

# Was lässt sich aus den großen Diabetes-Präventionsstudien lernen?

S. Weber, Frankfurt

*Lassen sich aus den gesammelten Ergebnissen der großen Typ-2-Diabetes-Präventionsstudien – etwa der Da Qing-Studie, der Diabetes Prevention Program Outcomes Study oder der finnischen Diabetes Prevention Study – klinische Konsequenzen ableiten? Ausführlich vorgestellt wurden die großen Studien in einem Symposium beim Kongress der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft in New Orleans. Übergeordnetes Ziel der Präventionsstudien ist es, bei den Teilnehmern mehr Bewegung und eine Gewichtsabnahme zu erreichen. Im Fokus stehen daher Faktoren, die zu einem anhaltenden Abnehmerfolg der Intervention führen.*

Der frühen Prävention widmete sich das Symposium „Lifestyle Changes that Last – Evidence from Prevention Trials“, unter dem Vorsitz von Felicia Hill-Briggs, Johns Hopkins-Universität, Baltimore, Maryland, in dem verschiedene große Typ-2-Diabetes-Präventionsstudien vorgestellt wurden.

## Die Da Qing Diabetes Prevention-Studie

Ping Zhang berichtete über die chinesische „Da Qing Diabetes Prevention“-Studie. Ziel der Studie war es herauszufinden, wie lange die Effekte einer intensiven Lebensstil-Intervention – über das Stadium der aktiven Intervention hinaus – anhalten. Grundlage ist die Beobachtung, dass eine intensive Lebensstil-Intervention bei Personen mit gestörter Glukosetoleranz das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus reduziert.

Die primären Endpunkte der Da Qing-Studie waren die Diabetesinzidenz, kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Mortalität sowie die Gesamtmortalität. Im Rahmen der Studie wurden im Jahre 1986 insgesamt 577 Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz aus 33 Kliniken in China in vier verschiedene Gruppen randomisiert (110 600 Patienten wurden zuvor gescreent), von denen 530 die Studie abschlossen. 130 Patienten wurden in eine diätetisch behandelte Gruppe, 141 Patienten in eine Sportgruppe, 126 Patienten in eine kombinierte Diät- und Sportgruppe

und 133 Patienten schließlich in eine Kontrollgruppe randomisiert:

- Die Kontrollgruppe wurde viermal im Jahr mit Basisinformationen zu Diabetes mellitus und den möglichen Folgeerkrankungen sowie Empfehlungen bezüglich Ernährungsumstellung und vermehrter körperlicher Aktivität versorgt.
- In der Interventionsgruppe fanden regelmäßige Beratungsgespräche statt: Neun Sitzungen im ersten Jahr (wöchentlich im ersten Monat, monatlich in den darauf folgenden drei Monaten und danach alle drei Monate) und vier Sitzungen in den darauf folgenden fünf Jahren.
- Im Interventionsarm wurden in der allein mit Diät behandelten Gruppe folgende Ziele vereinbart: eine Gewichtsabnahme für diejenigen mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (0,5 - 1 kg pro Monat bis zu einem BMI unter  $23 \text{ kg/m}^2$ ) durch eine verminderte Kalorienaufnahme und ein gesünderes Essverhalten. Bei einem BMI unter  $25 \text{ kg/m}^2$  wurden individuelle Ernährungsempfehlungen besprochen (mehr Gemüse, weniger Zucker, kontrollierter Alkoholgenuß).
- In der „Sportgruppe“ sollte eine Zunahme der körperlichen Aktivität mit einer oder zwei Übungseinheiten/Tag (z. B. schnelleres Gehen für 20 Minuten oder 10 Minuten Joggen) erreicht werden.
- Die mit Sport und Diät behandelte Gruppe sollte sowohl die Empfehlungen aus der Diät- als auch der Sportgruppe berücksichtigen.

Ziel der Da Qing-Studie war zu prüfen, wie lange die Effekte einer intensiven Lebensstil-Intervention – über das Stadium der aktiven Intervention hinaus – anhalten.

## Die Ergebnisse

Es erfolgte eine aktive Intervention über sechs Jahre bis 1992. Im Jahre 2006 wurden die Studienteilnehmer nachuntersucht, um den Langzeiteffekt dieser Interventionen zu dokumentieren. Von den 577 Patienten mit einer gestörten Glukosetoleranz lebten noch 435 (74 %), 142 (25 %) waren bereits verstorben; von 9 Patienten (1%) konnten keine Daten erhoben werden.

