

**MMW-Fortbildungsinitiative:  
Diabetologie für den Hausarzt**

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

 Fachkommission Diabetes in Bayern –  
Landesverband der Deutschen  
Diabetes-Gesellschaft, Prof. Dr. M.  
Haslbeck, München (1. Vorsitzender),  
Institut für Diabetesforschung,  
Krankenhaus München-Schwabing,  
Kölner Platz 1, D-80804 München.  
Tel.: 089/30681; Fax: 3081733

Redaktion:

 Dr. med. Miriam Friske (Koordination);  
Prof. Dr. M. Haslbeck, Prof. Dr. P. Botter-  
mann, Dr. R. Renner, alle München.

**Typ 2 Diabetes**

# Verzögerte Manifestation und Prävention

VON H. MEHNERT

**Zahlreiche Studien haben sich mit der verzögerten Manifestation oder Prävention des Typ 2 Diabetes beschäftigt. Als besonders erfolgreich erwiesen sich dabei Lebensstiländerungen wie Gewichtsabnahme und körperliche Tätigkeit. Aber auch der Einsatz von oralen Antidiabetika und/oder ACE-Hemmer brachte günstige Resultate. Auffallend war die positive Beeinflussung der Makroangiopathie durch Alphaglukosidasehemmer.**

**D**ie Ergebnisse so genannter Präventions-Studien müssen kritisch hinterfragt werden: Weiß man doch nicht, ob die in solchen Studien vielfach gezeigte verhinderte Manifestation des Typ 2 Diabetes in einem bestimmten Zeitraum – was wahrscheinlich ist – nur eine Verzögerung der Manifestation ist oder aber einer echten Prävention entspricht. In einer Verlautbarung der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) zur Prävention bzw. verzögerten Manifestation des Typ 2 Diabetes klingt diese Problematik bereits in der Überschrift an [1].

Allerdings mindert diese Problematik nicht den Wert dessen, was wir im Folgenden kurz als „Prävention“ bezeichnen. Denn auch eine Verzögerung der Manifestation eines Typ 2 Diabetes um mehrere oder gar viele Jahre bedeutet einen deutlichen Gewinn im Hinblick auf die Lebenserwartung und -qualität.

**Aktuelle Studienlage**

Wegen der heute geforderten Evidenzbasis in allen medizinischen Bereichen sollen im Folgenden die wichtigsten bisher publizierten Studien beschrieben und auf noch laufende oder geplante Studien hingewiesen werden. In einer zusammenfassenden Diskussion soll versucht werden, das Wichtigste aus diesen Studien und Vorhaben herauszuarbeiten.

**Abgeschlossene Studien**
**Intensivbetreuung: nachhaltige Verbesserung der metabolischen Situation**

Zu Beginn ist sicherlich die finnische Studie von Tuomilehto und Mitarbeitern [2] zu diskutieren, in die 522 übergewichtige Patienten mit gestörter Glukosetoleranz eingeschlossen wurden. Entweder wurden die Patienten in einer Kontrollgruppe mit gewissen Lebensstiländerungen behandelt (Ernährungstherapie und Muskelarbeit) oder aber nach besonders intensiver Beratung mit Gewichtsabnahme und vermehrter körperlicher Aktivität.

Die Untersuchungsdauer erstreckte sich auf 3,2 Jahre. Dabei ergab sich eine 58%ige relative Reduzierung im Auftreten eines Diabetes in der Interventionsgruppe verglichen mit der weniger intensiv behandelten Kontrollgruppe. Besonders überzeugende Ergebnisse waren zu erzielen durch

- eine 5%ige Gewichtsabnahme,
- eine verminderte Aufnahme von Fett (weniger als 30% der Gesamtkalorien),
- die Reduzierung der Aufnahme gesättigter Fette,
- die Aufnahme von faserhaltigen Lebensmitteln und
- vor allem auch durch die gezielte körperliche Tätigkeit.

