

Das Glukosegedächtnis meldet sich zurück

Interpretation von ADVANCE, ACCORD, VADT und Steno2 im Licht von 20 Jahren UKPDS und DCCT/EDIC

Roger Lehmann

Klinik für Endokrinologie, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Sowohl beim Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes konnten durch eine intensive Blutzuckerkontrolle die mikrovasculären und makrovasculären Endpunkte deutlich reduziert werden.
- In zukünftigen Diabetes-Typ-2-Studien sollten die kardiovaskulären Risikofaktoren möglichst frühzeitig aggressiv mit Statinen, guter Blutdruckkontrolle, Aspirin und Rauchstopp behandelt werden.
- Die Angabe in HbA1c-Jahren erlaubt eine objektive Quantifizierung der glykämischen Exposition.
- Bei länger bestehendem Diabetes wird ein HbA1c-Zielwert von <7% beibehalten. Bei neu diagnostiziertem Diabetes ohne etablierte koronare Herzkrankheit und bei Schwangerschaft sollte der HbA1c-Wert nahe dem Normwert von 5–6% liegen.
- Bei Personen mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder älteren Patienten sind höhere Zielwerte vernünftig.
- Bei hoher glykämischer Exposition und manifester kardiovaskulärer Komplikation sollte eine physiologische Diabetestherapie unter Vermeidung von Hypoglykämien angestrebt werden.

Noch nie seit der Publikation der DCC-Studie im Jahre 1993, die 1442 Patienten mit Typ-1-Diabetes einschloss [1], und der UKPD-Studie mit 5103 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Jahre 1998 [2], gab es in einem einzigen Jahr so viele Publikationen von grossen Glukoseinterventionsstudien, welche zusammen über 26000 Patienten einschlossen und zu sehr widersprüchlichen Interpretationen führten [3–7].

Glukosegedächtnis

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 mikrovasculären Komplikationen (proliferative Retinopathie, Mikroalbumin-

urie und periphere Neuropathie) eindeutig mit der glykämischen Exposition (HbA1c-Jahre) = (HbA1c-Patient – HbA1c-Normwert) × Diabetesdauer (Jahre) assoziiert sind. Es zeigte sich, dass es rund 800 HbA1c-Monate (rund 50–70 HbA1c-Jahre) braucht, um diese Komplikationen zu entwickeln. Bei einem HbA1c >10% wird dieser Wert in weniger als 17 Jahren erreicht. Epidemiologische Daten zeigten, dass bereits jede HbA1c-Erhöhung von 1% über dem Wert von 5% das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität um rund 20% steigert. Bei den mikro-, vielmehr aber bei den makrovasculären Komplikationen gibt es zudem noch Beschleunigungsfaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, viszerale Adipositas und Nikotinabusus, 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 makrovasculäre Erkrankungen stark von diesen Faktoren beeinflusst.

11 Jahre DCCT/EDIC und 10 Jahre UKPDS-Follow-up

Seit der Publikation der DCCT- und der UKPDS-Resultate vor 15 und 10 Jahren [1, 2] waren sich alle Experten einig, dass mikrovasculäre Komplikationen durch eine intensive Diabetestherapie und ein besseres HbA1c signifikant verringert werden können. Da die 1442 Patienten der DCCT nur 27 Jahre alt waren und nur über einen Zeitraum von 6,5 Jahren beobachtet wurden, konnte kein signifikanter Effekt auf die makrovasculären Komplikationen nachgewiesen werden [1]. Die Follow-up-Studie der DCCT, die EDIC-Studie, zeigte jedoch eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen um 42% und des kombinierten Endpunkts von nicht-tödlichem Herzinfarkt, von Apoplexie oder von kardiovaskulärem Tod sogar um 57%. Das glykierte Hämoglobin glied sich dennoch in beiden Gruppen nach Ende der DCCT an [8]. Das Glukosegedächtnis konnte damit erstmals in einer kontrollierten Studie bei Typ-1-Diabetes nachgewiesen werden. Wie verhält es sich aber beim Typ-2-Diabetes, welcher im Unterschied zum Typ-1-Diabetes meist schleichend beginnt und erst 8–10 Jahre nach Ausbruch diagnostiziert wird? Entsprechend betrug auch das Ausgangs-HbA1c bei den 5103 frisch diagnostizierten Patienten mit Typ-2-Diabetes in der UKPDS-Studie 9,0% [2]. Der natürliche Verlauf des Typ-



