

Kirchheim • Postfach 2524 • D-55015 Mainz

Dr. Klaus Rave  
 Profil Institut für  
 Stoffwechselforschung GmbH  
 Hellersbergstraße 9  
 41460 Neuss

Wir bitten um Erteilung der Druckgenehmigung bis

**09.02.2009**

an den Kirchheim-Verlag,  
 Postfach 2524,  
 55015 Mainz,  
 Fax 0 61 31/9 60 70 70.

Später eingehende Korrekturen können nicht mehr berücksichtigt werden. Über 10 Prozent hinausgehende Korrekturen gehen zu Lasten des Autors. Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Frau Henninger.

Tel.: 0 61 31/9 60 70 15,

E-Mail: [henninger@kirchheim-verlag.de](mailto:henninger@kirchheim-verlag.de)

Druckreiferklärung für die Zeitschrift

## Diabetes Stoffwechsel und Herz

Autor: **Dr. Klaus Rave**

Arbeit: **Optimale Blutglukoseeinstellung zur Prävention von Diabetesfolgeerkrankungen**

Der Autor versichert, daß er der Urheber dieses Beitrages ist und über sämtliche Verwertungsrechte hieran allein verfügen kann und darf. Ferner steht er dafür ein, daß sein Beitrag keine Rechte Dritter, insbesondere deren Persönlichkeitsrechte, verletzt. Er überträgt hiermit dem Verlag Kirchheim & Co GmbH das ausschließliche, übertragbare, örtlich und inhaltlich unbegrenzte Nutzungs- und Verwertungsrecht an diesem Beitrag, insbesondere das ausschließliche und beliebige Recht zur Vervielfältigung, zur Verbreitung, zur Bearbeitung, zur Übersetzung sowie zur Veröffentlichung mittels elektronischer Medien (z. B. Internet, Datenträger, CD-ROM).

Sehr geehrter Herr Dr. Rave,  
 in dem Beitrag fehlt noch das Portraitbild. Möchten Sie als Korrespondenzautor abgebildet werden oder Herr Dr. von Boxberg als Erstautor? Bitte schicken Sie uns bis Ende nächster Woche das entsprechende Foto zu – per Post oder digital (300 dpi) per Mail. Herzlichen Dank!

Ihre Bemerkungen:

Datum

Unterschrift des Autors

Mit freundlichen Grüßen

Verlag Kirchheim + Co GmbH  
 Herstellung  
 Ulrika Henninger

# Optimale Blutglukoseeinstellung zur Prävention von Diabetesfolgerkrankungen

## Pragmatischer Blick auf die Studienlage oder das ROM-Schema

C. von Boxberg<sup>1</sup>, D. Hochlenert<sup>2</sup>, L. Heinemann<sup>3</sup>, K. Rave<sup>3</sup>



??????????

### Diskutieren Sie mit

Im letzten Jahr wurden verschiedene Studien publiziert, die Anlass zur Diskussion gaben und geben, wie die optimale Diabeseinstellung aussehen soll. Bieten niedrige HbA<sub>1c</sub>-Werte Vorteile, oder stellen sie eher ein Risiko dar? Welche Patientengruppe pro-

fiziert von welchen Werten? Welche Faktoren müssen eine Rolle spielen, wenn es um das Festlegen des individuellen Therapieziels geht?

Im Folgenden veröffentlichen wir den Standpunkt einer Autorengruppe, die sich zu all diesen Fragen Gedanken

gemacht und ein Schema entwickelt hat. Sagen Sie uns dazu Ihre Meinung, diskutieren Sie mit. Wir freuen uns auf Ihre Zuschrift: Redaktion „Diabetes, Stoffwechsel und Herz“, Kaiserstraße 41, 55116 Mainz oder kraatz@kirchheim-verlag.de.

### Hintergrund

Aus epidemiologischer Sicht ist die Sache eindeutig: Die Güte der Stoffwechsellkontrolle ist eng mit der Inzidenz von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen bei Patienten mit Diabetes korreliert. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes führt eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> um 1 % zu einem 37 % niedrigeren Risiko für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen, zu einer 18 % geringeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und zu einer 12 %igen Reduktion bei der Mortalität (1, 2, 3). Randomisierte Interventionsstudien hingegen haben bis jetzt nur einen Einfluss der Güte der Stoffwechsellkontrolle auf mikrovaskuläre Folgeerkrankungen belegen können: In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) beispielsweise führte bei den meist übergewichtigen und jüngeren Patienten mit Typ-2-Diabetes eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> von 7,9 % auf 7,0 % über einen Zeitraum von zehn Jahren zu einem um 25 % erniedrigten Risiko, an einer mikrovaskulären Folgeerkrankung zu erkranken (4). In der gleichen Studie

erreichte der Einfluss des HbA<sub>1c</sub> auf das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, knapp die statistische Signifikanzgrenze nicht ( $p=0,052$ ). Damit ist eine der Medizin nicht selten anzutreffende Diskrepanz zwischen epidemiologischen Befunden einerseits und den Ergebnissen von Interventionsstudien andererseits zu konstatieren.

