

## Metformin für Übergewichtige ideal

**r** -- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 (12. September); 352: 854-65

[\[LINK\]](#)

Kommentar: Peter Diem

### Studienziele

Das Biguanid Metformin (Glucophage®) stellt besonders bei übergewichtigen Personen mit Typ-II-Diabetes eine therapeutische Option dar. Der hier rapportierte Teil der «UK Prospective Diabetes Study» hatte zum Ziel, Vor- oder Nachteile von Metformin zu dokumentieren.

### Methoden

Von 1704 Diabeteskranken, deren Gewicht mehr als 20% über dem Idealgewicht lag und deren Nüchternblutzuckerwerte nach 3 Monaten Diabetesdiät zwischen 6 und 15 mmol/l betrugen, wurden 342 mit Metformin behandelt. Initial wurden täglich 850 mg Metformin gegeben und die Dosis allmählich auf 2550 mg pro Tag gesteigert, um möglichst normale Blutzuckerwerte (unter 6 mmol/l) zu erreichen. Diabeteskomplikationen, diabetesassoziierte Todesfälle und die Gesamtmortalität wurden während 10 Jahren erfasst. 411 konventionell Behandelte und 951 intensiv mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen Behandelte, alle ebenfalls übergewichtig, dienten als Vergleichsgruppen.

### Ergebnisse

Unter Metformin betrug der Medianwert von HbA<sub>1c</sub> 7,4%, bei konventionell Behandelten 8,0%. Innerhalb von 10 Jahren nahm in diesen beiden Gruppen das Körpergewicht nur geringfügig zu, während es unter Sulfonylharnstoffen und besonders unter Insulin zu einem deutlichen Gewichtsanstieg kam. Im Vergleich zur konventionellen Therapie war das Risiko aller Diabeteskomplikationen unter einer konsequenten Metforminbehandlung um 32% ( $p=0,002$ ) niedriger. Diabetesbedingte Todesfälle und die Gesamtmortalität waren unter Metformin hochsignifikant reduziert. Hypoglykämien waren unter Metformin kaum häufiger als unter konventioneller Therapie.

Auch im Vergleich mit der intensiven Sulfonylharnstoff- bzw. Insulin-Behandlung wurden Diabeteskomplikationen in der MetforminGruppe gesamthaft signifikant seltener beobachtet. In diesem Vergleich ergab sich ferner für MetforminBehandelte ein Vorteil bezüglich Gesamtmortalität. Hypoglykämien waren unter Sulfonylharnstoffen und Insulin häufiger als unter Metformin.

### Schlussfolgerungen

Übergewichtige mit Typ-II-Diabetes werden wahrscheinlich am besten mit Metformin behandelt, da diese Therapie diabetische Folgekrankheiten besser verhütet und zudem weniger

Hypoglykämien und Gewichtszunahme als Sulfonylharnstoffe und Insulin hervorruft.

**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 intensivierete Therapie signifikant gesenkt werden. Eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> 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 Patientenkatégorie 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-assoziiierter 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 Mikro- und 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