

Neue kardiologische Sicht auf die Therapie des Diabetes mellitus Typ II



Abteilung für Kardiologie
Dr. med. Dipl. med. inf. Torsten Schwalm

Klare Problemdefinition

Hohes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei Typ-2 Diabetikern:

- Um 8 Jahre reduzierte Lebenserwartung eines Mannes mit im Alter von 40 Jahren neu entdeckten Diabetes mellitus
- 2 – 4 fach erhöhtes Risiko der Ausbildung eines makrovaskulären Ereignisses, 3-fach (Männer), bzw. 5-fach erhöhtes Risiko eines kardialen Todes
- Nach Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses besteht für Diabetiker ein 3-fach höheres Risiko eines erneuten Ereignisses
- 20% kardiales Mortalitätsrisiko über 7 Jahre, entsprechend dem eines Nicht-Diabetikers mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt

Daten zur evidenzbasierten Therapie bis 2003

1. Klarer Nutzen hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte durch Lebensstilveränderungen ^{1,2}:

- Körperliche Bewegung
- Umstellung der Ernährung
- Gewichtsabnahme

1. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence Of type 2 diabetes with lifetstyle intervention or metformin. N Engl J Med 346:393-403

2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001) Prevention of type 2 diabtes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 344:1343-1350

2. STENO 2-Studie ³:

Multifaktorieller Ansatz verringert kardiovaskuläre Komplikationen beim Typ 2 Diabetiker (24 vs. 44 % über 7.8 Jahre):

- **BZ-Optimierung** (HbA1c < 7)
- **Senkung der Blutfette** (Diät, Fibrate, CSE-Hemmer, Bewegungsprogramm)
- **Senkung des Blutdrucks** (ACE-I., AT-1-Blocker)
- **Lebensstiländerung** (Verhaltenstraining, Bewegung, Vitamine, Folsäure)

³ Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348 (2003) 383-393.

Was ist gesichert in der Pharmakotherapie bis 2003 ?

1. UKPDS ^{4,5}, zentrale Aussagen

- Intensivierte Stoffwechselkontrolle mit SFH oder Insulin **verringert das Risiko von mikrovaskulären Komplikationen**, zwar ebenfalls mit Trend zur Verringerung des Risikos für AMI, Apoplex, pAVK, hier aber nicht signifikant.

- Nur die **Therapie mit Metformin zeigt bei übergewichtigen Diabetikern eine Risikoreduktion**
 1. Auch für makrovaskuläre Endpunkte gegenüber Diät allein
 2. Signifikant besser hinsichtlich der Summe aller diabetes-bezogenen Endpunkte (mikro- und makrovaskuläre Komplikationen) gegenüber SFH und / oder Insulin trotz ähnlicher Reduktion des HbA1c
 3. Zwar Trend, jedoch keine signifikanten Unterschiede gegenüber SFH und / oder Insulin gegenüber den einzelnen Endpunkten AMI, pAVK oder der Summe aller makrovaskulären Endpunkte

- Klare Korrelation zwischen kardiovaskulären Komplikationen und Stoffwechseleinstellung:
HbA1c 1% ↓
 - = Verringerung der diabetesbezogenen Mortalität um 25%,
 - = der Gesamtmortalität um 7%,
 - = Auftreten eines AMI um 18%

Hinweise für ungünstigen Effekt der Kombination von Metformin und SFH (seither auch in anderen Studien vermehrt Hinweise, unklare Evidenz).

Vorteile von UKPDS:

Lange Nachbeobachtungsdauer, 1998 bereits im Mittel 10,7 Jahre, Endpunktstudie

Nachteile:

Für die Metformingruppe relativ kleine Patientenzahlen (411 Diät, 342 Metformin, 951 SFH und/oder Insulin)
Relativ alte Ergebnisse (1998)

4 UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352 (1998) 837-853

5 UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 352 (1998) 854-865

2. STOP-NIDDM ^{6,7}

In der Phase der gestörten Glucosetoleranz kann Acarbose das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen verringern.