### Ergebnisse aktueller Outcome-Studien

Um diese Diskrepanz zu klären und den bisher ausstehenden Nachweis zum Nutzen einer intensiven antidiabetischen Therapie in Hinsicht auf makrovaskuläre Folgeerkrankungen des Diabetes zu erbringen, wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe größerer und langfristiger klinischer Studien initiiert. Im Jahr 2008 wurden nun die Ergebnisse von drei dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien publiziert, die die Auswirkungen einer intensiven Diabetestherapie auf das Risiko für makrovaskuläre Endpunkte – sprich: kardiovaskuläre Folgeerkrankungen – bei Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht haben: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease

(ADVANCE) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (5, 6, 7). Bereits vor der Präsentation der Ergebnisse der ACCORD-Studie auf dem amerikanischen Diabeteskongress im Juni 2008 war bekannt geworden, dass der Studienarm mit einer intensiven antidiabetischen Therapie wegen einer erhöhten Mortalität abgebrochen werden musste – was von Patienten mit Diabetes und den sie behandelnden Ärzten als Schock oder zumindest als eine massive Erschütterung der bisher gültigen Ansicht wahrgenommen wurde, der Blutzucker sei „je tiefer, desto besser“.

Auch wenn die drei genannten Studien z.B. in Hinsicht auf die Intensität und Art der antihyperglykämischen Therapie sich deutlich voneinander unterscheiden, konnte trotzdem in keiner der Studien ein präventiver Effekt einer normnahen Stoffwechseleinstellung auf makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gezeigt werden. Im Gegenteil: In der ACCORD-Studie ging die Absenkung des HbA<sub>1c</sub> auf 6,4 % mit einer erhöhten Mortalität einher – woraus sich die Frage ergibt, ob die „negativen“ Ergebnisse in Hinsicht auf eine Reduktion des Risikos für makrovaskuläre Folgeerkrankungen eine generelle Revision der in den Therapierichtlini-

1) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Leverkusen

2) Diabetologische Schwerpunktpraxis, Köln-Nippes

3) Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss

en fixierten HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erforderlich machen.

### *Schlussfolgerungen aus den Outcome-Studien 2008*

Zu dieser Frage liegen inzwischen eine Reihe von Stellungnahmen vor, von denen wir hier nur zwei präsentieren:

- Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) betont in ihrem Kommen-

## **Therapieziele für jüngere, gesündere Diabetiker müssen sich unterscheiden von denen für ältere, kränkere Diabetiker.**

tar, dass ein Absenken des HbA<sub>1c</sub> auf 6,5 % im Vergleich zu einem Zielwert von 7,0 % durchaus vorteilhaft sein kann – vorausgesetzt, dass insbesondere schwere Hypoglykämien, eine wesentliche Gewichtszunahme sowie wenig untersuchte Mehrfachkombinationen von oralen Antidiabetika (OAD) vermieden werden (8). Der letzte Hinweis bezieht sich vor allem auf die ACCORD-Studie, bei der in großem Stil Mehrfachkombinationen verschiedener OAD unkritisch eingesetzt wurden.

- Das arznei-telegramm hingegen stellt ganz pauschal fest, dass für die Mehrzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes eine normnahe Stoffwechselkontrolle sich nicht begründen lasse (9).

Obwohl beide Stellungnahmen individualisierte Therapieziele befürworten, bleibt unberücksichtigt, dass sich Therapieziele für jüngere und gesündere Patienten mit Diabetes unterscheiden können und – wie wir meinen – auch unterscheiden müssen von denen für ältere und kränkere Patienten mit Diabetes. Für eine solche Differenzierung finden sich Argumente in jeder der drei erwähnten Studien:

1. Eine Subgruppenanalyse der ACCORD-Studie zeigte, dass Patienten ohne vorbestehende Herz-Kreislauferkrankung signifikant weniger häufig von einem makrovaskulären Ereignis betroffen waren als Patienten

mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung (5).