Von den 435 Patienten wurden 372 befragt und klinisch untersucht (93 %), 28 wurden nur befragt (7 %):

- 98 % wiesen einen Diabetes auf,
- 94 % eine Retinopathie,
- 94 % eine Nephropathie,
- 84 % eine Neuropathie
- und 94 % kardiovaskuläre Ereignisse.

Es zeigte sich eine 51 % niedrigere Diabetesinzidenz in der kombinierten Lebensstil-Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (hazard ratio, HR: 0,49, 95 %, CI: 0,33–0,73) während der aktiven Interventionszeit und eine 43 % niedrigere Inzidenz (HR 0,57; 0,41–0,81) über das 20-Jahres-Intervall. Die durchschnittliche jährliche Inzidenz des Diabetes lag bei 7 % in der Interventionsgruppe versus 11 % in der Kontrollgruppe mit einer 20-Jahres-Kumulativ-Inzidenz von 80 % in der Interventionsgruppe versus 93 % in der Kontrollgruppe.

### Teilnehmer der Interventionsgruppe hatten im Durchschnitt 3,6 Jahre weniger Diabetes als Personen in der Kontrollgruppe.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (HR 0,98; 95 %, CI 0,71–1,37) bezüglich der Rate an kardiovaskulären Erstereignissen, kardiovaskulärer Mortalität (0,83; 0,48–1,4) und der generellen Mortalität (0,96; 0,65–1,41).

## Schlussfolgerungen aus der Da Qing-Studie

Die Autoren schlussfolgerten, dass gruppenbasierte Lebensstil-Interventionen über sechs Jahre der Entwicklung eines Diabetes vorbeugen oder diese bis zu 14 Jahren nach der aktiven Intervention verzögern können. Ob eine Lebensstil-Intervention zur Prävention des Diabetes mellitus zusätzlich Langzeitkomplikationen reduzieren kann, war abhängig von der Art der Komplikation: Das Risiko für eine schwere diabetische Retinopathie konnte um 47 % reduziert werden, ein Effekt auf Nephropathie und Neuropathie fand sich nicht.

Ob jedoch eine Lebensstil-Intervention auch zu einem reduzierten Auftreten kardiovaskulärer Ereignis-

nisse und Mortalität führt, bleibt unklar. Es zeigte sich zwar eine 17%ige Reduktion in der kardiovaskulären Mortalität, dieser Effekt war allerdings nicht signifikant. Auf die generelle Mortalität zeigte sich kein Effekt.

## Die Diabetes Prevention Study

Im anschließenden Vortrag stellte Jaana Lindström, Helsinki, die finnische „Diabetes Prevention Study“ (DPS) vor, in der geprüft wurde, ob eine Lebensstil-Intervention die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes verzögern oder als Präventivmaßnahme bei Hochrisikopatienten dienen kann.

DPS war eine randomisierte, kontrollierte, Multi-center-Studie in fünf Kliniken, die 1993 begann und bei der 522 übergewichtige Männer und Frauen mittleren Alters mit einer gestörten Glukosetoleranz in eine Gruppe mit intensiver Lebensstil-Intervention oder in eine Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Intervention umfasste eine persönliche Ernährungsberatung, maßgeschneiderte Diät basierend auf Ernährungsprotokollen, sportlicher Aktivität, angepasst an die eigenen Präferenzen, kostenlose Benutzung eines Fitness-Studios und jährliche ärztliche Untersuchungen inklusive der Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests. Die Kontrollgruppe erhielt eine generelle Ernährungsberatung, Anleitung zu sportlichen Übungen und ebenso eine jährliche ärztliche Untersuchung mit oralem Glukosetoleranztest.

Die Interventionsziele waren eine Gewichtsreduktion von über fünf Prozent, eine Fettaufnahme von unter 30 %, eine Aufnahme von gesättigten Fettsäuren von unter 10 % und von Ballaststoffen von  $\geq 15$  g/1000 kcal sowie Gymnastik und körperlicher Aktivität von mehr als 30 Minuten pro Tag. Die mittlere Dauer der Intervention lag bei vier Jahren und das mittlere Follow-up bei 10,6 Jahren.

Die populationsbasierte Referenzstudienkohorte schloss 1881 Personen ein (1570 mit normaler Glukosetoleranz, 183 mit einer gestörten Glukosetoleranz, 59 mit einem durch das Screening entdeckten Typ-2-Diabetes, 69 Personen mit einem vorher bekannten Typ-2-Diabetes) mit einem mittleren Follow-up von 13,8 Jahren. Die Daten zur Mortalität und kardiovaskulären Morbidität wurden von dem nationalen „Hospital Discharge Register and Causes of Death“-Register zur Verfügung gestellt.