6 Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 Diabetes mellitus. The STOP-NIDDM Trial. The Lancet 359 (2002) 2072-2077.

7 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial research Group (2003) Acarbose treatment and the risk of Cardiovascular Disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA 290:486-494

4. DIGAMI-1 ⁸

Optimierte Insulineinstellung mit Glukose-Insulininfusionen in der unmittelbaren Post-AMI-Phase sinnvoll

5. DIGAMI-2 ⁹

Kein Unterschied hinsichtlich der Art der BZ-Einstellung unmittelbar nach AMI, entscheidend ist die Güte der Stoffwechseleinstellung.

Probleme ergeben sich allerdings für die OAD hinsichtlich Anwendungsbeschränkungen post-AMI (v.a. Metformin), evtl. rasch steuerbares „Alt“-Insulin zu bevorzugen

⁸ Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 314 (1997) 1512-1515.

⁹ Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute Myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity, Eur Heart J. 2005, 26:650-51.

Zusammenfassung aller Studienergebnisse und Eingang in
Die Richtlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2,
Stand 2003 *.

Highlights

* Deutsche Diabetes Gesellschaft (2003). Evidenzbasierte Leitlinie - Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

- In jeder Phase der Erkrankung kommen nicht-pharmakologischen Massnahmen überragende Bedeutung zu
- Es gibt (2003) nur für Metformin, Acarbose, Glibenclamid und Insulin Endpunktdaten, zum Teil nur mit geringen Patientenzahlen

Pharmakotherapie

1. Metformin

Übergewichtige Patienten mit Versagen konservativer Massnahmen [IA]

Viele positive Stoffwechseleigenschaften:

Nüchternblutglukose	- 20 – 30%
Postprandiale Glukose	- 30 – 40%
HbA1c	- 10 – 25 %
Insulinspiegel	- 0 – 20%

Triglyzeride	- 0 – 30%
Cholesterin	- 0 – 10%
LDL	- 0 – 25%
HDL	+ 0 – 17%

BD	keine Änderung
----	----------------

PAI-1 Spiegel	- 10 – 45%
Peripherer Blutfluss	+ 0 – 25%

Körpergewicht	- 0-6 kg
---------------	----------

Vorteile

- pathophysiologisch orientierte Therapie
- nicht- β -zytotrop
- wenig Hypoglykämien
- keine Gewichtszunahme
- positive Endpunktdaten (für adipöse Patienten)
- weitere Komponenten des metabolischen Syndroms werden günstig beeinflusst

*

- Eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert des Serumkreatinins 1,2 mg/dl)
- schwere Lebererkrankung
- Pankreatitis
- Alkoholismus
- konsumierende Erkrankungen
- hypoxische Zustände mit schlechter Sauerstoffversorgung der Gewebe
- respiratorische Insuffizienz, schwere Herzinsuffizienz, Kreislaufschock
- Zustand vor, während und nach einer Operation
- hohes Lebensalter
- Abmagerungskuren (<1000 kcal täglich)
- Angiographie: Absetzen von Metformin **einen** Tag vor der Untersuchung

Nachteile

- viele Kontraindikationen
- gastrointestinale Nebenwirkungen
- Sicherheit der Kombinationstherapie mit Glibenclamid ungeklärt
- erhöhtes Risiko für Lactazidosen bei Nichtbeachtung der KI *

2. Acarbose ^{10, 11}

- Zusatztherapie zu Diät oder zu jedem anderen Antidiabetikum
- Die Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse kann bei Patienten mit einer Nüchtern Blutglukose bis 140mg/dl (mmol/l) signifikant verringert werden
- Die Progression einer gestörten Glukosetoleranz zum manifesten Diabetes mellitus kann verzögert werden

10 Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM Trial. *The Lancet* 359 (2002) 2072-2077.