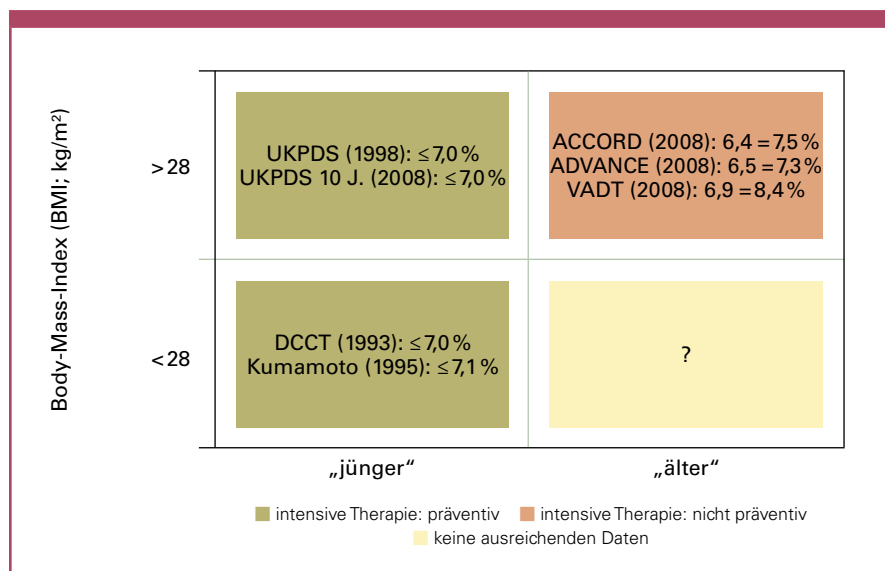
2. In der ADVANCE-Studie ergab eine Subgruppenanalyse, dass eine intensive antihyperglykämische Behandlung bei Patienten <65 Jahre ohne mikro- und makrovaskuläre Vorerkrankung zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für einen kombinierten primären Endpunkt führte. Patienten >65 Jahre mit einer vorliegenden Vorerkrankung dagegen profitierten von einer intensiven Behandlung nicht (6).

3. Das VADT zeigt eine deutliche Abhängigkeit des Risikos für eine Herz-Kreislauf-Erkrankung von der Diabetesdauer. Die Hazard Ratio für den Effekt einer intensiven versus einer Standardbehandlung der Stoffwechselerkrankung stieg in dieser Studie von einem Wert von 0,7 zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose auf einen Wert von 1,3 bei einer Diabetesdauer von 24 Jahren (10).

Auch die Ergebnisse der UKPDS-Nachfolgestudie, die ebenfalls auf der Jahrestagung der europäischen Diabetesgesellschaft in Rom präsentiert und zeitgleich publiziert wurden, sprechen für einen Nutzen einer normnahen Stoffwechselkontrolle in einem frühen Stadium des Typ-2-Diabetes (11). Die Teilnehmer an dieser im Jahr 1997 beendeten interventionellen Studie wurden anschließend an die lokalen Diabeteszentren zurücküberwiesen und in den folgenden zehn Jahren weiterbeobachtet. Während dieser Zeit wurde auf die antihyperglykämische Therapie von Seiten der Untersucher kein Einfluss genommen. Die Patienten wurden in den ersten fünf Jahren zu einer jährlichen Nachuntersuchung in eine der UKPDS-Kliniken gebeten und in der zweiten Fünfjahresperiode durch Fragebogen nachbeobachtet. Ein Jahr nach Abschluss der Intervention bestand zwischen der bis dato intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zu der konventionell behandelten Gruppe kein klinisch relevanter Unterschied mehr im HbA<sub>1c</sub>. Trotz der in der Nachbeobachtungszeit vergleichbaren Stoffwechseleinstellung blieb das am Ende der Interventionsstudie um 25 % reduzierte Risiko für eine mikrovaskuläre Folgeerkrankung bei den intensiv behandelten Patienten in den Folgejahren von 1997 bis 2007

bestehen. Wie schon erwähnt, konnte in Hinsicht auf makrovaskuläre Folgeerkrankungen 1997 – im Unterschied zu den mikrovaskulären Folgeerkrankungen – keine signifikante Risikoreduktion beobachtet werden: Bei den intensiv antihyperglykämisch behandelten Patienten war das Risiko für einen Myokardinfarkt zwar um nominal 16 % reduziert, bei einem p-Wert von 0,052 war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen knapp nicht signifikant. Im Verlauf der zehnjährigen Nachbeobachtungszeit konnte weiterhin eine etwa 15%ige Risikoreduktion bezüglich Herzinfarkt oder plötzlichem Tod beobachtet werden. Im Unterschied zum interventionellen Teil der UKPDS erreichte in der Nachbeobachtungsstudie der Unterschied zwischen intensiv und konventionell behandelten Patienten vom Jahr 2002 an statistische Signifikanz. Damit wurde zum ersten Mal in einer großen Studie der Nutzen einer intensiven antihyperglykämischen Therapie in Hinsicht auf eine Prävention makrovaskulärer Folgeerkrankungen belegt.