Diese Studie (DPS) hat weltweit Aufsehen erregt und große Anerkennung ge-

**Prof. Dr. med. Hellmut Mehnert**  
München, Vorsitzender  
des deutschen Dachverbandes Endokrinologie/Diabetologie



funden. Der Erstautor Tuomilehto wurde mehrfach mit bedeutenden wissenschaftlichen Preisen ausgezeichnet.

**Intensive Lebensstiländerung und Metformin im Vergleich**

Wenig später erfolgte die Veröffentlichung des Diabetes Prevention Programm (DPP), einer amerikanischen Studie, in die mehr als 3000 Probanden einbezogen wurden [3, 4, 5]. Bei den Probanden handelte es sich ebenfalls um glukoseintolerante Personen (gestörte Glukosetoleranz, impaired glucose tolerance, IGT), die auf drei Interventionsgruppen verteilt wurden.

Wie in der finnischen Studie wurde eine Gruppe mit intensiver Ernährungs- und Bewegungstherapie behandelt, eine zweite erhielt Metformin und die dritte (Kontroll-)Gruppe Placebo. Auch bei den letzten beiden Gruppen wurden natürlich gewisse Standard-Empfehlungen im Hinblick auf Diät und körperliche Bewegung gegeben.

Nach 2,8 Jahren Studiendauer ergab sich – genau wie in der finnischen Studie

– eine 58%ige relative Reduzierung in der Progression des Diabetes in jener Gruppe, die allein intensiv den Lebensstil verändert hatte. Wenn man diese Änderung nicht auf die Placebo-Gruppe, sondern auf die sog. absolute Inzidenz – also auf das Auftreten eines manifesten Diabetes schlechthin – bezog, betrug der Wert 4,8%.

Immerhin 31% relative Reduktion der Progression der Typ 2 Diabetes-Quote wurde in der Metformin-Gruppe beobachtet bei einer absoluten Diabetes-Inzidenz von nunmehr bereits 7,8%. Die absolute Inzidenz der Kontroll-Gruppe betrug dagegen sogar 11%. Etwa 50% der intensiv behandelten Probanden erreichten eine mehr als 7%ige Gewichtsreduktion und 74% waren erfolgreich in einem Programm zur Bewegungstherapie tätig (mindestens 150 Minuten pro Woche zusätzliches schnelles Spazierengehen).

#### **Glitazone: Beeinflussen sie den Verlauf der Glukosetoleranz?**

In der TRIPOD-Studie wurde eine kleine Zahl von Frauen mit vorangegangenen Gestationsdiabetes (235 Frauen spanischer Abkunft) einbezogen, die entweder Placebo oder Troglitazon erhielten [6]. Troglitazon ist inzwischen aus dem Handel genommen worden und kann sinnvoll durch die nicht lebertoxischen Insulin-Sensitizer Rosiglitazon oder Pioglitazon ersetzt werden.

In dieser Studie wiesen 56% der Probanden unter Troglitazon eine relative Reduktion im Fortschreiten des Diabetes auf. Interessanterweise blieben die präventiven Effekte auch nach einer troglitazonfreien Periode von mehr als acht Monaten erhalten. Deswegen wird diskutiert, ob bei dieser (und evtl. bei jeder anderen) Glitazon-Studie der natürliche Verlauf der Glukosetoleranz beeinflusst wird und dass es möglich ist, bei bestimmten Patientengruppen nicht nur eine Verzögerung der Manifestation, sondern sogar eine echte Prävention des Typ 2 Diabetes herbeizuführen. Dies ist aber noch Spekulation.

#### **STOP-NIDDM-Studie: Vorbeugen mit früher Acarbose-Gabe**

Ausführlicher besprochen werden sollen die zum Teil ganz neuen Ergebnisse der so

genannten STOP-NIDDM-Studie. Hier wurde im Wesentlichen der Einfluss von Acarbose auf die Diabetesmanifestation, aber auch auf mögliche kardiovaskuläre Ereignisse geprüft [7].