11 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial research Group (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486-494

Vorteile

- Senkung der p.p. Hyperglykämie
- Gewichtskonstanz
- keine Hypoglykämiegefahr
- positive Endpunktdaten auf makrovaskuläre Endpunkte in der Prävention
- keine schweren Nebenwirkungen

Nachteile

- gastrointestinale Nebenwirkungen
- daher oft vorzeitiger Abbruch
- limitierter BZ-senkender Effekt

3. Sulfonylharnstoffderivate (ähnlich: SFH-Analoga(Glinide))

Signifikante Abnahme mikrovaskulärer Ereignisse

Kontraindikationen

- Typ 1 Diabetes
- komplettem Sekundärversagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Analoga
- Pankreatektomie
- schweren Nierenfunktionsstörungen
- schweren Leberfunktionsstörungen
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe
- größeren operativen Eingriffen, Unfällen und Infekten
- geplanter oder bestehender Schwangerschaft und in der Stillzeit

Vorteile

- für Glibenclamid positive Endpunktdaten für mikrovaskuläre Komplikationen
- umfangreiche Erfahrung bei der Langzeitanwendung

Nachteile

- Hypoglykämiegefahr
- Sicherheit in der Kombinationstherapie mit Metformin ungeklärt
- Gewichtszunahme
- kein positiver Effekt auf weitere Stoffwechselfparameter

4. Insulin

- Unverzichtbar bei Versagen der konventionellen Therapie und der OAD
- Hinsichtlich mikrovaskulärer Endpunkte sinnvoll (UKPDS) und in der unmittelbaren Postinfarktphase auch mortalitätssenkend (DIGAMI)
- Intensivierte Therapie bietet Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie im mikrovaskulären Bereich (nur 2 Endpunktstudien ^{12, 13})
- Bessere Beeinflussbarkeit der postprandialen BZ-Anstiege, die als selbstständiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität angesehen werden ¹⁴
- Insgesamt schlechte Datenlage und nahezu keine kontrollierten prospektiven Endpunktstudien !

12 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complication in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28 (1995) 103-117.

13 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 (1993) 977-986.

14 DECODE-study group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 42 (1999) 647-654.

5. PPAR- γ - Liganden (Stand 2003)

Indikation: nachgeordnet nach Metformin oder SFH-Therapie

Positive Stoffwechseleigenschaften:

Triglyzeride	- 5-26%
Cholesterin	unverändert
LDL	leichter Anstieg
HDL	+ 10%
BD	keine Änderung, leichter Abfall
PAI-1 Spiegel	sinkt

Kontraindikationen

- Leberfunktionsstörungen
- Herzinsuffizienz (NYHA I-IV)
- Insulintherapie
- Schwangerschaft sowie während der Stillzeit