## Die Ergebnisse

Bei den DPS-Teilnehmern, die einem Zugriff auf diese Daten zustimmten (n=505), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interven-

Die Diabetesinzidenz war in der kombinierten Lebensstil-Interventionsgruppe um 51 % niedriger als in der Kontrollgruppe.

tions- und der Kontrollgruppe bezüglich der Gesamtmortalität (2,2 vs 3,8 pro 1000 Personenjahre, HR = 0,57, 95 %, CI 0,21–1,58) und der kardiovaskulären Morbidität (22,9 vs 22,0 pro 1000 Personenjahre, HR = 1,04, 95 %, CI 0,72–1,51).

Im Vergleich zur populationsbasierten Kohorte mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) waren die adjustierten HR 0,21 (95 %, CI 0,09–0,52) und 0,39 (95 %, CI 0,2–0,79) für die totale Mortalität und 0,89 (95 %, CI 0,62–1,27) und 0,87 (0,6–1,27) für die kardiovaskuläre Morbidität in der Interventions- und Kontrollgruppe der DPS.

### **Schlussfolgerung Diabetes Prevention Study**

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Lebensstil-Intervention bei Personen mit einer gestörten Glukosetoleranz die kardiovaskuläre Morbidität in den ersten zehn Jahren der Nachbeobachtung nicht reduziert.

Die statistische Aussagekraft mag allerdings nicht dazu ausreichen, kleine Differenzen zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu entdecken. Die geringere Gesamtmortalität bei den Studienteilnehmern im Vergleich zu Personen mit IGT in der Gesamtbevölkerung mag an dem günstigeren kardiovaskulären Risikoprofil zu Beginn und am regelmäßigen Follow-up liegen.

Der große Erfolg dieser Studie, basierend auf der hohen Motivation der Teilnehmer, resultierte in niedrigen Drop-out-Raten von 6 % in den ersten zwei Jahren und während der Intervention von 8 % (9 % in der Interventionsgruppe und 7 % in der Kontrollgruppe).

Eine andauernde Lebensstiländerung durch Ernährungsumstellung und eine Steigerung der körperlichen Aktivität (wie auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen) scheint somit ausreichend zu sein, um das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes in der Hochrisikogruppe zu vermindern, und sollte der Eckstein der Typ-2-Diabetes-Prävention sein.

### **Diabetes Prevention Program Outcomes Study**

Im nachfolgenden Vortrag wurde die „Diabetes Prevention Program Outcomes Study“ (DPPOS) von David Marrero, Indianapolis, vorgestellt.

An der initialen DPP-Studie nahmen 3819 Personen mit IGT aus 27 Zentren in den USA teil, die in vier Gruppen randomisiert wurden: intensive Lebensstil-Intervention oder Standard-Lebensstil-Intervention mit entweder Plazebo oder Metformin oder Troglitazon. Im Juni 1998 wurde die Troglitazon-Behandlung wegen eines tödlichen Falles von

Leberversagen bei einem der Studienteilnehmer abgebrochen, so dass 3234 Personen in den anderen drei Armen der Studie verblieben.

45 % gehörten ethnischen Minderheiten an, 55 % waren Kaukasier; der Anteil an Frauen betrug 68 %, der Männeranteil lag bei 32 %; das Alter lag zwischen 25 und 85 Jahren mit einem mittleren Alter von 51 Jahren. Es handelte sich um übergewichtige Personen mit einem mittleren BMI von 34 kg/m<sup>2</sup>.

Eine Lebensstil-Intervention mithilfe eines intensivierte Programms wurde durchgeführt und es wurden folgende Ziele vereinbart: Gewichtsabnahme von  $\geq 7$  % und eine Beibehaltung der Gewichtsabnahme (unter 25 % Kalorienfettanteil; tägliche Kalorienaufnahme von 1200 bis 2000 kcal pro Tag; körperliche Aktivität für 150 Minuten oder mehr pro Woche).

### **Die Ergebnisse der DPPO-Studie**

In der Gruppe mit der intensivierten Lebensstil-Intervention betrug die durchschnittliche Gewichtsreduktion 6,7 kg nach dem ersten Jahr, 5,4 kg nach dem zweiten und noch 4,1 kg nach dem dritten Jahr bei einem Ausgangswert von 94,1 kg.

