DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 47, S. 61; Ausgabe 08 / 2013

Diabetes mellitus Typ 2: Langzeitstudie zu Lifestyle-Änderungen nach fast zehn Jahren mit mäßig positivem Ergebnis abgebrochen

Verbesserungen des Ernährungs- und Bewegungsverhaltens gehören beim Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) zur Basistherapie. In den USA wurde im Herbst 2012 eine eigentlich auf ca. 13 Jahre angelegte Interventionsstudie nach im Mittel 9,6 Jahren Laufzeit beendet, in die übergewichtige DM2-Patienten eingeschlossen worden waren (1). An dieser Look-AHEAD-Studie waren 16 Zentren beteiligt. Die 5145 Patienten zwischen 45 und 75 Jahren (im Mittel ca. 59 Jahre) wurden zur Hälfte für eine intensive Lebensstil-Intervention (Gruppe 1), die andere Hälfte für eine in Diabetes-Praxen übliche Behandlung randomisiert (Gruppe 2). Etwa 59% waren Frauen, davon 63% Weiße. Etwa 13% hatten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die Dauer des Diabetes betrug im Mittel fünf Jahre, das mittlere Gewicht 101 kg, der Body-Mass-Index: 36 kg/m^2, das mittlere HbA1c 7,2% in Gruppe 1 und 7,3% in Gruppe 2. Blutfette und Blutdruck (ca. 130/70 mm Hg) waren fast identisch in beiden Gruppen.

Gruppe 1 nahm in den ersten sechs Monaten wöchentlich an einer Schulung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion teil. Die Kalorienzufuhr sollte 1200-1800 kcal/d betragen mit Empfehlungen zum Fett- und Proteingehalt der Nahrung. Außerdem sollten sich die Teilnehmer mindestens 175 Minuten pro Woche bewegen, inklusive Sport. Später nahm die Häufigkeit der Schulungen ab.

Gruppe 2 nahm in den ersten vier Jahren dreimal pro Jahr an einer DM2-Gruppenschulung mit den Themen Ernährung und Bewegungstherapie teil. Später wurden diese Beratungen nur noch einmal im Jahr durchgeführt. Die medikamentöse Therapie in beiden Gruppen wurde von den betreuenden Ärzten ambulant durchgeführt.

Der *primäre Endpunkt* der Studie setzte sich zusammen aus: Tod infolge kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und Krankenhausaufnahme wegen Angina pectoris. Außerdem wurden drei *sekundäre Endpunkte* untersucht, die sich zusammensetzten aus 1. Tod infolge kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, 2. Tod infolge aller Ursachen, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen Angina pectoris und 3. Tod infolge aller Ursachen, Herzinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen Angina pectoris, koronare Bypass-OP, perkutane koronare Intervention, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Ergebnisse: Nach einem Jahr hatte Gruppe 1 durchschnittlich 8,6% an Gewicht abgenommen (ca. 8,3 kg), Gruppe 2 nur 0,7% (ca. 0,5 kg). Am Ende der Studie nach im Mittel 9,6 Jahren waren es -6% vs. -3,5%, d.h. die konventionell behandelte Gruppe 2 hatte aufgeholt. Ähnlich verhielt sich auch der Bauchumfang. Das HbA1c war in Gruppe 1 nach einem Jahr um ca. 0,4 Prozent-Punkte niedriger, in

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Gruppe 2 um 0,1 Prozent-Punkte. Am Ende lag das HbA1c in beiden Gruppen wieder dicht über 7% mit einer Differenz von nur noch 0,1 Prozent-Punkten.