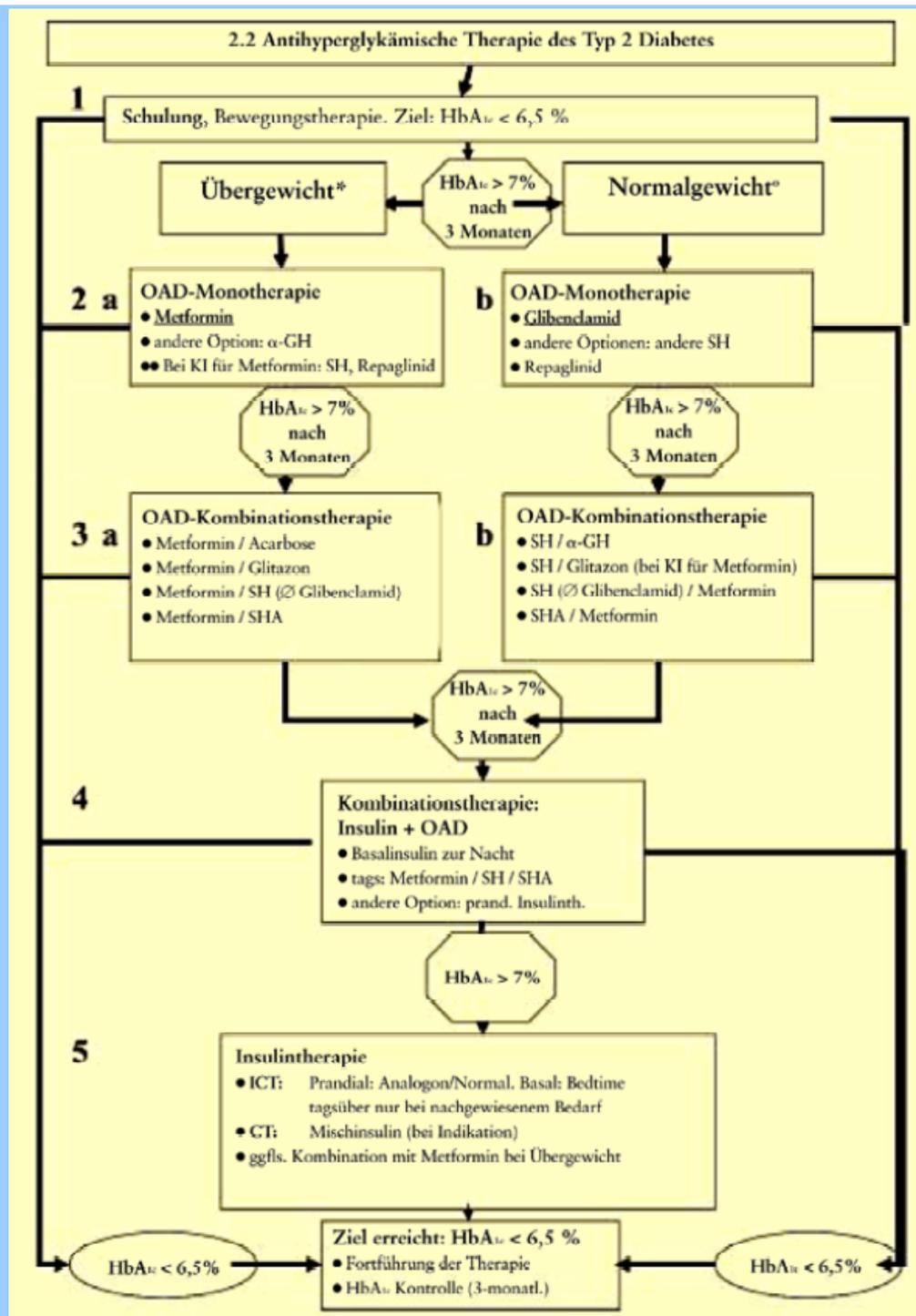
Vorteile

- pathophysiologisch orientierte Therapie
- nicht- β -zytotrop
- weitere Komponenten des metabolischen Syndroms werden günstig beeinflusst (Lipidparameter, diastolischer Blutdruck ▼)
- keine Hypoglykämien

Nachteile

- Gewichtszunahme
- Enge Indikation

Therapieempfehlungen Stand 2003 DDG Leitlinie



Update 2006

Was hat die Endpunktstudie zu Pioglitazon verändert ?

Was kann sich zukünftig weiter verändern?

Zusammenfassung der PROactive-Studie ¹⁵

- Fokussierung auf bereits arteriosklerotisch erkrankte Patienten
- Prospektives design, Endpunktstudie, mittlere Nachbeobachtungszeit 34.5 Monate
- Gabe von Pioglitazon „on-top“
- Primärer Endpunkt:
Zeit bis zum Eintritt eines der folgenden Ereignisse:
Tod, nicht-tödlicher AMI, Schlaganfall, ACS, koronare oder periphere Intervention, Amputation über Knöchelhöhe.
- Sekundärer Endpunkt:
Zeit bis zum Eintritt jedes Einzelereignisses

