirkung an Mitochondrien in Skelettmuskelzellen Diabetes mellitus verzögern kann. Die Daten aus der PIPOD-Studie zeigten sogar einen nachhaltigen Effekt von mehr als acht Monaten nach Absetzen des Glitazons an. Dieser Effekt wäre einzigartig für Medikamente in der Diabetesprävention, da bisher kein anderer Wirkstoff einen nachhaltigen Effekt in der Wash-Out-Phase hatte. Daher wurden die Ergebnisse von ACT NOW mit Spannung erwartet.

Patienten und Methodik: Im Rahmen der ACT-NOW-Studie wurden doppelblinde 602 Personen zufäl-

lig zur Pioglitazon- oder Placebogruppe randomisiert. Die mittlere Beobachtungszeit war 2,4 Jahre. Ein oraler Glukosetoleranztest erfolgte jährlich, die Konversion zum Diabetes wurde doppelt überprüft.

Ergebnisse: Die jährliche Inzidenzrate für Typ-2-Diabetes war 2,1% in der Pioglitazon- und 7,6% in der Placebogruppe. Damit ergibt sich eine signifikante relative Risikoreduktion von 72% durch Einnahme des Glitazons bei Personen mit IGT. Eine Konversion zur normalen Glukosetoleranz fand bei 48% der Personen mit Glitazon und 28% mit Placebo statt. Durch das Glitazon wurde die Nüchtern-glukose signifikant um 0,7 mmol vs. 0,5 mmol gesenkt, die 2-Stunden-Glukose um 1,6 mmol vs. 0,9 mmol. Der HbA_{1c} sank durch Pioglitazon bei Personen mit IGT um 0,2 %-Punkte. Weitere Effekte des Glitazons waren eine Reduktion des diastolischen Blutdrucks um 2 mmHg versus 0 mmHg und der Karotis-Intima-Media-Dicke um 31,5% sowie eine stärkere Zunahme des HDL-Cholesterins. Allerdings wurden die günstigen Effekte mit einer Gewichtszunahme von 3,9 kg vs. 0,7 kg mit Placebo und mehr Ödemen (12,9 vs. 6,4 in der Kontrollgruppe) erkauft.

Schlussfolgerungen: Pioglitazon verhindert Diabetes effektiv. Aber wie kann es adäquat eingesetzt werden?

DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. Mar 24;364(12):1104–15.

Kommentar: Pioglitazon hilft, Diabetes zu verhindern. Das konnte durch die Studie ACT NOW gezeigt werden. Dieses Ergebnis ist, relativ gesehen, das Beste im Vergleich zu dem aller anderen medikamentösen Diabetespräventionsstudien. Durch die Ergebnisse der PIPOD-Studie ist sogar zu erwarten, dass dieser Effekt noch nachwirkt, selbst wenn das Medikament abgesetzt wird, was in der vorliegenden Studie allerdings nicht untersucht wurde.

Es bleibt bestehen, dass die Einnahme von Pioglitazon günstige Effekte auf nahezu alle Parameter des metabolischen Syndroms hat, ausgenommen das Gewicht. Die messbaren günstigen Effekte werden mit einer signifikanten Gewichtszunahme von etwa 4 kg über 2,4 Jahre erkauft.

Was heißt das jetzt für uns? Sollen wir Pioglitazon zur Diabetesprävention einsetzen? In Programmen zur Prävention des Diabetes argumentieren wir immer, dass eine Reduktion des Gewichts und insbesondere eine

Reduktion der viszeralen Adipositas die Zielgrößen bei der Diabetesprävention darstellen. Die mit dem Glitazon behandelten Patienten haben an sich signifikant zugenommen, es bleibt zu untersuchen, ob die Gewichtszunahme durch eine stärkere Ödemneigung oder durch einen Umbau der Fettdepots im Körper zustande kam.

Ralph DeFronzo argumentiert immer wieder, dass unter Pioglitazontherapie viszerales Fett abgebaut und in subkutanen Fett umgewandelt wird. Stimmt das, hat Pioglitazon einen relevanten Platz als Instrument, um Diabetes mellitus zu verhindern. Allerdings wird es schwer, dies zu kommunizieren. Denn wie überzeugt man eine abnehmwillige Risikoperson im Rahmen einer Gewichtsreduktion davon, ein Medikament einzunehmen, mit dem das Gewicht steigt?

Prof. Dr. med. Peter E. H. Schwarz, Dresden