

Neue HbA1c-Zielwerte in der Diabetologie

## Wie tief ist tief genug?

Nachdem vor 1993 praktisch keine Studien existierten, welche den Nutzen einer guten Blutzuckereinstellung gezeigt hätten, wurden wir in den letzten Jahren fast überschwemmt von grossen Studien, welche zum Teil zu widersprüchlichen Daten führten und für den allgemein tätigen Arzt schwierig zu interpretieren sind. Die vorliegende Arbeit soll erläutern, dass die Blutzuckerkontrolle, wenn auch nicht der einzige, so doch ein bedeutender Faktor bei der Behandlung des Diabetes mellitus ist und bleibt und nicht unterschätzt werden darf.

Die DCC-Studie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes (1) und die Kumamoto- (2) und UKPD-Studie (3, 4) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes waren prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien, welche die Auswirkung einer intensivierten vs. einer weniger intensiven (normalen) glykämischen Kontrolle bei Patienten mit relativ frisch entdecktem Diabetes mellitus untersucht haben.

Diese Studien haben eindeutig gezeigt, dass eine verbesserte Blutzucker-Kontrolle das Auftreten von mikrovaskulären Komplikationen (Retino-, Nephro- und Neuropathie) verhindert oder zumindest stark verzögert.

Ein mehrjähriger Follow-up dieser Studien (EDIC und UKPDS-Kohorte), während dessen die glykämische Kontrolle bei beiden Gruppen praktisch identisch waren, zeigten, dass diese frühzeitige gute Einstellung die mikrovaskulären Ereignisse weiterhin signifikant reduzierten und auch die anfänglich, wegen sehr tiefer Fallzahl nicht signifikante Reduktion der makrovaskulären Komplikationen sich im Verlaufe des Follow-up bis zu einer 42% hochsignifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (DCCT) entwickelte (5–7).

### Die drei grossen Diabetesstudien

Obwohl epidemiologische Studien der DCCT und der UKPDS, sowie Metanalysen einen klaren direkten Zusammenhang zwischen HbA1c und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt haben, waren diese Zusammenhänge bei den neueren Studien der ADVANCE, der VADT und der ACCORD Studie, bei denen man das HbA1c unter 6.5 oder sogar 6.0% senken wollte, viel weniger klar. Enttäuschend war, dass sich zwar in der ADVANCE Studie die mikrovaskulären Komplikationen, v.a. die Nephropathie signifikant senken liess, nicht aber wie erhofft die makrovaskulären Ereignisse (8), wobei der Unterschied beim HbA1c sehr bescheiden war (6.4 vs. 7.0%).



Prof. Dr. med. Roger Lehmann  
Zürich

Dasselbe war auch bei der VADT Studie zu beobachten, obwohl in dieser Studie der Follow-up am längsten und der Unterschied in Bezug auf das HbA1c sogar 1.5% betrug (9). Die ACCORD Studie, in der im Gegensatz zur ADVANCE das HbA1c durch den Gebrauch von multiplen Antidiabetika und von aggressiven Therapie-Algorithmien eine rasche Senkung des HbA1c von 8.1 auf 6.4% erzielt wurde, musste sogar wegen einer 22% erhöhten Mortalität vorzeitig abgebrochen werden (10).

### Könnte eine zu scharfe Blutzuckerkontrolle tödlich sein?

Eine mögliche Erklärung, warum bei Patienten mit einer Diabetesdauer von 8–12 Jahren und bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren durch eine Senkung des HbA1c um 1–1.5% über 3.5 bis 6 Jahre die makrovaskulären Ereignisse nicht reduziert werden können, liegt wahrscheinlich im Glukosegedächtnis (11). Das Konzept der Pack-Years beim Raucher ist in der täglichen Routine klinisch tätiger Ärzte fest verankert. Mit diesem einfachen Parameter wird die kumulative Exposition an Zigaretten ausgedrückt, welche sich gut mit kardiovaskulärem Risiko und Mortalität korrelieren lässt.

Analog hierzu tauchte 1997 erstmals der Begriff der HbA1c-Monate auf. In der Pittsburgh Epidemiology Complication Study (EDC) konnte bei Patienten mit Typ 1 gezeigt werden, dass die mikrovaskulären Komplikationen (proliferative Retinopathie, Mikroalbuminurie und periphere Neuropathie) eindeutig mit der glykämischen Exposition = (HbA1c Patient – HbA1c Normwert) x Diabetesdauer in Jahren) assoziiert sind. Es zeigte sich, dass es 50–70 HbA1c Jahre braucht, um diese Komplikationen zu entwickeln. Bei einem HbA1c von 11% wird dieser Wert in weniger als 17 Jahren erreicht (11%–6%) x 17=85), während ein HbA1c von 7% im selben Zeitraum lediglich zu 17 HbA1c Jahren führt.

Bei den mikro-, vielmehr aber bei den makrovaskulären Komplikationen gibt es zudem noch Beschleunigungsfaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Niko-

tinabusus, welche mit Ausnahme des Rauchens mit dem Typ 2 Diabetes und dem metabolischen Syndrom assoziiert sind. Auch beim Typ 1 Diabetes (EURO-DIAB und DCC Studie) werden makrovaskuläre Erkrankungen stark von diesen Faktoren beeinflusst. Kommen wir zu den drei grossen Diabetesstudien zurück.

Der Unterschied von 3, 4 oder 9 HbA1c Jahren während dieser 3 Studien spielt bei einer totalen Akkumulation von 35–50 HbA1c-Jahren keine bedeutende Rolle, da dieser Unterschied nur 10 bis maximal 20% der totalen Glukoseexposition entspricht.