Acarbose ist ein Alphaglukosidasehemmer, der die unerwünschten erhöhten postprandialen Glukosespiegel vermindert und damit eine effektivere Wirkung des Insulins vermittelt: Bei längerer Einnahme von Acarbose kommt es zu einer Besserung der Insulinresistenz und zu einer Verminderung der Belastung der Insulin produzierenden Betazellen.

In der STOP-NIDDM-Studie wurde deshalb versucht – wie bei den anderen, o. g. Untersuchungen –, Probanden mit gestörter Glukosetoleranz zu behandeln und zu überprüfen, ob auf diese Weise eine Manifestation des Diabetes verzögert oder verhindert werden kann. An der Studie nahmen 1429 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz teil, die im Durchschnitt über 3,3 Jahre entweder mit 3 x 100 mg Acarbose oder mit Placebo behandelt wurden. Sie waren im Wesentlichen übergewichtig und wiesen etwa zur Hälfte eine Hypertonie bzw. Dyslipoproteinämie auf. Damit war eine Probanden-Gruppe gegeben, die alle Eigenschaften des „Metabolischen Syndroms“ verbunden mit einem hohen Risiko zur Entwicklung eines Typ 2 Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko aufwies.

Als Resultat ergab sich, dass die frühzeitige medikamentöse Intervention mit Acarbose dem Typ 2 Diabetes vorbeugen kann. Es zeigte sich eine relative Verminderung der Neuerkrankungsrate um bis zu 36%. Unter der Therapie mit Acarbose nahm das Körpergewicht etwas ab, unter Placebo geringfügig zu. Aber auch nach rechnerischer Berücksichtigung der Gewichtsveränderungen erwies sich die eigenständige Wirkung der Acarbose auf die Diabetesentwicklung als hochsignifikant.

Unterschiede in der Wirkung ergaben sich weder im Hinblick auf das Geschlecht noch auf das Lebensalter oder die Körpergewichtsklassen. Acarbose reduzierte überdies nicht allein das Diabetesrisiko, sondern führte bei einer Reihe von Personen sogar zu einer Normalisierung der Glukosetoleranz-Störung: Die Rate lag um 30% signifikant höher als unter Placebo.

#### **Weniger kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinfarkte**

Eine zusätzliche Auswertung der STOP-NIDDM-Studie [8] ergab ein weiteres hochinteressantes Ergebnis: Unter Acarbose traten 49% weniger kardiovaskuläre Ereignisse und sogar 91% weniger Herzinfarkte auf als unter Placebo.

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen hatten in den letzten Jahren zu der Annahme geführt, dass der post-

wurde. Da die vorgelegten Ergebnisse für viele Diabetologen völlig unerwartet und außergewöhnlich interessant waren, hat man die Ergebnisse zusätzlich einer unabhängigen, nicht an der Studie beteiligten Kardiologengruppe vorgelegt, die die Relevanz der günstigen Resultate geprüft und bestätigt hat.

Mit der Einwirkung von Acarbose und Metformin hatte sich bereits vorher eine chinesische Arbeitsgruppe beschäftigt [9], die den präventiven Effekt dieser Substanzen auf die Progression des Diabetes bei einer kleineren Probandenzahl mit gestörter Glukosetoleranz über drei Jahre prospektiv überprüfte. Die Autoren stellten fest, dass der Diabetes primär eine Inzidenz von 11,6% aufwies und dass in einer mit konventioneller Diät und Muskelarbeit behandelten Gruppe diese Rate noch 8,2% ausmachte. Die pharmakologische Intervention mit Acarbose bewirkte jedoch einen weiteren Abfall dieser jährlichen Diabetesinzidenz auf 2% und mit Metformin auf 4,1%.

