HbA_{1c}-Ziel und Komplikationen

Hinweise auf glykämische Schwellenwerte bei Typ-2-Diabetikern

Fragestellung: Gibt es bei der ADVANCE-Studie HbA_{1c}-Schwellen, über denen das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen ansteigt oder abfällt?

Hintergrund: Derzeit gibt es widersprüchliche Empfehlungen für HbA_{1c}-Zielwerte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Die ACCORD-Studie wurde vor ein paar Jahren abgebrochen, nachdem die drastische, kurzfristige Senkung des HbA_{1c} bei kardiovaskulären Risikopersonen und langjährigen Typ-2-Diabetikern mit einer erhöhten Mortalität einherging. In der vorliegenden Studie wurde der Zusammenhang zwischen HbA_{1c} und dem Risiko vaskulärer Komplikationen und Tod bei der ADVANCE-Studie untersucht.

Patienten und Methodik: Im Rahmen der ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)-Studie wurden 11 140 Patienten randomisiert einer intensiven oder standardisierten antidiabetischen Therapie zugeteilt. Der mittlere HbA_{1c}-Wert wurde wiederholt während der Beobachtungszeit und vor dem ersten Ereignis bestimmt. Adjustierte Risiken für jede HbA_{1c}-Dezile wurde mit COX-Regressionsmodellen erstellt. Mögliche Unterschiede der Assoziation von HbA_{1c} und Risiko bei unterschiedlich hohem HbA_{1c} wurde mithilfe „Linear spine“-Modellen analysiert.

Ergebnisse: Die Assoziation von mittlerem HbA_{1c} im Verlauf und dem Risiko für makro- und mikrovaskuläre Ereignisse und Tod war nicht linear. Innerhalb des untersuchten HbA_{1c}-Bereiches (5,5–10,5%) gab es Hinwei-

se auf „Schwellenwerte“. Es zeigte sich, dass sich das Risiko bei HbA_{1c}-Veränderungen unterhalb von 7% für makrovaskuläre Ereignisse und Tod, und HbA_{1c} unter 6,5% für mikrovaskuläre Ereignisse nicht signifikant veränderte ($p > 0,8$). Oberhalb dieser Schwellenwerte stieg das Risiko signifikant an: Mit jedem Anstieg des HbA_{1c} um 1% stiegen das Risiko für ein makrovaskuläres Ereignis um 38%, das Risiko für ein mikrovaskuläres Ereignis um 40% und das Risiko für Tod um 38% an (alle $p < 0,0001$).

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind HbA_{1c}-Werte bis 7% mit weniger makrovaskulären Ereignissen und HbA_{1c}-Werte bis 6,5% mit weniger mikrovaskulären Ereignissen assoziiert. Unterhalb dieser Schwellen gab es weder Hinweise für ein weiter erniedrigtes Risiko noch für ein erhöhtes Risiko.

Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T et al. Association of HbA_{1c} levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55(3):636–43.

Wie hoch darf der Zucker sein, um das Risiko für Leib und zu Leben so niedrig wie möglich zu halten? Dazu ist das letzte Wort noch nicht gesprochen.

Kommentar: Seit der ACCORD-Studie gibt es eine intensive Diskussion, wie niedrig der HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit langjährigem Typ-2-Diabetes eingestellt werden sollte. Eine Subanalyse von Riddle hatte gezeigt, dass auch die intensiviert eingestellten Patienten bezüglich Mortalität profitieren, wenn der HbA_{1c} erfolgreich gesenkt wird. Gelingt dies jedoch nicht, ist die Mortalität erhöht. Nachdem die Studie von Riddle in der Öffentlichkeit häufig nicht diskutiert wurde, zeigt die Nachanalyse der ADVANCE-Studie nun ebenfalls, dass ein niedriger HbA_{1c} günstiger ist als ein zu hoher. Das neue hierbei ist jedoch, dass Schwellenwerte definiert werden konnten, unterhalb derer es nicht zu

zusätzlichem Nutzen (oder Schaden) kam. Wenn wir die Patienten also mit HbA_{1c}-Zielwerten von 6,5% – 7,0% einstellen, und dies nicht mit zu „rabiaten“ Methoden wie in der ACCORD-Studie, und unter Vermeidung von Hypoglykämien versuchen, sollte ihnen nach aktuellem Wissensstand damit am besten gedient sein.

PD Dr. med. Nanette C. Schloot

Deutsches Diabetes-Zentrum,
Institut für Klinische Diabetologie Düsseldorf
Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Uniklinikum Düsseldorf
Medical BU Diabetes, Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str 2–4, D-61352 Bad Homburg
schloot@ddz.uni-duesseldorf.de

PD Dr. med.
Nanette C. Schloot