Der Body-Mass-Index war nach einem Jahr um 2,4 kg/m<sup>2</sup> niedriger, nach zwei Jahren noch um 1,9 kg/m<sup>2</sup> und nach drei Jahren noch um 1,5 kg/m<sup>2</sup>. Die Gesamtkalorienaufnahme pro Tag sank von 2136 kcal um 450 kcal im ersten Jahr ab, die Gesamtfettaufnahme von 83 g/Tag um 30,4 g im ersten Jahr, der Fettanteil in Prozent des Kalorienanteils von 34,1 % um 6,6 % ab.

Nach 2,9 Jahren Follow-up wurde die Studie wegen des beobachteten Benefits in den Interventionsgruppen vorzeitig beendet.

**Die Metformintherapie und die Lebensstil-Intervention reduzierten das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes über eine Dreijahresperiode um 31 % bzw. 58 % im Vergleich zur Plazbogruppe.**

Dabei ist die Gewichtsabnahme der dominante Prädiktor für ein geringeres Diabetesrisiko in der Gruppe mit der intensivierten Lebensstil-Intervention. Pro kg Gewichtsabnahme reduzierte sich das Diabetesrisiko um 13 %.

Die 2002/2003 angeschlossene DPPOS beleuchtete die Langzeiteffekte der Lebensstil- und medikamentösen Intervention der 1996/1997 begonnenen DPP-Studie im Hinblick auf die Entstehung eines Diabetes, diabetesassoziierter Folgeerkrankungen (Auge, Niere, Neuropathie), Entwicklung des Körpergewichtes sowie kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Momentan nehmen an dieser Studie

Die Gewichtsabnahme ist der dominante Prädiktor für ein geringeres Diabetesrisiko in der Gruppe mit der intensivierten Lebensstil-Intervention.

## FAZIT

Auf dem Kongress der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft in New Orleans wurden im Jahr 2009 die Ergebnisse großer Typ-2-Diabetes-Präventionsstudien diskutiert. Eine zentrale Rolle spielt die Gewichtsreduktion. Prädiktoren für eine anhaltende Gewichtsreduktion sind eine fett- und kalorienreduzierte Diät, tägliche körperliche Aktivität für mindestens eine Stunde und mehrere Mahlzeiten am Tag.

3104 Patienten aus 27 Zentren in den USA teil, davon 82 % aus der Original-DPP-Gruppe. Hierbei zeigte sich eine Gewichtszunahme in der Lebensstil-Interventionsgruppe mit einer Annäherung an den Gewichtsverlauf in der mit Metformin behandelten Gruppe; das Gewicht in den Interventionsgruppen im Vergleich zur Placebogruppe lag 72 Monate nach DPP-Beginn noch um 2,5 kg niedriger. Dieser Effekt wurde neben den bekannten Ursachen wie einer Ernährungsumstellung oder einer Erhöhung der körperlichen Aktivität zusätzlich durch eine Verhaltensänderung und durch Stressmanagement erklärt. Dabei wurde die Fettreduktion als die gesündeste und praktischste Möglichkeit angesehen, um Kalorien zu reduzieren (siehe DPP und finnische Studie).

### Die Look AHEAD-Studie

Bei der Look AHEAD (Action For Health in Diabetes)-Studie, die von Thomas A. Wadden, Philadelphia, Pennsylvania, vorgestellt wurde, handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie, die die Langzeiteffekte (bis zu 13,5 Jahren) eines intensivierten Lebensstil-Interventionsprogramms über vier Jahre auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei übergewichtigen oder adipösen Personen mit Typ-2-Diabetes untersucht.

Als primäre Endpunkte wurden kardiovaskulärer Tod (tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall), nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie Krankenhausaufenthalt wegen Angina pectoris definiert. Hierzu wurde das DPP-Protokoll mit einigen Modifikationen benutzt (Gruppenbetreuung, Mahlzeitenersatz, zweimal pro Monat Verlaufskontrollen und eine medikamentöse Therapie mit Orlistat). An 16 Zentren wurden 5145 Personen eingeschlossen und in zwei Arme randomisiert, die eine Gruppe wurde mit üblicher Diabetesbehandlung und -schulung (Diabetes Support and Education, DSE) versehen, die andere Gruppe zusätzlich mit einer Lebensstil-Intervention (LSI).

Im ersten Jahr dieser Studie erhielten die LSI-Teilnehmer eine umfangreiche Beratung zu Diät und sportlicher Aktivität in 42 Gruppen- und Einzel-

minen im Gegensatz zu drei Unterrichtseinheiten in der DSE-Gruppe.