Roger Lehmann

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

2-Diabetes lässt vermuten, dass das HbA1c über diesen Zeitraum langsam von 6 auf 9% ansteigt, was bereits bei Diagnose der Krankheit einer kumulativen glykämischen Exposition von 15 HbA1c-Jahren entspricht (Abb. 1 [6]).

$$\text{HbA1c-Jahre} = (\text{HbA1c-Patient} - \text{HbA1c-Normwert}) \times \text{Diabetesdauer (Jahre)}$$

Auch bei dieser Studie war die Reduktion der makrovaskulären Komplikationen nach 10 Jahren knapp nicht signifikant. Die 10-Jahre-Nachfolgestudie konnte jedoch wie die EDIC-Studie zeigen, dass, obwohl sich ebenfalls 1–2 Jahre nach Beendigung der UKPDS das HbA1c in beiden Gruppen anglich, die mikro- und makrovaskulären Komplikationen bei der intensiviert behandelten Gruppe um –15 bis –33% und die Mortalität um –13 bis –27% tiefer waren [3]. Der gleichzeitig in derselben Zeitschrift publizierte Follow-up der Blutdruckstudie zeigte jedoch, dass sich das gleiche Phänomen in Bezug auf Blutdruck nicht beobachten liess. Mit anderen Worten: Es gibt ein Blut-

zucker, nicht aber ein Blutdruckgedächtnis, und die Effekte eines vorübergehend verbesserten Blutdrucks lassen sich nach zehn Jahren nicht mehr nachweisen.

ACCORD, ADVANCE und VADT

Die Fragestellung dieser drei grossen am amerikanischen Diabeteskongress im Juni 2008 vorgestellten Studien mit über 23 000 Patienten mit Typ-2-Diabetes war, ob auch die umgekehrte Schlussfolgerung der epidemiologischen Beobachtung, dass eine Senkung des HbA1c auf Werte von <6,0 oder <6,5% das erhöhte kardiovaskuläre Risiko reduziert, zulässig ist. Enttäuschend war, dass sich zwar in der ADVANCE-Studie die mikrovasculären Komplikationen, v.a. die Nephropathie, signifikant senken liessen, nicht aber wie erhofft die makrovaskulären Ereignisse [6]. Dasselbe war auch in der VADT-Studie zu beobachten, obwohl hier der Follow-up am längsten und der Unterschied in Bezug auf das HbA1c 1,5% betrug [5]. Die ACCORD-Studie, in der im Gegensatz zur ADVANCE das HbA1c durch den Gebrauch von multiplen Antidiabetika und von aggressiven Therapie-Algorithmen rasch von 8,1 auf 6,4% gesenkt wurde, musste sogar wegen einer erhöhten Mortalität vorzeitig abgebrochen werden [4].

Mögliche Erklärungen oder warum eine zu scharfe Blutzuckerkontrolle tödlich sein könnte

Eine mögliche Erklärung, warum bei Patienten mit einer Diabetesdauer von 8 bis 12 Jahren und kardiovaskulären Erkrankungen oder multiplen Risikofaktoren durch eine Senkung des HbA1c um 1 bis 1,5% über 3,5 bis 6 Jahre die makrovaskulären Ereignisse nicht reduziert werden können, liegt im Glukosegedächtnis. Der Unterschied von 3, 4 oder 9 HbA1c-Jahren während dieser Interventionen spielt bei einer totalen Akkumulation von 35 bis 50 HbA1c-Jahren keine bedeutende Rolle. Dieser Unterschied entspricht nur 10 bis maximal 20% der totalen Glukoseexposition (Abb. 1). Eine weitere Erklärung ist, dass in den vergangenen zehn Jahren die multifaktorielle Behandlung des Typ-2-Diabetes mit Statinen, ACE-Hemmern/Sartanen und Aspirin, wie sie von der Steno2 vorgeschlagen wurde [7], 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. Der Statin- und Aspiringebrauch in der ACCORD-, ADVANCE- und VADT-Studie war sehr hoch (Tab. 1 [6]). Mittlere LDL-Werte lagen jeweils bei 2,3, 2,6 und 1,9 mmol/l, und auch der Blutdruck war bei 122/67, 136/74 und 127/69 mm Hg bei Studienende hervorragend. Ebenso war der Raucheranteil mit <10%, 8% und 17% (Tab. 1) viel tiefer als in der Schweiz (aktuell 28%). Die multifaktorielle Intervention lag bei der UKPDS und bei der Kontrollgruppe der Steno2-Studie wesentlich tiefer, und die Diabetesdauer war kürzer (Tab. 1), wodurch

