

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Postprandiale Hyperglykämie und
koronare Herzkrankheit: Welche
therapeutischen Konsequenzen sollen
wir aus den klinischen Studien
ziehen?**

Wascher TC

Journal für Kardiologie - Austrian

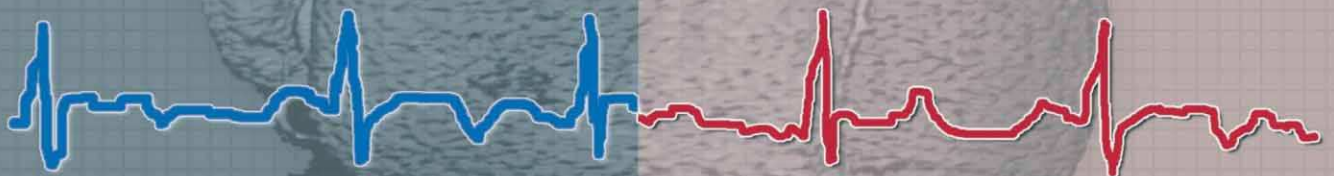
Journal of Cardiology 2004; 11

(10), 396-395

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Postprandiale Hyperglykämie und koronare Herzkrankheit: Welche therapeutischen Konsequenzen sollen wir aus den klinischen Studien ziehen?

T. C. Wascher

Kurzfassung: Zusätzlich zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde für die postprandiale Hyperglykämie gezeigt, daß sie auch bei nichtdiabetischen Personen die Atherogenese und damit kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität fördert. Die – wenn auch limitierte – Evidenz aus klinischen Interventionsstudien ist in einer Linie mit basiswissenschaftlichen, klinisch-experimentellen und epidemiologischen Studien und zeigt, daß tatsächlich das kardiovaskuläre Risiko, insbesondere offenbar das für Myokardinfarkte, durch spezifische Senkung der postprandialen Hyper-

glykämie reduziert werden kann. Damit stellt die postprandiale Hyperglykämie ein weiteres Ziel der kardiovaskulären Therapie und Prävention dar.

Abstract: Postprandial Hyperglycemia and Coronary Heart Disease: Which Therapeutic Conclusions Should be Drawn from Clinical Studies?

In addition to classical cardiovascular risk factors, postprandial hyperglycemia was established to contribute to the development of atherosclerosis and thus cardiovascular morbidity and mortality even in the ab-

sence of clinically manifest diabetes mellitus. Although limited, evidence from clinical intervention studies is found in line with results of basic experimental and epidemiological studies, suggesting that indeed cardiovascular risk, particularly risk of myocardial infarction, can be lowered by specifically addressing postprandial hyperglycemia. Therefore, postprandial hyperglycemia is suggested as a further therapeutic target for prevention and treatment of cardiovascular disease. **J Kardiol 2004; 11: 396–8.**

■ Epidemiologischer Hintergrund

Klinisch manifester Diabetes mellitus ist mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [1–3]. Diese Steigerung des Risikos ist nicht alleine durch klassische Risikofaktoren zu erklären, so zeigen nicht zuletzt die Daten der UKPDS, daß Hyperglykämie selbst (gemessen am HbA_{1c}) zu diesem Risiko beiträgt [4]. Die Diabetes Intervention Study legt überdies nahe, daß auch bei manifestem Diabetes eine ausgeprägte postprandiale Hyperglykämie mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergeht [5]. Die Frage, ob auch asymptomatische (primär postprandiale) Hyperglykämie und damit die akute Änderung der Plasmaglukose ein solches Risiko darstellt, wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv untersucht.

Das 20-Jahre-Follow-up *a priori* nichtdiabetischer Männer aus der Whitehall-, Paris Prospective- und Helsinki Policemen-Study zeigt, daß die Personen in den obersten 2,5 % der Verteilung des 2-Stunden-Wertes der Blutglukose ein 1,8fach (95 %-CI: 1,4–2,4) erhöhtes Risiko für koronaren Tod aufweisen [6]. Eine Metaanalyse, die insgesamt 95.783 Personen (94 % Männer) und 1.193.231 Personenjahre umfaßt, zeigt, daß auch bei nichtdiabetischen Blutzuckerwerten ein progressiver Zusammenhang sowohl des nüchtern als auch des 2 Stunden postprandial bestimmten Blutzuckers mit dem kardiovaskulären Risiko besteht [7]. Ganz rezent zeigen die Daten der DECODE-Studie, daß wohl die postprandiale Hyperglykämie, nicht aber der Nüchternblutzucker ein valider Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko bei nicht vorbekanntem Diabetes ist [8].