Die größte Überraschung bei der UKPDS-Nachbeobachtungsstudie ergab sich jedoch bei der Präsentation der Mortalitätsdaten: Während im Jahr 1997 die Mortalität in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war, zeigte sich im Jahr 2007 erstmals eine signifikante 13%ige Reduktion der Mortalität bei den Patienten in der ehemals intensiv behandelten Gruppe im Vergleich zu den konventionell behandelten Patienten. Die über die Dauer einer Intervention zur Optimierung der Stoffwechselkontrolle hinaus bestehende Wirkung einer solchen Therapie nicht nur auf mikro-, sondern auch auf makrovaskuläre Endpunkte wurde von den Initiatoren der Studie als Beleg für ein bestehendes „Blutzuckergedächtnis“ gedeutet. Interessanterweise konnte für den Blutdruckarm der UKPDS kein vergleichbares Therapiegedächtnis beobachtet werden. Die im Jahr 1997 bei den intensiv antihypertensiv behandelten Patienten beobachtete signifikante Risikoreduktion für jeden diabetesbezogenen Endpunkt, diabetesbedingten Tod, mikrovaskuläre Folgeerkrankungen und Schlaganfall war nach zwei Jahren in der nachfolgenden Beobachtungsstudie nicht mehr nachweisbar (12).



**Abb. 1:** Das ROM-Schema soll in der Praxis eine Hilfe geben für die anzustrebende Stoffwechselkontrolle bei Patienten mit Diabetes. Entsprechend der Einklassifizierung eines gegebenen Patienten in eines der vier Felder unterscheiden sich die Ziele für die Stoffwechselkontrolle deutlich. Die Akronyme in den Feldern beziehen sich auf die Namen der zitierten Studien. Die Zahlen in Klammern geben das Publikationsdatum an, die Zahlenwerte beziehen sich auf die in den entsprechenden Studien im Mittel erreichten HbA<sub>1c</sub>-Werte. Ein „=“ symbolisiert, dass die Risiken für eine diabetische Folgeerkrankung in der intensiv und in der konventionell behandelten Gruppe vergleichbar waren. Ein „≤“ symbolisiert, dass eine intensivere Behandlung in der Studie mit einer Risikoreduktion für eine Folgeerkrankung einherging. „Jünger“ (bzw. „älter“) bedeutet für Patienten mit Typ-2-Diabetes: Alter < 65 Jahre (> 65 Jahre), Diabetesdauer < 15 Jahre (> 15 Jahre), Diabetesdiagnose < 55. Lebensjahr (> 55. Lebensjahr), Lebenserwartung > 15 Jahre (< 15 Jahre). „Jünger“ (bzw. „älter“) bedeutet für Patienten mit Typ-1-Diabetes: Alter < 55 Jahre (> 55 Jahre), Diabetesdauer < 25 Jahre (> 25 Jahre), Lebenserwartung > 15 Jahre (< 15 Jahre).

### Outcome-Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

Für Patienten mit Typ-1-Diabetes hat das Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) im Jahr 1993 belegt, dass eine intensive im Vergleich zu einer konventionellen antihyperglykämischen Therapie das Risiko für die Entwicklung einer Retinopathie um 76 %, für das Auftreten einer Mikroalbuminurie um 39 % und für eine Neuropathie um 60 % reduziert (13). Eine Risikoreduktion für eine makrovaskuläre Folgeerkrankung war bei den intensiv behandelten Patienten am Ende der DCCT allerdings ebenfalls nicht nachweisbar.

Vergleichbar mit dem Vorgehen bei der UKPDS wurden auch die Teilnehmer am DCCT nach Abschluss der Intervention weiterbeobachtet und die Ergebnisse im Jahr 2005 publiziert (14). Wie bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Abschluss der UKPDS konnte auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes in der DCCT-Nachbeobachtungsstudie ein Nutzen in Hinsicht auf das Risiko für eine makrovaskuläre Folgeerkrankung

nachgewiesen werden: Im Anschluss an eine im Mittel 6,5 Jahre währende intensive antihyperglykämische Therapie konnte in den folgenden elf Jahren der Nachbeobachtung eine 42%ige Reduktion des Risikos für eine kardiovaskuläre Folgeerkrankung belegt werden.