Die Autoren berichten, dass mehr Patienten in Gruppe 1 als in Gruppe 2 eine vorübergehende oder dauerhafte Remission des DM2 hatten und ihre Diabetesmedikation einschließlich Insulin häufiger reduzieren konnten. Auch besserte sich ihre mit Fragebogen (2) erhobene Lebensqualität (3) und körperliche Fitness (4, 5), und sie waren seltener depressiv. Diese letzteren Ergebnisse wurden bereits in speziellen Publikationen dargestellt.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt ereignete sich insgesamt 403mal in Gruppe 1 und 418mal in Gruppe 2 (Hazard ratio = HR: 0,95; 95%-Konfidenz-Intervall: 0,83-1,09). Bei den drei vielfältig zusammengesetzten sekundären Endpunkten ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Einzelne Endpunkte wie Todesfälle insgesamt, tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte und Herzinsuffizienz waren allerdings deutlich seltener in Gruppe 1 mit HR zwischen 0,80 und 0,86. Allerdings reichte die statistische „Power" der Studie trotz einer Teilnehmerzahl von ca. 5000 für die Sicherung eines 10-15%igen Unterschiedes zwischen den Gruppen nicht aus. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich hinsichtlich Schlaganfällen oder Krankenhausaufnahmen wegen Angina pectoris. Es wäre interessant zu wissen, wie die kardiovaskulären Endpunkte in einer nicht-diabetischen Vergleichsgruppe mit gleichem Übergewicht ausgefallen wären.

Diese Studie von bemerkenswert langer Dauer zeigt, dass es trotz intensiver Beratungen mit konkreten Empfehlungen für Änderungen im Lebensstil schwierig ist, bei adipösen DM2-Patienten nachhaltig eine größere Gewichtsabnahme zu erreichen. Trotzdem muss die Gewichtsabnahme bei Adipositas ein wichtiges Therapieziel bleiben. Die Ergebnisse der Studie werden in einem Editorial von H.C. Gerstein aus Hamilton, Kanada, in diesem Sinne kommentiert (6). Wir wissen aus den UKPDS-Studien, dass eine gute Stoffwechselkontrolle über zehn Jahre noch in den Folgejahren das kardiovaskuläre und Letalitäts-Risiko vermindern kann (7; sogenannter „Legacy-effect" = Vermächtnis oder Erblass). Aus Querschnitts- und kürzeren Verlaufsstudien ist zu schließen, dass die Güte der DM2-Behandlung einschließlich Verhaltensänderungen und Medikamenten – gemessen am Surrogatparameter HbA1c – mit der Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen korreliert (8, 9).

Fazit: Die Look-AHEAD-Studie mit je ca. 2500 adipösen Typ-2-Diabetikern verglich die Auswirkungen einer intensiven Beratung und Intervention mit dem Ziel einer Veränderung des Lebensstils (vor allem Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität) mit konventioneller Behandlung. Nach im Mittel 9,6 Jahren waren kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulärer Tod zusammengenommen nicht signifikant seltener in der Interventionsgruppe. Jedoch ergaben sich günstige Teileffekte bei den Endpunkten Gesamtletalität, Herzinfarkte und Herzinsuffizienz und Vorteile bei Lebensqualität, Fitness und Depressivität. Eine nachhaltige Gewichtsreduktion erwies sich, wie auch in anderen Studien, als schwer erreichbar.

Literatur

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

1. Look AHEAD(**A**ction for **HEA**lth in **D**iabetes) Research Group: N. Engl.J. Med. 2013, **369**, 145. Link zur Quelle
2. http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml Link zur Quelle
3. Williamson,D.A., et al. (Look AHEAD = **A**ction for **HEA**lth in **D**iabetesResearch Group): Arch. Intern. Med. 2009, **169**, 163. Link zur Quelle
4. Foy, C.G.,et al. (Look AHEAD = **A**ction for **HEA**lth in **D**iabetesResearch Group): Obesity (Silver Spring) 2011, **19**, 83 Link zur Quelle . Erratum: Obesity (Silver Spring) 2011, **19**, 233.
5. Rejeski,W.J., et al. (Look AHEAD = **A**ction for **HEA**lth in **D**iabetesResearch Group): N. Engl. J. Med. 2012, **366**, 1209. Link zur Quelle
6. Gerstein, H.C.: N.Engl. J. Med. 2013, **369**, 189. Link zur Quelle
7. AMB 2008, **42**,94. Link zur Quelle
8. Penno, G.,et al. (RIACE = **R**enal **I**nsufficiency **A**nd **C**ardiovascular**E**vents Italian multicenter study): Cardiovasc. Diabetol. 2013, **12**,98. Link zur Quelle
9. Shi, L.,et al.: Diabetes Care 2013 (Epub ahead of print). Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.