Eingeschränkt werden muß, daß der Terminus „postprandial“ eigentlich in diesem Zusammenhang nicht korrekt ist. In Wahrheit handelt es sich um „post“-Belastungswerte im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests mit 75 g Glukose. Die

Übereinstimmung dieses Meßwertes mit der Hyperglykämie nach einer Mahlzeit ist jedoch ausgezeichnet [9] und beschreibt damit die Situation des Betroffenen im täglichen Leben sehr gut. Abhängig von der Wahl der Mahlzeit können durchaus auch vergleichbare Glukosespiegel erreicht werden.

■ Pathophysiologisches Modell

Der Einfluß der Hyperglykämie auf die Atherogenese und das Auftreten akuter vaskulärer Komplikationen kann grundsätzlich über zwei Wege mediiert werden (Abb. 1). Einerseits führt die chronische Exposition des Gefäßsystems über dauerhafte Veränderungen, wie etwa die Bildung von AGEs oder eine veränderte Genexpression, zu einer beschleunigten Atherogenese und Plaquebildung [10], die wiederum das Auf-

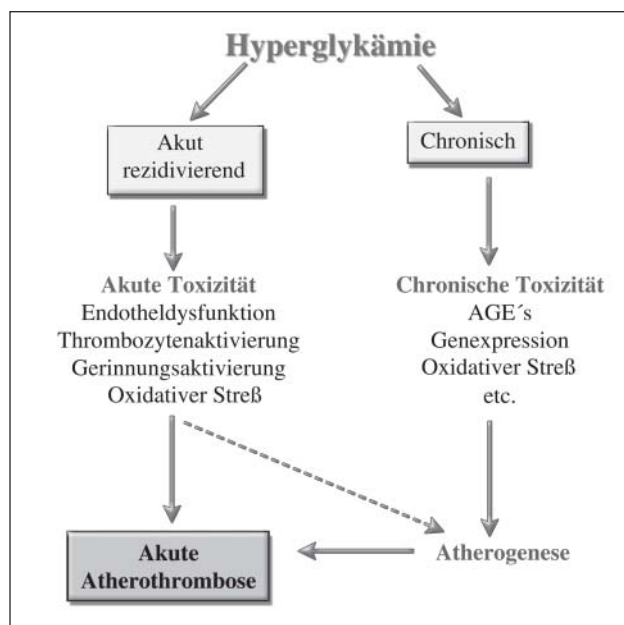


Abbildung 1: Möglicher Beitrag akuter und chronischer Hyperglykämie zur Atherosklerose und zu akut vaskulären Komplikationen (AGEs: advanced glycation end-products)

Aus der Ambulanz für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas C. Wascher, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-Mail: thomas.wascher@uni-graz.at

treten akuter atherothrombotischer Ereignisse (Myokardinfarkt, ischämischer Insult) fördert. Andererseits geht eine akute Änderung des Blutzuckers, auch bei nichtdiabetischen Personen, mit Veränderungen einher, die alle beteiligten Systeme betreffen und die das Auftreten akuter Ereignisse fördern können. So findet man einerseits eine endotheliale vasodilatatorische Dysfunktion [11, 12], eine Aktivierung der Hämostase [13] oder eine gesteigerte Aktivierung von Thrombozyten [14].

Aus den bis heute bekannten experimentellen und epidemiologischen Daten ist naheliegend, daß eine Reduktion des postprandialen Glukoseanstieges in der Lage sein sollte, das kardiovaskuläre Risiko zu beeinflussen. Sowohl experimentelle als auch klinische Interventionsstudien zu diesem Thema sind jedoch nur spärlich verfügbar.

