

## Nochmals: Bei der Blutzuckereinstellung von Typ-2-Diabetikern sollte die Komorbidität berücksichtigt werden

Wir haben 2008 mehrere prospektive Studien besprochen, in denen Letalität und kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern mit erhöhten kardiovaskulären Risiken in Abhängigkeit von der Strenge der Blutzuckersenkung untersucht wurden. In der ACCORD-Studie fand sich bei forcierter Einstellung auf einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von  $\leq 6\%$  im Vergleich mit einem HbA<sub>1c</sub> zwischen 7,0 und 7,9% eine leicht erhöhte Letalität (1, 2). In der ADVANCE-Studie führte das Anstreben eines HbA<sub>1c</sub>-Werts auf  $\leq 6,5\%$  im Vergleich mit einer liberaleren „Standardeinstellung“ zu einer geringfügig geringeren Letalität bei gleichem Risiko für Myokardinfarkte (2). In der UKPDS-Folgestudie zeigte sich, dass eine relativ strenge Blutzuckereinstellung über zehn Jahre im Vergleich mit einer „Standardtherapie“ bei Diabetikern mit ursprünglich sehr geringem kardiovaskulären Risiko möglicherweise erst im darauffolgenden Dezennium kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle vermindert (3).

In den Ann. Intern. Med. wurden kürzlich die Ergebnisse einer interessanten Beobachtungsstudie mitgeteilt, die die These zu stützen scheint, dass man (noch) kreislaufgesunde Typ-2-Diabetiker nahezu normoglykämisch therapieren sollte, während solche mit erheblicher, besonders kardiovaskulärer Komorbidität, von einer strengen Blutzuckerkontrolle nicht profitieren (4). In 204 Diabetes-Kliniken und -Praxen in Italien waren von 3074 älteren Diabetikern 2613 (83%) bereit, an einer prospektiven Beobachtungsstudie teilzunehmen, für die sie in regelmäßigen Abständen Fragebögen ausfüllen mussten. Zu Beginn der Studie wurden bei ihnen demografische und medizinische Daten erhoben, und es wurde ein Komorbiditäts-Index (Total Illness Burden Index = TIBI) berechnet, in den klassische kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch pulmonale, gastrointestinale und rheumatologische Erkrankungen einbezogen wurden. Patienten mit einem Index  $\leq 12$  wurden als gering oder moderat komorbide (Gruppe 1), solche mit einem Index  $> 12$  als erheblich komorbide (Gruppe 2) eingestuft. Beide Index-Gruppen wurden danach in Untergruppen unterteilt, bei denen das HbA<sub>1c</sub> bei Einschluss kleiner oder größer als 6,5% bzw. kleiner oder größer als 7% war. Stillschweigend wurde wohl davon ausgegangen, dass diese unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>- bzw. Blutzucker-Einstellungen in der dann folgenden fünfjährigen Beobachtungszeit fortbestanden. Die Patienten berichteten selbst über kardiovaskuläre Ereignisse (KVE), die von den betreuenden Diabetologen bestätigt werden mussten: Angina pectoris, Herzinfarkte, TIA und Schlaganfälle, koronare Interventionen, diabetische Fuß- und Bein-Probleme. Auch die kardiovaskuläre und die Gesamtletalität wurden erfasst.

**Ergebnisse:** In Gruppe 1 traten bei einem HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,5\%$  signifikant weniger KVE ein als bei einem höheren HbA<sub>1c</sub> (adjustierte Hazard ratio = HR: 0,60, 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,42-0,85;  $p = 0,005$ ). In Gruppe 2 war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant (HR: 0,92; CI: 0,68-1,25;  $p = 0,61$ ). Wurden

mittlere HbA<sub>1c</sub>-Werte  $\leq 7\%$  oder  $> 7\%$  zugrunde gelegt, dann war das Ergebnis ähnlich: Gruppe 1: HR: 0,61; CI: 0,44-0,83;  $p = 0,001$ ; Gruppe 2: HR: 0,88; CI: 0,66-1,17;  $p = 0,38$ . Die Patienten der Gruppe 1 waren im Mittel 61,7 Jahre alt, die der Gruppe 2 etwas älter (64,3 Jahre). In Gruppe 1 waren 58,3% Männer, in Gruppe 2 waren es 50,2%. Da die Vergleiche jedoch zwischen den unterschiedlichen HbA<sub>1c</sub>-Bereichen innerhalb einer Patientengruppe angestellt wurden, dürften geringe Unterschiede hinsichtlich der kardiovaskulären Komplikationen im fünfjährigen Beobachtungszeitraum keine wesentliche Rolle spielen. Wurden die TIBI-Indices nicht binär (d.h. nach 12 bzw.  $> 12$ ) eingeteilt, sondern nach Tertilen (unteres, mittleres, oberes Drittel der Komorbidität), dann zeigte es sich, dass *signifikant* nur die Patienten des mittleren Drittels von einem niedrigeren HbA<sub>1c</sub>-Wert hinsichtlich späterer KVE profitierten. In der unteren Tertile war erwartungsgemäß die Zahl der Komplikationen gering. Es könnte aber auch sein, dass diese Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko (wie die der UKPDS-Folgestudie) länger als fünf Jahre gut eingestellt werden müssen, bevor sich ein signifikanter therapeutischer Vorteil einstellen kann. Die Studie wurde finanziell durch die Firma Pfizer, Italien, unterstützt.

Die Ergebnisse werden von D.M. Nathan aus Boston vor dem Hintergrund der ACCORD-, ADVANCE-, VADT- (5) und UKPDS-Studien kommentiert (6). Nachteilig sei der Beobachtungscharakter der hier besprochenen Studie und die Tatsache, dass die Methoden und die Güte der antidiabetischen Therapie während der Beobachtungszeit von fünf Jahren nicht dargestellt werden.

**Fazit:** In dieser Beobachtungsstudie aus Italien zeigte sich, dass bei älteren Typ-2-Diabetikern mit geringer (kardiovaskulärer) Komorbidität in den folgenden fünf Jahren signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse (KVE) eintraten, wenn bei Einschluss der HbA<sub>1c</sub>-Wert 6,5% oder 7% war, verglichen mit Patienten mit HbA<sub>1c</sub>  $> 6,5\%$  bzw.  $> 7\%$ . Bei Patienten mit hohem Komorbiditätsindex war ein niedrigeres HbA<sub>1c</sub> hinsichtlich zukünftiger KVE jedoch nicht vorteilhaft.

## Literatur

1. AMB 2008, **42**, 27. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2008, **42**, 59. [Link zur Quelle](#)
3. AMB 2008, **42**, 94. [Link zur Quelle](#)
4. Greenfield, S., et al.: Ann. Intern. Med. 2009, **151**, 854. [Link zur Quelle](#)
5. Duckworth, W., et al. (VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial): N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 129  
[Link zur Quelle](#) . Errata: Moritz, T., et al.: N. Engl. J. Med. 2009, **361**, 1024.
6. Nathan, D.M.: Ann. Intern. Med. 2009, **151**, 888. [Link zur Quelle](#)