Ergebnisse

1. Primärer Endpunkt, Signifikanz verfehlt, jedoch Trend

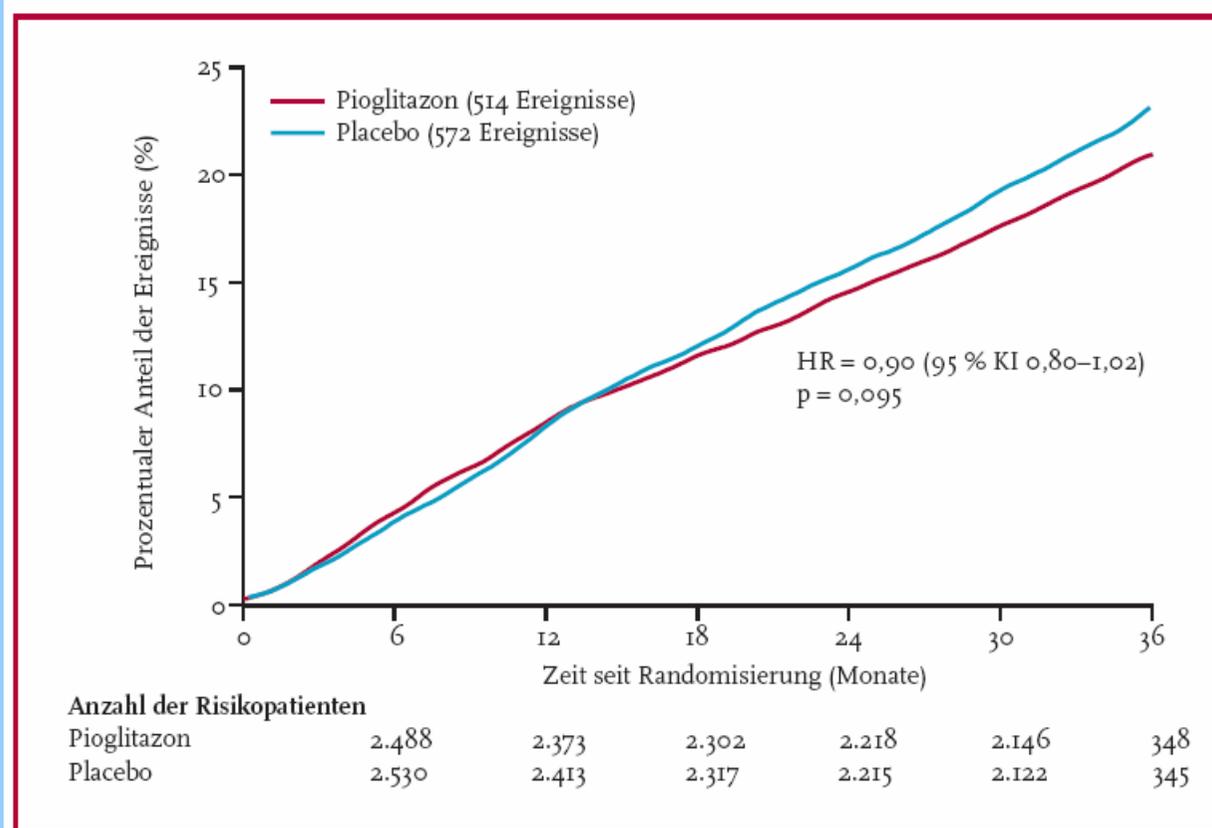
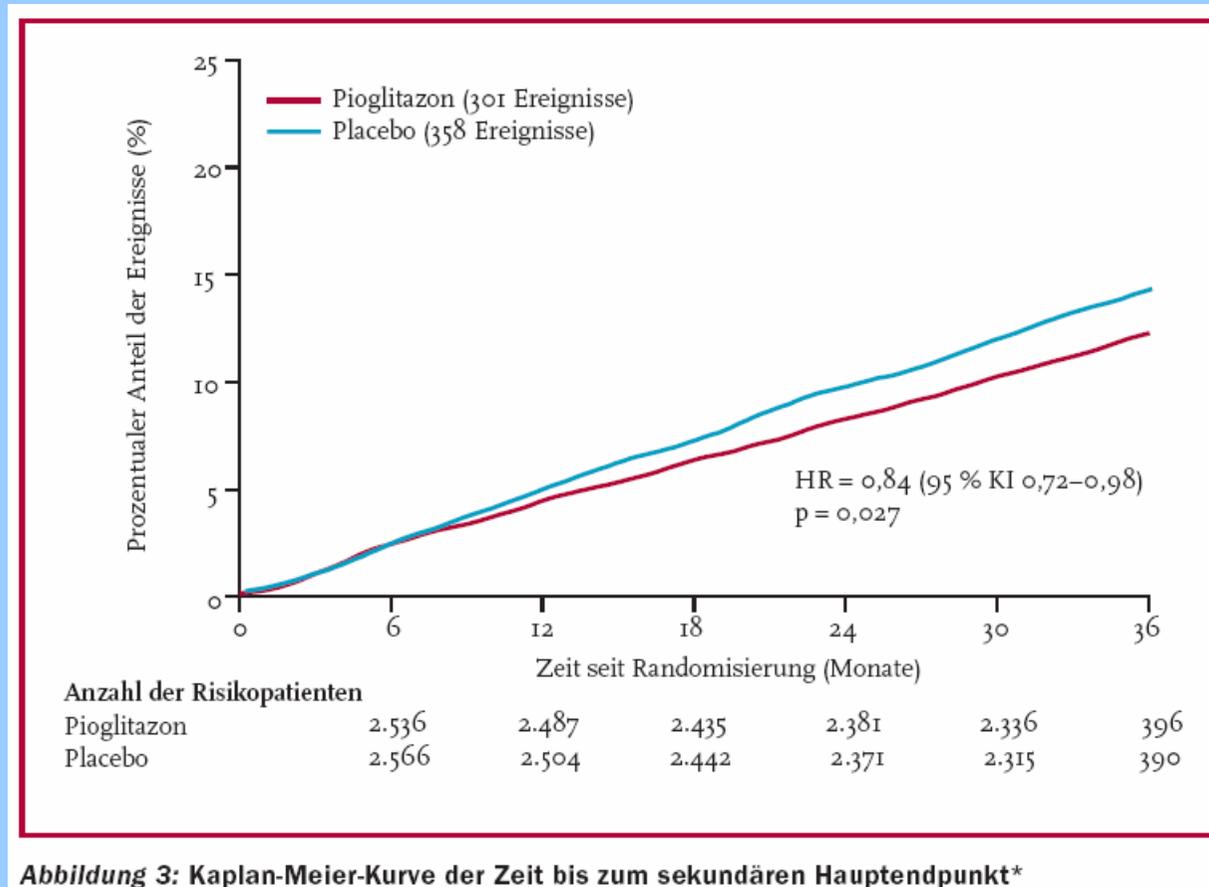