Diese Ergebnisse dürfen nicht so gedeutet werden, dass – etwa im Gegensatz zur finnischen Studie – die Intervention mit Diät und körperlicher Bewegung kaum Erfolg hatte. In der chinesischen Studie waren ja keine besonderen Maßnahmen erfolgt, die zu einer Intensivierung dieser Lebensstiländerungen geführt hatten wie in der finnischen Studie. Bewusst schreiben die Chinesen, dass es sich bei dieser Kontrollgruppe um Probanden handelte, die nur „konventionell“ mit Diät und körperlicher Bewegung behandelt wurden.

#### **ACE-Hemmer wirken günstig**

Im Zusammenhang mit diesen Studien soll auch die HOPE-Studie [10] erwähnt werden, in der der Einfluss des ACE-Hemmers Ramipril auf kardiovaskuläre Risiken, aber eben auch auf die Entstehung eines Typ 2 Diabetes geprüft wurde. Fast 10 000 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko wurden in die Studie einbezogen und erhielten entweder 10 mg Ramipril oder Vitamin E. Dabei zeigte sich, dass Ramipril die Todesraten und den Anteil an Herzinfarkten sowie an Schlaganfällen bei diesen Hochrisikopatienten deutlich senkte.

Gleichsam als Nebeneffekt ergab sich, dass unter Ramipril nur 102 neue

Diabetesfälle (3,6%) auftraten, während dies in der Placebogruppe 155 (5,4%) Probanden waren. Der alte Befund, dass ACE-Hemmer die Insulinresistenz günstig beeinflussen, hat durch diese Ergebnisse eine erneute Bestätigung gefunden.

#### **Alkohol- bzw. Kaffeekonsum und Diabetesmanifestation**

Beinahe als Kuriosität mag ein Ergebnis gelten, das aus der Harvard Medical School stammt und von einer prospektiven Zwölfjahresstudie bei fast 50 000 Männern herrührt [11]. Es wurde untersucht, ob Patienten mit mäßigem Alkoholkonsum (15 bis 29 Gramm pro Tag) im Vergleich zur Alkoholabstinenz Unterschiede in der Diabetesmanifestation zeigen. In der Tat erwies sich, dass häufige, kleine Alkoholmengen die größte Protektion im Hinblick auf die Manifestation des Typ 2 Diabetes mit sich bringen, wobei mit einem 36% niedrigeren relativen Risiko sogar eine hohe Signifikanz erzielt wurde. Gleichgültig war, um welche Alkoholika es sich handelte. Alle hatten den gleichen protektiven Effekt.

Eine eben veröffentlichte Studie bei über 17 000 Probanden [12] belegte überdies, dass der reichliche Genuss von Kaffee (mindestens sieben Tassen täglich) das Risiko, einen Typ 2 Diabetes zu entwickeln, signifikant reduziert.

Am Rande erwähnt sei noch die XENDOS-Studie [13], bei der der lokale intestinale Lipasehemmer Orlistat verabreicht und damit eine fettarme und wohl auch kalorienarme Ernährung erreicht wurde. Dass es unter diesen Aspekten bei mehr als 3300 Studienteilnehmern zu einer verminderten Progression von gestörter Glukosetoleranz zum Typ 2 Diabetes kam (28,8% unter Placebo, 18,8% unter Orlistat), verwundert nicht.

#### **Laufende Präventionsstudien**

Zwei weitere Studien, die bereits ange laufen sind, könnten ebenfalls interessante Ergebnisse im Hinblick auf die Diabetesprogression bringen.

In der NAVIGATOR-Studie wird Nateglinide, also ein Blutzucker-senkender prandialer Glukose-Regulator, und Valsartan, ein Antihypertonikum, 10 500 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz

prandiale Blutzucker und nicht der Nüchternblutzucker einen unabhängigen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität darstellt. Das Ergebnis der weitergeführten STOP-NIDDM-Studie hat – ganz in diesem Sinne – gezeigt, dass die frühzeitige medikamentöse Intervention mit Acarbose einer kardiovaskulären Erkrankung vorbeugen kann. Ein deutlicher Trend zeigte sich auch im Hinblick auf die Häufigkeit neuer Angina-pectoris-Anfälle und von Eingriffen am kardiovaskulären System, die unter Acarbose um 55% bzw. 39% niedriger lagen als unter Placebo.