### Kritik an den Outcome-Studien bzw. Subgruppenanalysen

Man mag einwenden, dass die Bewertung solcher Subgruppenanalysen von Outcome-Studien (wie bei ACCORD, ADVANCE und VADT) bzw. die Ergebnisse von postinterventionellen Beobachtungsstudien nicht als definitiver Beleg für den (primär)präventiven Nutzen einer Optimierung der Stoffwechselkontrolle gewertet werden kann. Dem lässt sich entgegen, dass wir es hier nicht nur mit einer einzigen Subgruppenanalyse, sondern mit drei unabhängig voneinander erstellten Auswertungen von Subgruppen in verschiedenen Studien zu tun haben. Zudem werden diese Daten zugunsten einer primärpräventiven

Wirkung einer frühen intensiven antihyperglykämischen Therapie durch die Ergebnisse von zwei großen postinterventionellen Beobachtungsstudien gestützt, die einen vergleichbaren Nutzen gezeigt hatten. Schließlich lassen sich die Ergebnisse einer japanischen Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes als weiteres Argument für den Nutzen einer intensiven antihyperglykämischen Therapie in einem frühen Diabetesstadium anführen (15). In der Kumamoto-Studie wurde eine deutliche Reduktion des Risikos für das Entstehen und das Vorschreiten mikrovaskulärer Folgeerkrankungen nach einer mittleren Behandlungsdauer von sechs Jahren beobachtet. Allerdings war mit 110 Teilnehmern die Anzahl untersuchter Patienten klein und diese waren mit einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 24 kg/m<sup>2</sup> deutlich schlanker als die Patienten in den oben angeführten Studien.

### Rationale für das ROM-Schema

In der Folge der Präsentation und Publikation der Ergebnisse der genannten Studien kam es unter praktisch tätigen Diabetologen zu einer erheblichen Verunsicherung bezüglich der für Patienten mit Diabetes gültigen Therapieziele. Die in einschlägigen Internetforen anhaltend lebhaft diskutierte Frage hat uns veranlasst, eine praktische Hand-

### Ziel des ROM-Schemas ist es, dem Praktiker eine schnelle Orientierung bei der alltäglichen Arbeit zu bieten.

lungsanweisung zu Nutzen und Risiken einer intensiven antihyperglykämischen Therapie bei verschiedenen Patientengruppen in einem einfachen, aber trotzdem genügend differenzierenden Schema zu erstellen. Ziel des ROM-Schemas ist es, dem Praktiker eine schnelle Orientierung bei der alltäglichen Arbeit zu bieten. Der Name ROM-Schema bezieht sich auf den Ort der Präsentation von Ergebnissen der ACCORD, ADVANCE, VADT und vor allem der UKPDS-Nachfolgestudie.

Das ROM-Schema besteht aus einer Vier-Felder-Tafel: Auf der einen Achse wird zwischen „jüngeren“ und „älteren“ Patienten und auf der anderen zwischen schlanken und übergewichtigen Patienten unterschieden – unabhängig davon, ob es sich um Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes handelt (Abbildung 1). „Jünger“ verweist dabei nicht nur auf das Lebensalter, sondern auch auf die Diabetesdauer, Lebenserwartung und vor allem auf das Fehlen von gravierenden mikro- oder makrovaskulären Diabetesfolgeerkrankungen. Bezüglich der UKPDS beispielsweise heißt „jünger“, dass die Intervention bereits ganz zu Beginn der Diabeteserkrankung erfolgt ist. Entsprechend steht „älter“ nicht nur für ein höheres Lebensalter, sondern gleichzeitig auch für eine Intervention nach einer längeren Diabetesdauer, für eine relativ begrenzte Lebenserwartung und für eine hohe Wahrscheinlichkeit für bereits eingetretene mikro- und/oder makrovaskuläre Diabetesfolgeerkrankungen – einschließlich der damit verbundenen Therapierisiken. Die Kriterien für die Unterteilung in „jünger“ oder „älter“ sind im Detail in der Legende zur Abbildung angegeben.

