

### Kurzinfo zu den Studien

Zusammengefasst von **Univ.-Doz. Dr. Raimund Weitgasser**, Vizepräsident der ÖDG, Univ.Klinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Univ.Klinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

### **Ist das Anstreben einer Normoglykämie beim Diabetes-Patienten sinnvoll? Sind niedrige HbA1c-Werte nicht eher gefährlich?**

Um diese und ähnliche Fragen ranken sich viele Diskussionen zur Diabetesbehandlung im letzten Jahr. Ausgelöst wurden diese durch den Abbruch einer großen US-Amerikanischen Studie mit ca. 10.000 Patienten (**ACCORD-Studie**), welche eine mäßige Blutzuckerabsenkung, repräsentiert durch einen mittleren HbA1c-Wert von 7,5%, einer starken Blutzuckerabsenkung mit dem HbA1c-Ziel unter 6% in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse verglichen hatte. Der HbA1c-Wert gibt die Güte einer Blutzuckereinstellung an und liegt in der Normalbevölkerung bei 4-6%, sodass man mit dem genannten Ziel Diabetes-Patienten in diesen Normalbereich bringen wollte. Es zeigte sich allerdings nach 3,5 Studien-Jahren eine 20% höhere Sterblichkeit (257 vs. 203 Patienten) in der Gruppe der Patienten, bei welchen ein HbA1c unter 6% angestrebt wurde und letztlich im Durchschnitt ein Wert von 6,5% erreicht wurde.

In der ACCORD-Studie wurden die Patienten zum Großteil mit 4 bis 5 blutzucker-senkenden Medikamenten gemeinsam mit Insulin behandelt, um das Ziel eines HbA1c-Wertes unter 6% zu erreichen. Damit sind potentielle Nebeneffekte, eine höhere Neigung zu schweren Unterzuckerungen und vielleicht damit auch die höhere Sterberate erklärbar. Am schlechtesten schnitten dabei die Patienten ab, welche bereits schwere kardiovaskuläre Ereignisse (wie Herzinfarkt oder Schlaganfall) und eine schlechte Blutzuckereinstellung mit HbA1c-Werten über 8% bei Einschluss in die Studie hatten.

Als Strategie in der täglichen Praxis ergibt sich daraus eine vorsichtiger Absenkung des HbA1c-Wertes, also eine weniger „scharfe“ Blutzuckersenkung, bei Patienten mit schon langer Diabetesdauer (von etwa über 10 Jahren) und diabetischen Komplikationen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Beinamputation, Nierenversagen, etc.). Bei diesen Patienten scheint die Behandlung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, hohen Blutfetten, Rauchen vorrangiger als die Blutzuckersenkung. Der günstige Einfluss „nahe-normaler“ Blutzuckerwerte ist dort meist über Jahre bzw. Jahrzehnte schon versäumt und nicht mehr einzuholen. Dies lässt sich durch das Vorhandensein eines „Blutzuckergedächtnisses“ belegen.

Die **UKPDS-Studie**, welche als eine der langfristigen großen Untersuchungen in der Diabetologie gilt, und in welcher Patienten mit neu festgestelltem Diabetes in mehreren Gruppen mit verschiedenen blutzuckersenkenden Medikamenten behandelt wurden, konnte dies in einem follow-up über 20 Jahre beweisen: Patienten, welche von Anfang an „nahe-normale“ Blutzuckerwerte hatten, diese über ein paar Jahre halten konnten und sich erst dann verschlechterten, hatten im Vergleich zu denen, die bereits früh erhöhte Blutzuckerwerte hatten, deutlich weniger diabetische Komplikationen und vergleichsweise eine um 13% reduzierte Sterblichkeit. Patienten, bei welchen ein Diabetes neu festgestellt wird, sollten also sehr wohl normale Blutzucker- und HbA1c-Werte haben und diese so lange als möglich zu halten versuchen.

Eine weitere Untersuchung mit ca. 11.000 Patienten (**ADVANCE-Studie**), welche über 5 Jahre lief und vorwiegend Patienten aus anderen Ländern einschloss, zeigte bei vergleichbarem Ziel und erreichten Zielwerten (HbA1c 6,5% vs. 7,3%) keine erhöhte Sterblichkeit.

Als weitere Studie, welche eine starke HbA1c-Senkung einer weniger intensiven Senkung gegenüberstellt, wurde die **VADT-Studie** kürzlich publiziert. Auch diese ähnlich der ACCORD-Studie konzipierte Untersuchung an 1.800 US-Amerikanischen Veteranen (VADT-Studie) zeigte keine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der Patienten mit niedrigem HbA1c.

Es ist unbestritten aus vielen hier nicht genannten Studien, sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetes, dass möglichst normale Blutzucker- und HbA1c-Werte Voraussetzung zur Verhinderung mikrovaskulärer diabetischer Folgeerkrankungen sind. Dazu gehören die diabetischen Augenkomplikationen (diabet. Retinopathie), Nierenkomplikationen (diabet. Nephropathie) und Nervenveränderungen (diabet. Neuropathie), welche im schlimmsten Fall zur Erblindung, zur Dialysepflichtigkeit und zu Fußkomplikationen (Geschwüre, Infektionen, Knochenbrüche, etc.) führen können.

Anders verhält es sich bezüglich der makroangiopathischen Folgeerkrankungen, also den atherosklerotischen Veränderungen der großen Gefäße, welche letztlich zu Herzinfarkt, Schlaganfall oder Beinamputation führen können. Dabei spielen hoher Blutdruck, hohe Blutfette und Rauchen eine wichtigere Rolle als der Blutzucker. Doch auch dazu sei festgestellt, wenn man sich Studien zum Einfluss der Blutzuckersenkung auf makrovaskuläre Komplikationen ansieht, dass sich die Ereigniskurven zugunsten niedrigerer Blutzuckerwerte erst nach einer Beobachtungs- bzw. Behandlungsdauer trennen, welche in den üblichen Studien, die über 3-5 Jahre laufen, nicht sichtbar sind. Anders ausgedrückt, die ungünstige Auswirkung hoher Blutzucker- und HbA1c-Werte dürfte sich auf die großen Gefäße erst nach Jahrzehnten feststellen lassen.

Aber die Betreuung des einzelnen Patienten und dessen Risikoeinschätzung bleibt immer eine individuelle Zielvereinbarung. Diese richtet sich nach der Diabetesdauer, der bisherigen Diabeteseinstellung (z.B. gemessen an den HbA1c-Werten der letzten Jahre), dem Vorhandensein zusätzlicher messbarer Risikofaktoren (Bluthochdruck, Blutfette, Rauchen, Übergewicht) sowie diabetischen Komplikationen und kardiovaskulären Ereignissen. Dazu kommt die Beurteilung des Allgemeinzustands, welcher kognitive und soziale Möglichkeiten einschließt und die Lebensqualität mit einbezieht.