UKPDS: die grossen Diabetesstudien
Beschränkter Nutzen einer intensiven Diabetestherapie

r -- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 (12. September); 352:
[LINK]

Kommentar: Peter Diem

Studienziele

Die «UK Prospective Diabetes Study» ist die bisher grösste prospektive Untersuchung bei Personen mit Typ-II-Diabetes. In dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich eine gute Blutzuckereinstellung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf die Inzidenz von Diabeteskomplikationen auswirkte.

Methoden

In den Jahren 1977 bis 1991 wurden Personen mit einem neu entdeckten Typ-II-Diabetes in diese Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter lag bei 54 Jahren. 3867 Personen, deren Nüchternblutzucker nach 3monatiger Diabetesdiät zwischen 6 und 15 mmol/l lag, wurden nach dem Zufallsprinzip einer intensiven Zuckereinstellung (n=2729) oder einer konventionellen Therapie (n=1138) zugewiesen. Intensiv Behandelte erhielten Sulfonylharnstoffe oder Insulin, um einen Nüchternblutzuckerwert unter 6 mmol/l zu erreichen. Konventionell Behandelte erhielten primär nur Diät; der Nüchternblutzuckerwert durfte aber nicht mehr als 15 mmol/l betragen. Diabeteskomplikationen, diabetesassoziierte Todesfälle und die Gesamtmortalität wurden während 10 Jahren erfasst.

Ergebnisse

Intensiv Behandelte hatten über die 10 Jahre im Durchschnitt ein HbA_{1c} von 7%, bei konventionell Behandelten lag der Wert bei knapp 8%. Insgesamt traten in der intensiv behandelten Gruppe 12% weniger Diabeteskomplikationen auf. Am deutlichsten war der Unterschied bei den mikrovaskulären Komplikationen (Retinopathie u.a.). Unter intensiver Therapie traten auch um 16% weniger Herzinfarkte auf (p=0,052). Statistisch nicht-signifikant waren diabetesassoziierte Todesfälle (10%) und die Gesamtmortalität (6%) reduziert. Unter der intensiven Therapie wurden häufiger Hypoglykämien und eine Gewichtzunahme festgestellt. Für alle diese Endpunkte fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen Insulin- und Sulfonylharnstoff-Behandlung.

Schlussfolgerungen

Mikrovaskuläre Diabeteskomplikationen können durch eine intensive Blutzuckersenkung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen signifikant reduziert werden. Diabetesbedingte Todesfälle werden praktisch nicht beeinflusst.

Die lange erwartete «United Kingdom Diabetes Prospective Study» (UKPDS) ist nach nunmehr 20 Jahren zu Ende, und die wichtigsten Resultate wurden am 12. September im Lancet und im BMJ publiziert! Zwischen 1977 und 1991 wurden 4209 Personen mit Diabetes mellitus Typ II rekrutiert und randomisiert in eine intensiv behandelte (mit dem Ziel einer Nüchtern-Glukose unter 6,0 mmol/l) und eine konventionell (Nüchtern-Glukose unter 15,0 mmol/l) behandelte Gruppe. Dabei konnte das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen durch eine intensivierte Therapie signifikant gesenkt werden. Eine Senkung des HbA1c um 1% brachte eine Reduktion des Retinopathie- Risikos um 21% und des Risikos einer Albuminurie um 34%!

Aus weiteren Analysen und parallelen Studien ergeben sich wichtige Zusatzinformationen:

1. Enttäuschend fielen die Resultate hinsichtlich der makrovaskulären Endpunkte aus. Einzig für den Myokardinfarkt ergab sich eine 18%ige, allerdings knapp nichtsignifikante (p=0,052) Risikoreduktion.

2. Chlorpropamid (Diabinese®), Glibenclamid (z.B. Daonil ®) und Insulin unterscheiden sich nicht bezüglich Reduktion des mikro- und makrovaskulären Risikos. Damit dürfte auch die Frage, ob Sulfonylharnstoffe und Insulintherapie (via vermehrte Hyperinsulinämie) die Atherosklerose fördern, zumindest für Personen ohne vorbestehende Makroangiopathie beantwortet sein.

3. Metformin reduziert bei Übergewichtigen das Risiko aller Diabetes-assoziierten Endpunkte, der Diabetesassoziierten Todesfälle sowie des Myokardinfarktes und dürfte für diese Patientenkategorie zum Mittel der ersten Wahl werden.

4. Die Kombination Biguanid mit Sulfonylharnstoffen war allerdings mit einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden. Dieser Punkt bedarf dringend der Klärung!

5. Eine klinisch realistische Reduktion einer Hypertonie (Senkung von durchschnittlich 154/85 auf 144/82 mm Hg) bringt signifikante Risikoreduktionen hinsichtlich aller Diabetes-assoziierten Endpunkte, Diabetes-assoziierter Todesfälle, Apoplexie, Myokardinfarkt und mikrovaskulärer Endpunkte. Diabetologisch tätige Ärztinnen/Ärzte müssen eindeutig über den Rand des Blutzucker- Kontrollheftes hinausschauen, denn die Kontrolle einer allfälligen Hypertonie ist bezüglich Prävention der Mikround Makroangiopathie von grösster Bedeutung.

6. Captopril und Atenolol sind bezüglich ihres Effektes vergleichbar. Die Debatte über die beim Typ-II-Diabetes richtige antihypertensive Therapie ist damit aber erst lanciert.

Peter Diem