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum primären Endpunkt*

10%-ige Risikoreduktion

2. Sekundärer Endpunkt, signifikant zugunsten von Pioglitazon



16%-ige Risikoreduktion

Zusammenfassung

	Primärer kombinierter Endpunkt		Sekundärer Hauptendpunkt	
	Pioglitazon (n = 2.605)	Placebo (n = 2.633)	Pioglitazon (n = 2.605)	Placebo (n = 2.633)
Alle Endpunkte	514	572	301	358
Tod	110	122	129	142
Nicht-tödlicher MI (außer stummer MI)	85	95	90	116
Stummer MI	20	23	na	na
Schlaganfall	76	96	82	100
Große Beinamputation	9	15	na	na
Akutes Koronarsyndrom	42	63	na	na
Koronare Revaskularisation	101	101	na	na
Revaskularisation von Beinarterien	71	57	na	na

MI = Myokardinfarkt, na = nicht anwendbar. Diese Tabelle ist eine Aufstellung der Ereignisse, die den primären kombinierten Endpunkt bilden; wenn Tod nicht das Erstereignis ist, so ist dies hier auch nicht angeführt.

Tabelle 3: Anzahl der Erstereignisse, die zum primären kombinierten Endpunkt und zum sekundären Hauptendpunkt beitragen

Stoffwechseleränderungen

	Pioglitazon	Placebo	p
HbA _{1c} (% absolute Änderung)	-0,8 (-1,6 bis -0,1)	-0,3 (-1,1 bis 0,4)	< 0,0001
Triglyzeride (% Änderung)	-11,4 (-34,4 bis 18,3)	1,8 (-23,7 bis 33,9)	< 0,0001
LDL-Cholesterin (% Änderung)	7,2 (-11,2 bis 27,6)	4,9 (-13,9 bis 23,8)	0,003
HDL-Cholesterin (% Änderung)	19,0 (6,6 bis 33,3)	10,1 (-1,7 bis 21,4)	< 0,0001
LDL/HDL (% Änderung)	-9,5 (-27,3 bis 10,1)	-4,2 (-21,7 bis 15,8)	< 0,0001

Zusätzlich positive Effekte: Reduktion der PAI-1 Aktivität, Reduktion inflammatorischer Marker im Serum (hsCRP, MMP 9, CD 40), Adiponectin-Erhöhung

Nebenwirkungsprofil

	Pioglitazon (n = 2.605)		Placebo (n = 2.633)		p
	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Patienten	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt	2.720	1.204 (46 %)	2.978	1.275 (48 %)	0,110
Endpunktereignisse*	602	389 (15 %)	686	434 (16 %)	0,123
Nicht-Endpunktereignisse	2.118	1.079 (41 %)	2.292	1.150 (44 %)	0,099
Häufigste Ereignisse (mit Ausnahme der Endpunkte)†					
Angina pectoris	107	89 (3 %)	145	122 (5 %)	0,025
Krankenhauseinweisung zur Diabeteskontrolle	57	55 (2 %)	99	91 (3 %)	0,003
Unfall	53	51 (2 %)	50	49 (2 %)	0,798
Vorhofflimmern	47	42 (2 %)	60	51 (2 %)	0,374
Lungenentzündung	57	53 (2 %)	37	35 (1 %)	0,047
Transitorische ischämische Attacke	39	34 (1 %)	42	39 (2 %)	0,587
Neoplasmen	118	112 (4 %)	117	113 (4 %)	
Maligne‡	103	97 (4 %)	103	99 (4 %)	
Kolon/Rektum	..	16 (1 %)	..	15 (1 %)	0,834
Lunge	..	15 (1 %)	..	12 (1 %)	0,544
Blase	..	14 (1 %)	..	6 (< 1 %)	0,069
Blase (nach Ausschluss)§	..	6 (< 1 %)	..	3 (< 1 %)	0,309
hämatologische	..	6 (< 1 %)	..	10 (< 1 %)	0,327
Brust	..	3 (< 1 %)	..	11 (< 1 %)	0,034
Andere	..	47 (2 %)	..	46 (2 %)	0,876

	Pioglitazon (n = 2.605)		Placebo (n = 2.633)		p
	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Patienten	Anzahl der Ereignisse	Anzahl der Patienten	
Fälle von Herzinsuffizienz gesamt*	417	281 (11 %)	302	198 (8 %)	< 0,0001
Herzinsuffizienz ohne Klinikeinweisung*	160	132 (5 %)	117	90 (3 %)	0,003
Herzinsuffizienz mit Klinikeinweisung*	209	149 (6 %)	153	108 (4 %)	0,007
Tödliche Herzinsuffizienz†	25	25 (1 %)	22	22 (1 %)	0,634

	Pioglitazon N = 1230	Placebo N = 1215	HR	p
Kombinierter kardialer Endpunkt *	180 (14,6%)	217 (17,9%)	0,81	0,034
Herztod	51 (4,1%)	60 (4,9%)	0,83	0,323
Nicht-tödlicher MI †	72 (5,9%)	85 (7,0%)	0,83	0,233
Akutes Koronarsyndrom	35 (2,8%)	54 (4,4%)	0,63	0,035
Koronare Revaskularisierung	99 (8,0%)	121 (10,0%)	0,80	0,100
Kombinierter kardialer Endpunkt ‡	192 (15,6%)	224 (18,4%)	0,83	0,065
Gesamtmortalität (alle Ursachen)	82 (6,7%)	94 (7,7%)	0,85	0,287