#### **Risikofaktor postprandiale Hyperglykämie**

Zu Recht weisen die Autoren darauf hin, dass es sich hier um die erste prospektive Interventionsstudie handelt, die eine Beziehung zwischen postprandialer Hyperglykämie und der Entwicklung von Typ 2 Diabetes sowie kardiovaskulärer Erkrankung aufzeigt. Die positiven Effekte des gesenkten postprandialen Blutzuckers erwiesen sich auch dadurch, dass unter der Therapie mit Acarbose die Zahl der Patienten, die eine Hypertonie neu entwickelten, um 34% niedriger lag als in der Kontrollgruppe. Dies kann nicht auf einer unmittelbaren Blutdruck-senkenden Wirkung der Acarbose beruhen, weil der Blutdruck im Mittel nicht beeinflusst

und erhöhtem Herz-Kreislauf-Risiko verabreicht. Ziel der Studie ist nachzuweisen, dass eine Langzeittherapie mit beiden Substanzen möglicherweise die Manifestation eines Typ 2 Diabetes wie auch von koronaren Herzerkrankungen verzögern kann.

Im DREAM-Trial werden Ramipril und Rosiglitazon bei 4000 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz geprüft, um festzustellen, ob der Thiazolidindion-Abkömmling – ähnlich wie oben für Troglitazon gezeigt – zusammen mit Ramipril günstige Ergebnisse im Hinblick auf die Prävention oder Verzögerung der Manifestation eines Typ 2 Diabetes mit sich bringt. Die Studie soll 2007 abgeschlossen sein.

### Diskussion

Allen geschilderten Studien war gemeinsam, dass Patienten mit gestörter Glukosetoleranz untersucht wurden und dass unter dem Einfluss verschiedener Therapie-Regime eine Risikoreduktion im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen zu beobachten war. Am bemerkenswertesten ist sicherlich der Befund, dass die Änderung des Lebensstils in zwei verschiedenen Studien mit jeweils 58% Reduzierung des Risikos die quantitativ besten Ergebnisse mit sich brachte. Dies ist sicher ein weiterer Anreiz für Ärzte in aller Welt, bei diabetesgefährdeten Personen frühzeitig mit einer Intervention zu beginnen, die zunächst mit diätetischen Maßnahmen und der daraus resultierenden Gewichtsabnahme und mit vermehrter körperlicher Bewegung einhergehen sollte.

### Konventionelle Beratung reicht nicht aus

Es hat sich z. B. in der chinesischen Studie gezeigt, dass konventionelle Beratungen mit weniger Intensität – wie z. B. auch in der finnischen Studie – keine Erfolge mit sich bringen und die Prävention kaum verbessern können [2, 9]. Der volle Einsatz von Diabetes-Teams mit einer adäquaten Schulung und der Möglichkeit zur Wiederholung der Unterrichtsstunden in regelmäßigen Abständen muss gegeben sein, um das Empowerment der Patienten zu verstärken und einen entsprechenden Therapieerfolg zu erzielen.

Bei den Medikamenten kann man sagen, dass die Ergebnisse der Prävention unter den verschiedenen geprüften Substanzen recht gleichartig waren: Acarbose, Metformin und Ramipril führten etwa zu einer Reduktion der Progression um 25 bis 35%, während in der allerdings vorzeitig abgebrochenen Studie mit Troglitazon ein deutlich höherer Prozentsatz erreicht wurde (56%). Letzteres lässt im Zusammenhang mit der geplanten DREAM-Studie hoffen, dass auch die Nachfolgepräparate von Troglitazon günstig abschneiden werden.