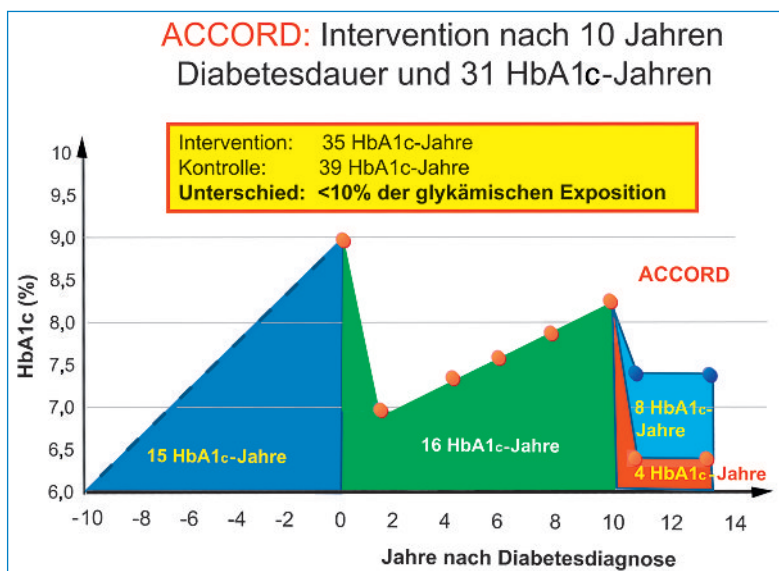


Abbildung 1
Prinzip der glykämischen Exposition. Bereits vor der Diabetesdiagnose steigt das HbA1c über Jahre an, und es werden bereits rund 15 HbA1c-Jahre kumuliert. Nach Diagnose des Diabetes wird durch Lifestyle-Intervention und Medikamente das HbA1c auf 7% gesenkt, um dann typischerweise, wie in der UKPDS, langsam wieder anzusteigen. So werden innerhalb der nächsten 10 Jahre nochmals rund 16 HbA1c-Jahre kumuliert. Bei Beginn der ACCORD-Studie wird das HbA1c schnell von 8,1% auf 6,4% bzw. 7,5% in der Kontrollgruppe gesenkt. Während der 3,5-jährigen Interventionsstudie beträgt der Unterschied zwischen den Gruppen lediglich 4 HbA1c-Jahre, was weniger als 10% der totalen glykämischen Exposition darstellt.

Tabelle 1.	STENO2	UKPDS	ACCORD	ADVANCE	VADT
Alter (Jahre)	55	53	62	66	60
Diabetesdauer (Jahre)	6	0	10	8	11,5
Kardiovask. Krankheit	~40%	?	32	35	40
Statine (%)	57 vs. 14	5	88	47	86
Aspirin (%)	58 vs. 35	2	76	56	93
Raucher (%)	21	31	10	8	17 (Ex. 55)