#### Optimierung der Stoffwechselkontrolle bei „jüngeren“ Patienten

Die in unserem Schema für jüngere Patienten sowohl mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes gleichlautende Empfehlung für eine intensive Stoffwechselkontrolle

### **„Jünger“ und „älter“ bezieht sich u. a. auch auf Diabetesdauer, Lebenserwartung und Fehlen von Diabetesfolgeerkrankungen.**

trolle basiert auf der Einschätzung, dass die Unterschiede zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes von zweitrangiger Bedeutung sind gegenüber der Möglichkeit der Primärprävention vor allem von mikrovaskulären Folgeerkrankungen in Verbindung mit den im Vergleich zu älteren Patienten geringeren Therapierisiken. Obwohl sich in einem frühen Stadium des Diabetes die Therapiemo-

dalitäten üblicherweise unterscheiden – vorwiegend orale Antidiabetika bei Patienten mit Typ-2-, Monotherapie mit Insulin bei Typ-1-Diabetes –, können und sollten für beide Gruppen gleichermaßen ambitionierte Therapieziele definiert und verfolgt werden. Entsprechend den Ergebnissen der randomisierten Interventionsstudien ist dies für jüngere Patienten – mit Typ-1- und mit Typ-2-Diabetes – ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7,0%. Dies entspricht den Leitlinien der DDG für die Therapieziele bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (15). Wenn dieses Ziel erreicht wird, ohne dass es zu schweren Hypoglykämien oder einer ungewöhnlichen Gewichtszunahme kommt, kann eine weitere Absenkung des HbA<sub>1c</sub> auf 6,5% angestrebt werden.

#### Blutzuckerziele bei Älteren

Wie bei den jüngeren ist auch bei älteren Patienten nicht so sehr die Zuordnung zu einem Diabetestyp entscheidend für die Wahl des Therapieziels. Unter „älter“ im Sinne unseres Schemas verstehen wir ein Lebensalter >65 Jahre bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und >55 Jahre für Patienten mit Typ-1-Diabetes. In gleicher Weise zählen wir Patienten bei einer eingeschränkten Lebenserwartung (definiert als eine Lebenserwartung von <15 Jahren) oder einer Diabetesdauer von >15 Jahren (Typ-2-Diabetes) bzw. >25 Jahren (Typ-1-Diabetes) zur Gruppe der Älteren. Die Zuordnung von Patienten zur Gruppe der „Jüngeren“ oder „Älteren“ wird sich im Einzelfall an der individuellen Gewichtung der aufgeführten Kriterien orientieren. Patienten mit Typ-1-Diabetes schließen wir ausdrücklich in diese Betrachtung mit ein. Epidemiologische Studien belegen, dass die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mindestens zehnfach höher ist als in der nichtdiabetischen Bevölkerung (16, 17). Für ältere Patienten haben ACCORD, ADVANCE und VADT keinen Nutzen einer intensiven antihyperglykämischen Therapie in Bezug auf makrovaskuläre Folgeerkrankungen belegt. Vergleichbare randomisierte Interventionsstudien an älteren Patienten mit Typ-1-Diabetes liegen nicht vor, so dass bei diesen Patienten Unsicherheit herrscht. Die oben

angeführten epidemiologischen sowie weitere Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Prävalenz von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes jenseits des 55. Lebensjahres vergleichbar ist derjenigen von älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes (18). Vor diesem Hintergrund betrachten wir für eher übergewichtige und „ältere“ Patienten eine Stoffwechselkontrolle mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,5% für angemessen. Zur Beurteilung des präventiven Nutzens einer intensivierten Stoffwechselkontrolle bei schlanken, älteren Patienten liegen nur wenige Daten vor: Die in ACCORD, ADVANCE und VADT untersuchten Patienten waren zumeist übergewichtig: Der mittlere BMI der Patienten in diesen Studien betrug 32, 28 und 31 kg/m<sup>2</sup>; die Patienten des DCCT waren bei Einschluss in die Studie im Mittel 27 Jahre alt. Auf diesem Hintergrund fällt es schwer, eine Therapieempfehlung für oder gegen eine intensivierete Stoffwechselkontrolle abzugeben. Dies gilt auch dann, wenn man die unter einer intensivierten Stoffwechselkontrolle mit Insulin häufig zu beobachtende Gewichtszunahme in die Betrachtung mit einbezieht. Obwohl einige – epidemiologische – Ergebnisse z. B. aus dem DCCT für eine prognostische Bedeutung der Gewichtszunahme sprechen (19, 20), ist der Stellenwert der Gewichtszunahme unter einer intensivierten Stoffwechselkontrolle Gegenstand einer unentschiedenen Diskussion (21). Theoretische Überlegungen lassen vermuten, dass sich bei „schlanken“ und „älteren“ Patienten im Sinne unseres Schemas die Gewichtszunahme unter einer intensiven Therapie prognostisch weniger negativ auswirken könnte als bei „übergewichtigen“ und „älteren“ Patienten. Diese Vermutung wird gestützt durch das Ergebnis einer Subgruppenanalyse in der ADVANCE-Studie: Patienten mit einem BMI <28 kg/m<sup>2</sup> weisen in dieser Studie eine statisch signifikante 15%ige Risikoreduktion für den primären, mikro- und makrovaskulären Endpunkt der Studie auf. Interessanterweise war die Auftrennung in Patienten mit einem BMI >28 kg/m<sup>2</sup> und einem <28 kg/m<sup>2</sup> mächtiger als alle anderen Subgruppenauswertungen in der ADVANCE-Studie. Insgesamt jedoch sehen wir für eine eindeutige Therapie-