Besonders aufregend sind die zusätzlichen Ergebnisse, die sich im Zusammenhang mit der Gabe von Acarbose ergeben haben: Hat sich doch gezeigt, dass auch die Anzahl der neu diagnostizierten Hypertoniker und das Ausmaß der kardiovaskulären Probleme (Herzinfarkt!) unter dieser Therapieform deutlich reduziert wurden.

### Fazit

Abschließend muss festgestellt werden, dass es im Augenblick noch keine Möglichkeiten gibt, die hier erwähnten oralen Antidiabetika oder Ramipril vorsorglich und prophylaktisch zu verordnen. Andererseits wird man aber an den Ergebnissen dieser weltweit anerkannten Studien auf Dauer nicht vorbeigehen können. Man muss sich überlegen, ob die Verhinderung oder Verzögerung der Manifestation bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz nicht auf Dauer billiger und vor allem in gesundheitlicher Hinsicht günstiger für die Patienten ist als der infolge mangelnder Compliance oft doch scheiternde Versuch einer alleinigen Änderung des Lebensstils.

### Summary: Delaying and Preventing Type 2 Diabetes Mellitus

In recent years, numerous studies have been concerned with delaying the manifestation of, or preventing, type 2 diabetes. In this connection, changes in lifestyle (weight reduction, physical activity) have proved to be particularly successful. Good results have, however, also been obtained with oral antidiabetics and/or ramipril. A striking finding has been the positive impact of acarbose on parameters of macroangiopathy.

**Keywords:** Type 2 diabetes – manifestation – prevention – lifestyle – metformin – acarbose – glitazone – ramipril

### Literatur

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 25 (2002), 742–749.
2. Tuomilehto, J., et al.: *N. Engl. J. Med.* 344 (2001), 1343–1350.
3. Diabetes Prevention Research Group. *N. Engl. J. Med.* 346 (2002), 393–403.
4. The Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 22 (1999), 623–634.
5. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care* 23 (2000), 1619–1629.
6. Buchanan, T. A., et al.: Prevention of type 2 diabetes: the role of pancreatic B-cell rest (submitted for publication)
7. Chiasson, J. L., et al. for The STOP-NIDDM Trial Research. *Lancet* 359 (2002), No. 9323, S. 2072–2077.
8. Chiasson, J. L., et al. for The STOP-NIDDM Trial Research Group from Canada, Spain, Germany, Austria, Israel and the Nordic Countries. *Diabetologia* 45 (2002), Suppl. 2, A 104.
9. Yang Wenying, et al.: *Chin. J. Endocrinol. Metab.* 17 (2001), No. 3, S. 131–136.
10. Salim, Y., et al. (The Heart Out Prevention Evaluation Study Investigators). *N. Engl. J. Med.* 342 (2000), No. 3, 145–153.
11. Conigrave, K. M., et al.: *Diabetes* 50 (2001), 2390–2395.
12. van Dam, R. M., Feskens, E. J. M.: *Lancet* 360 (2002), 1477–1478.
13. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects. *Medical Tribune* 37 (2002), 16.

### Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Hellmut Mehnert,  
Drosselweg 16, D-82152 Krailling,  
Fax: 089/8 57 64 88.

### ZUSAMMENFASSUNG MMW-Fortschr. Med. 145 (2003), 189–192.

Zahlreiche Studien haben sich in den letzten Jahren mit der Verzögerung der Manifestation oder der Prävention eines Typ 2 Diabetes beschäftigt. Dabei erwiesen sich Änderungen der Lebensweise (Gewichtsabnahme, körperliche Tätigkeit) als besonders erfolgreich. Aber auch der Einsatz von oralen Antidiabetika und/oder Ramipril brachte günstige

Resultate. Auffallend war die positive Beeinflussung von Parametern der Makroangiopathie durch Acarbose.

**Titel:** Typ 2 Diabetes: Verzögerung der Manifestation und Prävention

**Schlüsselwörter:** Typ 2 Diabetes – Manifestation – Prävention – Lebensstil – Metformin – Acarbose – Glitazone – Ramipril