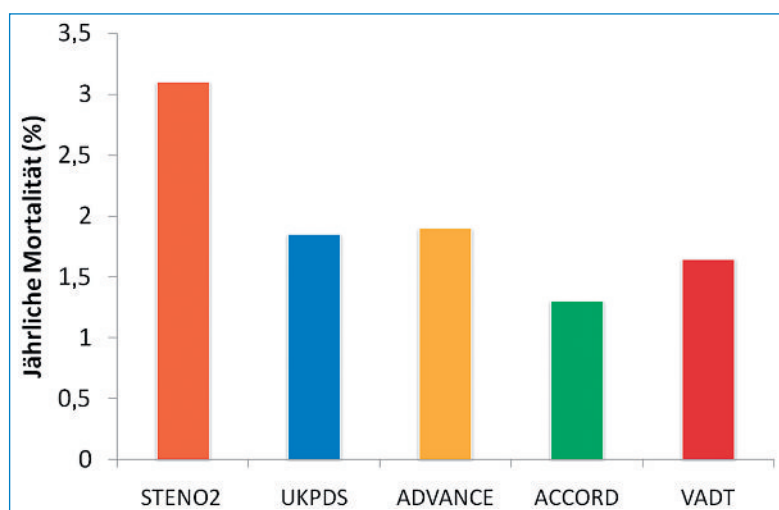


Abbildung 2

Jährliche Mortalitätsrate bei verschiedenen Studien. Obwohl die Diabetesdauer bei der ADVANCE-, ACCORD- und VADT-Studie deutlich länger war als in der UKPDS, war die Mortalität vergleichbar, weil die Patienten der neuen Studien viel konsequenter multifaktoriell behandelt wurden (sehr geringer Aspirin- und Statinegebrauch in der UKPDS- und Steno2-Kontrollgruppe). Die Steno2-Studie weist die höchste Mortalitätsrate auf, weil der Follow-up mit 13,4 Jahren sehr lang war, bei den Patienten in der Kontrollgruppe wenig Statine und Aspirin eingesetzt wurden und der Anteil an Rauchern relativ hoch war.

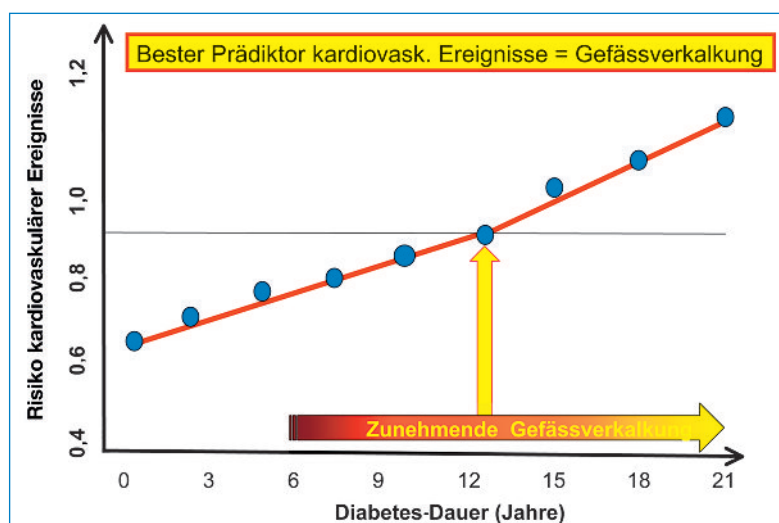



Abbildung 3

Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei intensiver Einstellung korreliert mit der Diabetesdauer. Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse ergab, dass nur Patienten mit einer Diabetesdauer unter 10–12 Jahren von einer intensiven Therapie profitierten und Gefäßverkalkung der beste Prädiktor des Grads an Koronarsklerose war.

die unterschiedliche Mortalitätsrate dieser Studien erklärt werden kann (Abb. 2 .

Interessanterweise war bei präspezifizierten Subgruppenanalysen ein positiver Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse lediglich bei Patienten zu beobachten, bei denen eine frühe Intervention stattfand und die keine vorherigen kardiovaskulären Ereignisse erlitten hatten. In der VADT-Studie war die Blutzuckersenkung bis zu einer Diabetesdauer von zwölf Jahren nutzbringend (Abb. 3 ). Ab diesem Zeitpunkt, bzw. bei einer Akkumulation von 30

bis 40 HbA1c-Jahren, kann der Schaden an Gefäßen wahrscheinlich nicht mehr rechtzeitig gestoppt werden [5]. Dies bestätigt auch die EDIC-Studie, bei der die primäre Interventionsgruppe mit einer Diabetesdauer von einem bis fünf Jahren eine viel geringere Progression der Koronaratherosklerose (coronary calcium score) zeigte als die sekundäre Interventionsgruppe mit einer längeren Diabetesdauer.