empfehlung aktuell keine ausreichende Datenbasis gegeben. Wir haben der bestehenden Unsicherheit in dieser Frage durch eine gelbe Farbmarkierung und ein Fragezeichen in unserer Vier-Felder-Tafel Rechnung getragen.

### Makro- versus mikrovaskuläre Folgeerkrankungen

Bei der Festlegung von Therapiezielen müssen nicht nur makro-, sondern auch mikrovaskuläre Diabetesfolgeerkrankungen berücksichtigt werden. Es sei noch einmal an die exponentielle Beziehung zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und dem Risiko für das Auftreten von mikrovaskulären Folgeerkrankungen hingewiesen (3). In der UKPDS beispielsweise war der Anstieg der Inzidenz mikrovaskulärer Endpunkte bei HbA<sub>1c</sub>-Werten im Bereich von 8 bis 9 % doppelt so hoch wie im Bereich von 7 bis 8 % (3). Auch bei den älteren und im Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Patienten der ADVANCE-Studie war ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,3 % im Vergleich zu einem Wert von 6,3 % mit einem um 21 % höheren Risiko für die Entwicklung oder Verschlechterung einer diabetischen Nephropathie verbunden (6). Will man also das Risiko für die Entwicklung von mikrovaskulären Folgeerkrankungen wie Blindheit und terminale Niereninsuffizienz bei älteren Patienten begrenzen, so lassen sich HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte oberhalb von 7,5 % nicht rechtfertigen.

### Therapieempfehlung abhängig vom Body-Mass-Index

Beim ROM-Schema ist nicht nur die gemeinsame Betrachtung von jüngeren und älteren Patienten, unabhängig vom Diabetestyp, ungewohnt. Ungewöhnlich ist auch die gemeinsame Betrachtung von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit einem BMI jeweils über- oder unterhalb von 28 kg/m<sup>2</sup>. Bei übergewichtigen Patienten – sowohl mit Typ-1- wie auch mit Typ-2-Diabetes – besteht gleichermaßen eine ausgeprägte Insulinresistenz, welche die Therapieoptionen und Prognose stark beeinflusst (22). So ergab eine Auswertung von

DCCT-Daten, dass bei Patienten mit Typ-1-Diabetes das gleichzeitige Vorliegen eines Metabolischen Syndroms die Prognose derart negativ beeinflusst, dass von einem „Double diabetes“ gesprochen werden kann (22). Metformin (in Abwesenheit entsprechender Kontraindikationen) ist daher ein essentieller Bestandteil der Therapie auch bei dieser Patientengruppe. Für übergewichtige Patienten mit Typ-2-Diabetes ist der Nutzen von Metformin durch die Ergebnisse der UKPDS belegt: Reduktion des Risikos für alle diabetesbedingten Endpunkte um 32 %, für diabetesbedingten Tod um 42 % und für Tod um 36 % (23). Für übergewichtige Patienten mit Typ-1-Diabetes fehlen bis dato leider vergleichbare interventionelle Daten. Für die Therapie mit Metformin bei diesen Patienten sprechen nicht nur Daten der erwähnten UKPDS, sondern auch randomisierte kontrollierte Studien an übergewichtigen Adoleszenten (ohne Diabetes), die teilweise einen beeindruckenden positiven Effekt von Metformin auf unterschiedliche Surrogatparameter zeigen (24, 25). Wir setzen Metformin bei übergewichtigen bzw. insulinresistenten Patienten mit Typ-1-Diabetes mit gutem klinischen Erfolg in Bezug auf den morgendlichen Nüchternblutzucker, HbA<sub>1c</sub>, Körpergewicht und zur Reduktion der täglichen Insulindosis ein.