■ Experimentelle und klinische Interventionsstudien

Einige wenige experimentelle Interventionsstudien haben den Effekt einer Reduktion der postprandialen Hyperglykämie auf die proatherogenen Veränderungen des Gefäßsystems untersucht. So konnte durch die Gabe von Acarbose die postprandiale Aktivierung der Gerinnungskaskade bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verhindert werden [15]. Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz ist das Ausmaß der postprandialen endothelialen Dysfunktion abhängig vom Ausmaß der postprandialen Hyperglykämie während des Glukosetoleranztests. Wir konnten ganz rezent zeigen, daß diese endotheliale Dysfunktion sich durch Acarbose, und damit durch selektive Reduktion des Glukoseanstieges, verhindern läßt [16].

Kontrollierte klinische Interventionsstudien bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zeigen klar, daß sich durch Lebensstilintervention [17, 18], aber auch pharmakologisch mittels Metformin [17] oder Acarbose [19] die Rate der Entwicklung eines Typ-2-Diabetes, diagnostiziert mittels eines oralen Glukosetoleranztests, reduzieren läßt. Zusätzlich läßt sich ein höheres Ausmaß an Regression zur normalen Glukosetoleranz erreichen. Diese Interventionen reduzieren also strenggenommen das Ausmaß der postprandialen Hyperglykämie auf der Ebene der untersuchten Population. Unter Bezug auf die oben angeführten Zusammenhänge sollten solche Interventionen auch mit einem kardiovaskulären Benefit vergesellschaftet sein. Ältere Daten aus der nichtkontrollierten und/oder randomisierten Malmö-Studie zeigen, daß die

Teilnahme an einem Programm, das Bewegung und Ernährung beeinflussen sollte, die Mortalität von Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, beobachtet über 12 Jahre, normalisieren kann [20].

Aus den oben angeführten neueren Interventionsstudien liegen vielversprechende Daten aus der STOP-NIDDM-Studie vor. In dieser Untersuchung wurden 1429 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz doppelblind randomisiert mit Acarbose oder Placebo über durchschnittlich 3,3 Jahre behandelt. „Major cardiovascular events“ wurden dadurch um 49 % reduziert (hazard ratio 0,49; 95 %-CI: 0,28–0,95; p = 0,03) (Tab. 1). Die Reduktion dieses kombinierten Endpunktes beruhte zum Großteil auf einer Reduktion der beobachteten Myokardinfarkte (hazard ratio 0,09; 95 %-CI: 0,01–0,72; p = 0,02) [21].

Die MERIA-Studie, eine rezente Metaanalyse von 7 Studien mit Acarbose bei insgesamt 2160 Typ-2-Diabetikern, bestätigt die Daten aus STOP-NIDDM und zeigt eine Reduktion von allen kardiovaskulären Ereignissen (hazard ratio 0,65; 95 %-CI: 0,48–0,88; p = 0,0061) (Tab. 2) und neuerlich Myokardinfarkten (hazard ratio 0,36; 95 %-CI: 0,18–0,80; p = 0,0120) [22]. Bei klinisch manifestem Diabetes ist in diesem Zusammenhang wissenswert, daß der Beitrag der postprandialen Hyperglykämie bei niedrigem HbA_{1c} höher ist (ca. 70 %) als bei hohen HbA_{1c}-Werten (ca. 30 %) [23].

■ Therapeutische Konsequenzen

Die Kette wissenschaftlicher Evidenz zum Beitrag der postprandialen Hyperglykämie zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität reicht von basiswissenschaftlichen über epidemiologische und klinisch-experimentelle Studien bis zu klinischen Interventionsstudien. Eingeschränkt werden muß jedoch, daß die klinischen Interventionsstudien durch ihre geringe Fallzahl nur eine limitierte Zahl von Endpunkten aufweisen.