Weitere Faktoren sind, dass mit zunehmender Diabetesdauer und HbA1c-Jahren das Risiko, eine autonome Neuropathie zu entwickeln und stumme Myokardischämien zu erleiden, steigt. Nicht zuletzt steigt auch das Risiko rezidivierender (mitunter asymptomatischer) Hypoglykämien, welche ihrerseits auch zu Angina pectoris und Rhythmusstörungen führen können. In der ACCORD-Studie beobachtete man in der intensivierten Gruppe 310% mehr schwere Hypoglykämien. Eine Subanalyse von ACCORD und VADT zeigte, dass Medikamente, welche bei Patienten mit langer Diabetesdauer zu Hypoglykämien führen, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (Sulfonylharnstoffe, Mischinsulin, Bolusinsulin) sowie schwere Hypoglykämien innert der vorausgegangenen 90 Tage ein Prädiktor sowohl für kardiovaskuläre Endpunkte als auch Mortalität waren, nicht hingegen Metformin, Glitazone oder GLP-1-Analoga.

Implikationen für Forschung und klinische Praxis

Die Strategie, notwendige Fallzahlen durch Einschluss von Personen mit langer Diabetesdauer und vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen zu reduzieren, wurde durch die Erfahrungen mit ACCORD, ADVANCE und VADT widerlegt. Auch in der Zukunft wird es kaum eine erfolgreiche Glukoseinterventionsstudie zur Reduktion harter Endpunkte geben, die mit einem einzigen Medikament einen kardiovaskulären Nutzen zeigen kann. Eine erfolgreiche Studie müsste, wie die UKPDS-Follow-up- und die EDIC-Studie gezeigt haben, den Schwerpunkt auf eine frühe und aggressive Therapie zur Prävention von Komplikationen legen und auf eine Studiendauer von 15 bis 20 Jahre ausgelegt sein.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sollen kardiovaskuläre Risikofaktoren möglichst frühzeitig aggressiv mit einem multifaktoriellen Ansatz mit Statinen, guter Blutzucker- und Blutdruckkontrolle, Aspirin und Rauchstopp behandelt werden.

Der Gebrauch von HbA1c-Jahren erlaubt eine objektive Quantifizierung der glykämischen Exposition und hilft bei der Abschätzung, wann Folgekomplikationen zu erwarten sind und wann sich eine aggressive Blutzuckertherapie eher nachteilig auswirken könnte.

Beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes konnten durch eine intensive Blutzuckerkontrolle die mikrovaskulären Endpunkte deutlich reduziert werden, bei entsprechend langer Beobachtungszeit in der EDIC- und UKPDS-Follow-up-Studie ebenso die makrovaskulären Endpunkte. Der HbA1c-Zielwert von <7% sollte beibehalten werden. Ausnahmen bestehen bei Schwangerschaft und bei Personen mit neu diagnostiziertem Diabetes und ohne

Nach 30–40 HbA1c-Jahren kann der Gefäßschaden nicht mehr rechtzeitig gestoppt werden

Mikrovaskuläre Komplikationen treten nach 50–70 HbA1c-Jahren auf

etablierte koronare Herzkrankheit. Hier sollte der Ziel-HbA1c-Wert möglichst nah am Normwert sein. Höhere Zielwerte scheinen vernünftig für Personen mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder bei älteren Patienten in Pflegeheimen.

Bei einer hohen glykämischen Exposition und v.a. bei manifesten kardiovaskulären Komplikationen sollte eine möglichst physiologische Diabetesthera-

pie unter Beachtung von Kontraindikationen zur Vermeidung von Hypoglykämien angewandt werden.

Korrespondenz:

Prof. Roger Lehmann, Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische Ernährung
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
roger.lehmann@usz.ch

Empfohlene Literatur

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
- Abaira AM TE, Reaven P, Duckworth WC, Fonseca V. Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes – The VA Diabetes Trial. Presented at the American Diabetes Association annual meeting, June 8, 2008. http://www.diabetesconnect.org/storetemplate/Webcast_list.aspx?ses=874

- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.