Bei der Behandlung von schlanken Patienten mit Typ-2-Diabetes sehen wir deutliche Parallelen zu schlanken Patienten mit Typ-1-Diabetes. Durch die bei schlanken im Vergleich zu übergewichtigen Patienten schnellere und bessere Wirkung von kurzwirkenden Insulinformulierungen sind oft geringe Insulindosen ausreichend, um die postprandialen Glukoseexkursionen zu reduzieren (26). Dementsprechend verwenden wir bei schlanken Patienten mit Typ-2-Diabetes früh im Krankheitsverlauf kurzwirkendes Insulin. Dieses Vorgehen hat zudem den Vorteil, die Sekretionskapazität der Betazellen besser zu konservieren, als das bei einer Behandlung mit OAD der Fall ist (27, 28).

### Drei Bemerkungen zum Schluss

1. Das hier vorgestellte Schema zur Optimierung der Stoffwechselkontrol-

le bei Patienten mit Diabetes sehen wir als orientierenden Vorschlag und nicht als Leitlinienersatz oder Therapievorschrift. Bei der Behandlung von Patienten im Alltag wird in jedem Einzelfall zu prüfen sein, welcher klinische Nutzen von einer intensiven

## **Die Entscheidung für ein bestimmtes Therapieziel wird immer einen Kompromiss darstellen.**

oder konventionellen antihyperglykämischen Therapie zu erwarten ist.

2. Vor wenigen Tagen ist eine gemeinsame Stellungnahme der American Diabetes Association (ADA), der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) zu den Ergebnissen von ACCORD, ADVANCE und VADT erschienen (29). In dieser Stellungnahme wird generell ein Ziel-HbA<sub>1c</sub> von <7 % empfohlen; für Patienten mit schweren mikro- oder makrovaskulären Komplikationen bzw. einer begrenzten Lebenserwartung werden auch HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte von >7 % für vertretbar gehalten. Wir sehen uns in unserer Auffassung durch diese Stellungnahme bestätigt.
3. Die Entscheidung für ein bestimmtes Therapieziel wird immer einen Kompromiss darstellen zwischen dem Risiko für – insbesondere schwere – Hypoglykämien einschließlich hypoglykämiegetriggelter makrovaskulärer Ereignisse und dem Risiko für die Ausbildung und Verschlechterung von diabetischen Folgeerkrankungen. Wir hoffen, dass das ROM-Schema bei dieser Abwägung eine Entscheidungshilfe anbietet.

### **Literatur**

1. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431
2. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S: The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a

- prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005; 48: 1749-1755
3. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
  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. *Lancet* 1998; 352: 837-853
  5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559
  6. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572
  7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139
  8. Deutsche Diabetes-Gesellschaft: Stellungnahme der DDG zu ACCORD und ADVANCE. [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD\\_ADVANCE\\_DDG\\_Stellungnahme\\_2008\\_07\\_09.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/news/ACCORD_ADVANCE_DDG_Stellungnahme_2008_07_09.pdf) 2008 (Zugriff: 1/2009)
  9. ACCORD UND ADVANCE – ...zur Nutzen-Schaden-Bilanz der normnahen Blutzuckereinstellung bei Typ-2-Diabetes. *arznei-telegramm* 2008; 39: 73-75
  10. Veteran Affairs Diabetes Trial: VADT. Präsentation anlässlich des Jahrestreffens der American Diabetes Association 2008
  11. 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: 1577-1589
  12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR: Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-1576
  13. 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: 977-986
  14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653
  15. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: 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 Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117
  16. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 760-765
  17. Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, Becker DJ, Cavender DE, Drash AL: The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes* 1984; 33: 271-276
  18. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P: Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27-38
  19. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD: Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA* 1998; 280: 140-146
  20. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, Ridker PM, Nathan DM: Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the diabetes control and complications trial. *Circulation* 2005; 111: 2446-2453
  21. de Boer I, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, Lachin JM, Weiss NS, Brunzell JD: Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1867-1873
  22. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: „double diabetes“ in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 707-712
  23. 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. *Lancet* 1998; 352: 854-865
  24. Atabek ME, Pirgon O: Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 339-348
  25. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, Wilson SA: Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med* 2005; 3: 457-461
  26. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemoller E, Frick AD, Becker RH: Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746-753
  27. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD: Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1927-1932
  28. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Steen L, Westermark G, Westermark P, Orn T, Grill V: Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2231-2237
  29. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS: Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192

**Korrespondenzadresse**

Dr. Klaus Rave  
 Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH  
 Hellersbergstraße 9  
 41460 Neuss  
 Tel.: 021 31/40 18-403  
 Fax: 021 31/40 18-5 03  
 E-Mail: klaus.rave@profil-research.de