Eine weitere Erklärung ist, dass in den vergangenen 10 Jahren die multifaktorielle Behandlung des Typ 2 Diabetes mit Statinen, ACE-Hemmern/Sartanen und Aspirin, wie sie von der Steno-2 vorgeschlagen wurde zum Standard geworden ist und die Raucherrate stark abgenommen hat. Dadurch konnte die Mortalität bei Männern um 50% und bei Frauen mit Typ 2 Diabetes um 25% gesenkt werden. Dementsprechend lag die Mortalität in allen diesen Studien deutlich tiefer als erwartet. Die multifaktorielle Intervention lag bei der UKPDS und bei der Kontrollgruppe der Steno-2 Studie (12) wesentlich tiefer und die Diabetesdauer war kürzer, wodurch die unterschiedliche Mortalitätsrate dieser Studien erklärt werden kann.

### Neu: Flexible HbA1c-Ziele bei der Therapie des Diabetes mellitus

Studien, welche Patienten mit Typ 1 oder 2 Diabetes früh nach Diagnose intensiv behandeln und über viele Jahre beobachtet haben, zeigten ein klare Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, während eine Metaanalyse der neueren Studien eine zwar signifikante, aber doch eher bescheidene Rolle, v.a. des nichttödlichen Myokardinfarktes gezeigt hat. Es zeigt sich, dass der Hauptnutzen (16% Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen) bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung zu Beginn der Studie zu erwarten ist (13). Währenddem die höheren Mortalitätsdaten bei ACCORD (10) und die Subgruppenanalyse bei der VADT (14) suggerieren, dass die Risiken einer sehr intensiven Blutzuckersenkung die Vorteile bei gewissen Patienten aufheben, so bei Patienten mit einer langen Diabetesdauer (>20 Jahre), einer bekannten Anamnese von schweren Hypoglykämien, fortgeschrittener Atherosklerose und erhöhtem Alter oder Altersschwäche. Insbesondere Hypoglykämien haben erwiesenermassen das Potential eines proarrhythmogenen Ereignisses (15). So ist es auch zu erklären, dass in den meisten intensivmedizinischen Studien, bei denen der Blutzucker mit einer Insulintherapie zu tief gesenkt wurde, eine höhere Mortalität auftrat (16).

Diese Mortalitätsrate ist umso ausgeprägter bei Patienten mit einer langen Diabetesdauer, einer koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Status nach Herzinfarkt (15).

### Empfehlenswerte Zielwerte

Die Resultate aller Studien kann man somit folgendermassen zusammenfassen: Die 3 Arme der ACCORD Studie haben eine Aussage: Nicht je tiefer desto besser, sondern flexible Zielwerte bei Blutzucker, Lipiden und Blutdruck. Als allgemeines Therapieziel kann bei den meisten, nichtschwangeren Patienten mit Diabetes mellitus ein HbA1c Ziel von 7.0% als vernünftig betrachtet werden. Bei Patienten mit einer kurzen Diabetesdauer, einer langen Lebenserwartung und ohne signifikante Herzkrankheit kann ein HbA1c nahe der Norm (<6.5%) von Nutzen sein, sofern dieses

Ziel ohne Hypoglykämien erreicht werden kann. Weniger strenge HbA1c-Ziele (<7.5–8.0%) hat man bei Patienten mit einer Anamnese von schweren Hypoglykämien, einer reduzierten Lebenserwartung, ausgedehnten mikro- und makrovaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit langer Diabetesdauer, bei denen das generelle HbA1c Ziel, trotz guter Diabetesberatung, adäquater Blutzuckermessung und multiplen blutzuckersenkenden Medikamenten, inklusive Insulin, schwierig zu erreichen ist. Diese Empfehlung wird auch durch eine britische Beobachtungsstudie untermauert, die bei mit oralen Antidiabetika behandelten Patienten das längste Ueberleben bei einem HbA1c zwischen 7.0–8.0% zeigte und bei mit Insulin behandelten zwischen 7.5–8.0%, wobei das Ueberleben bei HbA1c Werten unter 7.0% sehr steil abnimmt (17).

Die wichtigste Take-home message in Bezug auf makrovaskuläre Komplikation ist aber, und das haben uns die neueren Studien deutlich gezeigt, dass der Diabetes mellitus und alle bekannten Risikofaktoren multifaktoriell behandelt werden müssen, da sie als Beschleunigungsfaktoren bei mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen eine wesentliche Rolle spielen.

#### Prof. Dr. med. Roger Lehmann

Universitätsspital Zürich, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung  
8091 Zürich  
roger.lehmann@usz.ch

#### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Wichtigste Aussage: Multifaktorielle Behandlung aller bekannten Risikofaktoren beim Diabetes mellitus
- ◆ Flexible HbA1c Ziele (<6.5% bis <8.0%) abhängig von der Diabetesdauer, Hypoglykämiegefahr, Lebenserwartung und Komorbiditäten. Im allgemeinen gilt ein HbA1c Wert von 7.0%, was einem Durchschnitts-Blutzucker von 9.5 mM entspricht als gute Einstellung
- ◆ Hypoglykämien können als proarrhythmogenes Ereignis betrachtet werden, welche v.a. bei zusätzlicher QT-Verlängerung (autonome Neuropathie, Medikamente) zu Herzrhythmusstörungen und Kammerflimmern führen können

**Literatur:**

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice* 1995;28:103-17.
3. 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 [see comments]. *The Lancet* 1998;352:854-65.
4. 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 [see comments]. *The Lancet* 1998;352:837-53.
5. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:381-9.
6. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes care* 2006;29:340-4.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
11. Lehmann R. Das Glukosegedächtnis meldet sich zurück. *Swiss Medical Forum* 2009;9:398-401.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
14. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642-8.
15. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552-61.
16. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU--how tight is too tight? *N Engl J Med* 2009;360:1346-9.
17. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.