Wenn auch weitere Studien mit adäquater statistischer Power notwendig sind, legt die vorliegende Evidenz doch dringend nahe, die postprandiale Hyperglykämie bei gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes als zukünftiges Ziel kardiovaskulärer Prävention und Therapie, in Ergänzung zum Management klassischer Risikofaktoren, zu sehen. Dabei steht die Lebensstilintervention an erster Stelle. Bei Versagen oder unzureichendem Effekt dieser Intervention rechtfertigen die klinischen Daten eine Therapie mit Acarbose.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Ereignisse in der STOP-NIDDM-Studie (Acarbose: n = 682; Placebo: n = 686). Mod. nach [21].

	Acarbose n (%)	Placebo n (%)	Hazard Ratio (95 %-CI)	P
Kardiovaskulärer Tod	1 (0,15)	2 (0,29)	0,55 (0,05–6,11)	ns
Myokardinfarkt	1 (0,15)	12 (1,75)	0,09 (0,01–0,72)	0,02
Angina pectoris	5 (0,73)	12 (1,75)	0,45 (0,16–1,28)	ns
Herzschwäche	0 (0)	2 (0,29)	–	–
Revaskularisationen	11 (1,6)	20 (2,92)	0,61 (0,29–1,26)	ns
PAVK-Ereignis	1 (0,15)	1 (0,15)	1,14 (0,07–18,30)	ns
Insult/TIA	2 (0,29)	4 (0,58)	0,56 (0,10–3,07)	ns
Jedwedes Ereignis	15 (2,2)	32 (4,66)	0,51 (0,28–0,95)	0,03

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Ereignisse in der MERIA-Studie (Acarbose: n = 1248; Placebo: n = 932). Mod. nach [22].

	Acarbose n (%)	Placebo n (%)	Hazard Ratio (95 %-CI)	P
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,40)	6 (0,64)	0,62 (0,19–2,05)	ns
Myokardinfarkt	9 (0,72)	19 (2,04)	0,36 (0,16–0,80)	0,0120
Angina pectoris	26 (2,08)	25 (2,68)	0,79 (0,45–1,36)	ns
Herzschwäche	7 (0,56)	10 (1,07)	0,55 (0,21–1,45)	ns
Revaskularisationen	6 (0,48)	5 (0,54)	0,78 (0,24–2,56)	ns
PAVK-Ereignis	14 (1,12)	14 (1,50)	0,75 (0,36–1,58)	ns
Insult/TIA	10 (0,80)	10 (1,07)	0,75 (0,31–1,81)	ns
Jedwedes Ereignis	76 (6,09)	88 (9,44)	0,65 (0,48–0,88)	0,0061

Literatur

1. Kannel WB. Lipids, diabetes and coronary heart disease: Insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1985; 110: 1100–7.
2. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laasko M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
3. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *Diab Care* 1998; 21: 1167–72.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
5. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U. Diabetes Intervention Study – Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 308–17.
6. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged non-diabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall study, the Paris prospective study, and the Helsinki policemen study. *Diab Care* 1998; 21: 360–73.
7. Coutinho M, Wang Y, Gerstein HC, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diab Care* 1999; 22: 233–40.
8. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003; 46 (Suppl 1): M17–M21.
9. Wolever TMS, Palmason C, Chiasson JL, Ross SA, Csima A, Ryan EA. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diab Care* 1998; 21: 336–40.
10. Craeger MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part 1. *Circulation* 2003; 108: 1527–32.
11. Williams S, Goldfine A, Timimi F, Ting H, Roddy M, Simonson D, Craeger MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–701.
12. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Nobutaka H, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *JACC* 1999; 34: 146–54.
13. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonuti L, Pirisi M, Felletti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44: 924–8.
14. Gresle P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, Lalli C, Ciabattini G, Davi G, Bolli GB. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear-stress-induced platelet activation in patients with type-II diabetes mellitus. *JACC* 2003; 41: 1013–20.
15. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Giacomello R, Stel L, Motz E, Pirisi M. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 1996; 39: 469–73.
16. Schmoelzer I, Wascher TC. Acarbose verhindert die postprandiale Gefäßdysfunktion bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz. *Acta Medica Austriaca* 2003; 30 (Suppl 62): 4 (Abstr).
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type-2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
18. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
20. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö preventive trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; 41: 1010–6.
21. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–94.
22. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10–6.
23. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diab Care* 2003; 26: 881–5.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