PROactive-Subgruppenanalyse an 2445 Patienten mit Typ-2-Diabetes und stattgehabtem Myokardinfarkt in der Anamnese

Ergebnisse

Bei Typ-2-Diabetikern mit Myokardinfarkt in der Anamnese

- reduzierte Pioglitazon das Risiko eines tödlichen / nicht-tödlichen Reinfarktes signifikant um 28
- reduzierte Pioglitazon das Risiko eines akuten Koronarsyndroms um 37%
- Schwere Herzinsuffizienz wurde in der Pioglitazon-Gruppe häufiger berichtet als in der Placebogruppe

Ausblick 1

Weitere Klärung des Mechanismus der Ödembildung, Abgrenzung oder Erhärtung einer Beteiligung an der Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Bedeutendere Rolle für Pioglitazon in den 2006 erwarteten neuen Leitlinien der DDG möglicherweise anzunehmen

Erweiterter Einsatz: Auch in Kombination mit Insulin, auch als First-line Monotherapie bei arteriosklerotisch Erkrankten, ggf. Standardtherapie des Diabetikers mit manifester (latenter?) Arteriosklerose

Additive Therapieeffekt von Pioglitazon:

Möglicher Benefit nach PTCA mit

Verringerung des Restenoserisikos.

16 Aizawa F, Kawabe J, Hasebe N et al. Pioglitazone enhances cytokine-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells and reduces intimal hyperplasia. *Circulation* **2001**;104(4):455-60.

- Vermehrte Zytokin-induzierte Apoptose von Endothelzellen der Neointima
- Um 30% verringerte Neointima-Dicke nach Ballondilatation der Arteria carotis bei Ratten

17 Tagaki T, Yamamuro A, Tamita K et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent Implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. Am Heart J **2003** Aug;146(2):E5

- 44 Typ-2 Diabetiker mit Z.n. stenting
- In der Pio-Gruppe geringere Rate an in-stent-Restenose gemessen mittels intravaskulärem Ultraschall
- Geringere Rate an erneuter Revaskularisationsnotwendigkeit

18 Marx N, Wohrle J, Nusser T et al. Pioglitazone reduces neointimal volume after coronary stent implantation: a Randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. Circulation **2005** Nov 1;112(18):2792-8

- 50 Nicht-Diabetiker mit Z.n. stenting, Kontrolle nach 6 Monaten mittels IVUS
- Geringere in-stent-Restenose-Rate
- Kein Effekt auf Nüchtern-BZ, Insulinspiegel, HbA1c oder Lipidstatus

19 Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care **2006** Jan;29(1):101-6

- 54 Typ-2 Diabetiker mit reduzierter in-stent-restenose-Rate
- Leptin- und Insulinspiegel sinken

Mögliche klinische Relevanz der Daten, ggf. auch mitverantwortlich für die Daten der PROactive Studie

Die Studien beinhalten nur geringe Fallzahlen

Mögliche fehlende klinische Relevanz im Zeitalter der medikamentenbeschichteten Stents

Überraschend geringer Einfluss auf Zucker- und Lipidstoffwechsel.

Ausblick 2

Immunmodulatorische, antiproliferative und antiinflammatorische Effekte machen eine mögliche zukünftige Therapie auch ggf. interessant für ²⁰

Autoimmun-vermittelte Erkrankungen: *u.a. Multiple Sklerose*

Atopische Erkrankungen: *u.a. Asthma bronchiale, Neurodermitis*

Chronisch entzündliche Erkrankungen: *u.a. Kolitis ulzerosa, Psoriasis*

20 Pershadsingh HA Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: therapeutic target for diseases beyond diabetes: quo vadis? Expert Opin Investig Drugs. 2004 Mar;13(3):215-28

Fazit

Endpunktrelevantes Präparat mit benefit für arteriosklerotisch erkrankte Typ-2 Diabetiker