### Ergebnisse der Lebensstil-Intervention

- Am Ende des ersten Jahres kam es zu einer Gewichtsabnahme von 8,6 % in der LSI-Gruppe, verglichen mit 0,7 % in der DSE-Gruppe ( $p < 0,001$ ).
- In der LSI-Gruppe erreichten alle ethnischen Gruppen signifikante Gewichtsabnahmen ( $\geq 5,5\%$ ), obwohl es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab.
- Die LSI-Teilnehmer nahmen durchschnittlich an 35,4 Therapiesitzungen teil und berichteten über eine durchschnittlich absolvierte körperliche Aktivität von 137 Minuten/Woche bei einer Gesamtmenge von 361 Mahlzeitenersatzprodukten.
- Die Intensität der selbst-dokumentierten körperlichen Aktivität korrelierte dabei am stärksten mit der Gewichtsabnahme, gefolgt von der Teilnahme an den Therapiesitzungen und dem Verzehr von Mahlzeitenersatzprodukten.
- Unter der zusätzlichen Gabe von Orlistat (bei den LSI-Teilnehmern, die weniger als 5 % Gewicht während der ersten sechs Monate abgenommen hatten) kam es während der zweiten Hälfte des ersten Jahres nur zu einer marginalen zusätzlichen Gewichtsabnahme.

Fast 50 % der LSI-Teilnehmer konnten eine Gewichtsabnahme von  $\geq 5\%$  des initialen Gewichtes vier Jahre nach Beginn der Studie beibehalten. Weitere Nachuntersuchungen werden durchgeführt, um die Teilnehmer besser charakterisieren zu können, die Gewichtsabnahmen von  $\geq 10\%$  beibehalten konnten, wieder zugenommen haben oder kein Gewicht verloren haben. Zum anderen soll festgestellt werden, ob die momentanen Gewichtsverluste ausreichend sind, um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

### Klinische Konsequenzen aus den Studien

Judith Fradkin (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) zog im abschließenden Vortrag klinische Konsequenzen aus den vorgestellten Studien:

- Lebensstil-Interventionen erfordern sehr gut ausgebildetes Personal, um individuell auf die Probleme der Patienten eingehen zu können.
- Wichtig ist eine Verhaltenstherapie sowie eine Folgebetreuung, um einen kontinuierlichen Therapieerfolg zu gewährleisten.
- Ungefähr die Hälfte der Teilnehmer erreichen eine 7%ige Gewichtsabnahme nach sechs Monaten, Erfolg kann dabei in unterschiedlichen

Lebensstil-Interventionen erfordern sehr gut ausgebildetes Personal, um individuell auf die Probleme der Patienten eingehen zu können.

Populationen erreicht werden, wobei in Studien besonders motivierte Personen eingeschlossen werden.

- Als Prädiktoren für eine Gewichtsabnahme gelten ein fortgeschrittenes Alter, körperliche Aktivität, regelmäßige Vorstellungen und Ersatz der Mahlzeiten durch diätetische Produkte (Look AHEAD).

Am Ende der DPP-Studie hatten 37 % der Patienten ihr Zielgewicht erreicht. Ein Alter über 66 Jahre war der stärkste Prädiktor für das Erreichen einer Gewichtsabnahme. Ethnische Unterschiede spielten keine Rolle, wahrscheinlich wegen des auf die verschiedenen Bevölkerungsgruppen angepassten Studienprotokolls.

Prädiktoren für eine anhaltende Gewichtsreduktion sind eine fett- und kalorienreduzierte Diät, tägliche körperliche Aktivität für mindestens eine Stunde, häufiges Überwachen des Gewichtes und mehrfache Mahlzeiten am Tag (4,7 im Durchschnitt) einschließlich eines Frühstücks.

Dabei fokussieren nur wenige Interventionsstudien auf eine Prävention einer erneuten Gewichtszunahme. Die Prädiktoren für ein dauerhaftes Beibehalten der erzielten Gewichtsreduktion sollten daher in Präventions-Programme integriert werden, so Fradkins Forderung.

**INTERESSENSKONFLIKTE:**

Die Autorin hat eine Reisekostenerstattung der Firma Sanofi-Aventis erhalten.

**KORRESPONDENZADRESSE:**

Dr. Sonja Weber  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Medizinische Klinik I  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt  
E-Mail: sonja.weber@kgu.de

Nur wenige Interventionsstudien fokussieren sich auf die Prävention einer erneuten Gewichtszunahme.