

Diabetesprävention bei gestörter Glukosetoleranz

Bekanntermaßen ist eine gestörte Glukosetoleranz mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Erkrankungen und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert. Interventionen, die die Konversion zu einem Typ-2-Diabetes mellitus verhindern oder verzögern, sind daher von großer klinischer Relevanz.

— Im Rahmen einer randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde untersucht, ob Pioglitazon bei Erwachsenen mit gestörter Glukosetoleranz das Risiko der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus reduzieren kann. Insgesamt wurden 602 Patienten randomisiert mit Pioglitazon oder mit Placebo behandelt. Das mediane Follow up betrug 2,4 Jahre. Die Bestimmung der Nüchternglukose erfolgte vierteljährlich, während ein oraler Glukosetoleranztest jährlich durchgeführt wurde. Bei Diagnose eines Diabetes mellitus wurde diese mittels Wiederholungsuntersuchung bestätigt.

Die jährliche Inzidenz für einen Typ-2-Diabetes betrug 2,1% in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe und 7,6% in der Placebogruppe. Damit betrug die Hazard Ratio für die Konversion in einen Diabetes mellitus in der Pioglitazon-Gruppe 0,28 (95 % Konfidenzintervall: 0,16-0,49; $p < 0,001$).

Eine Konversion in Richtung normaler Glukosetoleranz war bei 48% der Patienten in der Pioglitazon-Gruppe und 28% der Patienten in der Placebogruppe zu beobachten ($p < 0,001$). Die Behandlung mit Pioglitazon war im Vergleich zur Placebotherapie mit einer signifikanten Reduktion der Nüchternglukoselevel (Reduktion um 11,7 mg/dl vs. 8,1 mg/dl; $p < 0,001$), der 2-h-Glukose (Reduktion um 30,5 mg/dl vs. 15,6 mg/dl; $p < 0,001$) und des HbA_{1C} (Reduktion um 0,04% vs. einem Anstieg um 0,2%; $p < 0,001$) verbunden. Zudem war unter der Therapie mit Pioglitazon ein Abfall des diastolischen Blutdrucks (2,0 mmHg vs. 0,0 mmHg; $p = 0,03$), eine Verminde-



© Klaus Rose

Glukosetoleranz gestört – lässt sich ein Typ-2-Diabetes verhindern?

— rung der Intima-Media-Dicke (31%; $p = 0,047$) und ein größerer Anstieg des HDL-Cholesterins (7,35 mg/dl vs. 4,5 mg/dl; $p = 0,008$) zu beobachten. Die Gewichtszunahme war jedoch unter der Pioglitazonbehandlung deutlich größer als unter der Placebotherapie (3,9 kg vs. 0,77 kg; $p < 0,001$). Ebenso traten häufiger Ödeme unter Pioglitazontherapie auf (12,9% vs. 4,6%; $p = 0,007$).

Kommentar

Wieder einmal ließ sich zeigen, dass Glitazone die Progression einer gestörten Glukosetoleranz bzw. gestörten Nüchternglukose in Richtung Diabetes mellitus Typ 2 verzögern können. Dies ist im abgebrochenen Arm des Diabetes Prevention Program (DPP) bereits für Troglitazon angedeutet gewesen und die Daten der DREAM-Studie zeigen dies für Rosiglitazon. Für Pioglitazon gab es vergleichbare Daten bisher nur in einer nicht randomisierten Studie mit geringerer Patientenzahl, wobei hier Pioglitazon oder Rosiglitazon nach vorausgegangener Troglitazontherapie fortgesetzt wurde. Somit ist es erfreulicherweise nicht überraschend, dass in dieser randomisierten und im Vergleich zu den Vorstudien mit Pioglitazon auch besser geplanten Studie ebenfalls ein positiver Effekt von Pioglitazon nachzuweisen war. Bemerkenswert ist hier die Tatsache, dass die Risikoreduktion im Vergleich zu den Studien

mit reiner Lifestyle-Intervention doch etwas höher zu liegen scheint. Inwiefern dies jedoch wirklich einer Lifestyle-Modifikation überlegen ist, lässt sich aufgrund der aktuellen Datenlage momentan nicht sagen, da ein direkter Vergleich fehlt und im Gegensatz zu den größeren Lifestyle-Interventionsstudien in der hier vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen nur eine moderate Diätberatung erfolgte.

Zudem legen die Langzeitergebnisse des DPP ein

Anhalten des positiven präventiven Effektes einer Lifestyle-Intervention nahe, was für Pioglitazon aktuell noch unbekannt ist. Die Daten des Troglitazonarms im DPP deuten eher auf ein Verschwinden des positiven Effektes nach Absetzen der Therapie hin. Zudem bleibt nach den Erfahrungen mit Rosiglitazon offen, ob die aktuell beschriebene Risikoreduktion auch zu einer Verminderung von kardiovaskulären Endpunkten führt. Es ist durchaus denkbar, dass sich hier die Vor- und Nachteile einer Pioglitazontherapie aufwiegen.

Ganz abgesehen von dieser Diskussion ist derzeit Pioglitazon in Deutschland nicht mehr erstattungsfähig, was den Nutzen der hier präsentierten Daten für die tägliche Praxis einschränkt. Zusammenfassend muss trotz der sehr interessanten Ergebnisse betont werden, dass aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate und des Langzeiteffektes zur Diabetesprävention bei Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz oder Nüchternglukose eine Lifestyle-Intervention als am besten evaluierte Therapie gilt, auch wenn sich dies in der täglichen Praxis oft schwierig darstellt.

KNUT MAI MD, BERLIN ■

■ RA. DeFronzo et al.

Pioglitazon for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med. 364 (2011) 1104–1115