Universität Ulm
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie
Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher
Zentralinstitut für Biomedizinische Technik

Nierenfunktion bei älteren Typ-2-Diabetes Patienten – Auswirkungen auf die Diabetesmedikation und Folgeerkrankungen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Kristina Eimer,
geboren in Villingen-Schwenningen

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Holl

2. Berichterstatter: PD Dr. B. Manfras

Tag der Promotion: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis iii

1. Einleitung 1

1.1. Diabetes mellitus 1

1.2. Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus 3

1.3. Definition geriatrischer Patient 4

1.4. Diabetes im Alter 4

1.5. Fragestellung 5

2. Material und Methoden 7

2.1. Die DPV-Datenbank 7

2.2. Patientenauswahl 7

2.3. Patienten mit Niereninsuffizienz 7

2.4. Patientendaten 8

2.5. Statistische Auswertung 10

2.6. Ethikvotum 10

3. Ergebnisse 11

3.1. Darstellung des Studienkollektivs 11

3.2. Allgemeine Aspekte 14

3.2.1. Alter vs. GFR 14

3.2.2. Geschlecht vs. GFR 16

3.2.3. Hyperglykämie und GFR 17

3.2.4. Niereninsuffizienz und HbA1c-Wert ≥7% 18

3.3. Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Diabetesmedikation 19

3.3.1. GFR und Therapiegruppen 19

3.3.2. Orale Antidiabetika und GFR 20

3.4. Zusammenhang Diabetesmedikation und Blutzuckereinstellung 22

3.4.1.Therapiegruppen und HbA1c 22

3.4.2. Therapiegruppen und HbA1c für GFR <60 ml/min 23

3.4.3. Therapiegruppen und Hyperglykämien 24

3.5. Zusammenhang Nierenfunktion und Folgeerkrankungen 25
3.5.1. Niereninsuffizienz und pAVK 25
3.5.2. Niereninsuffizienz und Schlaganfall 26
3.5.3. GFR und Herzinfarkt 26
3.5.4. GFR und diabetisches Fußsyndrom 27
4. Diskussion 29
4.1. Allgemein 29
4.1.1. Patientenkollektiv 29
4.1.2. Nierenfunktion und Alter/ Geschlecht 31
4.1.3. Nierenfunktion und Hyperglykämie 32
4.1.4. Blutzuckereinstellung und Folgeerkrankungen 33
4.2. Nierenfunktion und Diabetestherapie 34
4.2.1. Niereninsuffizienz und ausgewählte OADs 34
4.2.2. Niereninsuffizienz und Insulin 36
4.2.3. Nierenfunktion und Therapiegruppen 38
4.3. Niereninsuffizienz und Folgeerkrankungen 38
4.3.1. Niereninsuffizienz und pAVK 39
4.3.2. Niereninsuffizienz und Schlaganfall 39
4.3.3. Niereninsuffizienz und Herzinfarkt 39
4.3.4. Niereninsuffizienz und diabetisches Fußsyndrom 40
4.4. Therapieempfehlung Diabetes mellitus im Alter 40
4.5. Stärken und Limitationen 46
4.6. Aussicht 47
4.7. Schlussfolgerung 48
5. Zusammenfassung 49
6. Literaturverzeichnis 51
7. Danksagung 58
8. Lebenslauf 59

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
CKD	chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
cm	Zentimeter
CT	konventionelle Insulintherapie
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
diab.	diabetische
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
eMC	electronic Medicines Compendium
et al.	et alii (und andere)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLP	Glucagon-like peptide
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICD	International Classification of Diseases
ICT	intensivierte Insulintherapie
IE	Insulineinheit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Kontraindikation

m^2	Quadratmeter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
OAD	Orale Antidiabetika
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
SGLT2	sodium dependent glucose cotransporter
SIT	supplementäre Insulintherapie
TIA	transitorische ischämische Attacke
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in der westlichen Welt. Dabei ist die Prävalenz immer noch steigend. Verantwortlich hierfür ist vor allem der sich immer schneller ausbreitende Typ-2 Diabetes. Schätzungsweise leiden circa 7% der deutschen Bevölkerung an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (Heidemann et al. 2013). Die bisher sehr hohe Dunkelziffer an nicht-diagnostizierten Menschen mit Diabetes mellitus scheint in den letzten Jahren zurückgegangen zu sein, was gleichzeitig auch zu den steigenden Prävalenzzahlen beitragen könnte (DDG u. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe 2017). Aufgrund der hohen Patientenzahlen und den Diabetes-assoziierten Komplikationen kommt es zu einer immer größeren finanziellen Belastung des Gesundheitswesens (Hauner, Hans et al. 2005). Die bessere Erforschung der Behandlung und des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Erkrankung soll einen wichtigen Beitrag für die Zukunft leisten, um sowohl die bestmögliche Behandlung der zunehmenden Patientenzahl zu ermöglichen als auch für eine geringe wirtschaftliche Belastung zu sorgen.

1.1.1. Diabetes mellitus Typ-1

Der Diabetes mellitus Typ-1 beruht in erster Linie auf einer verminderten Insulinsekretion aufgrund einer Zerstörung von ß-Zellen des Pankreas. Dies kann im Rahmen einer Autoimmunerkrankung oder auch idiopathisch auftreten (Alberti u. Zimmet 1998). Bei der Erstmanifestation der Erkrankung ist in der Regel ein Großteil der ß-Zellen schon zerstört. Daher benötigen diese Patienten ab Krankheitsbeginn eine Insulintherapie (Alberti u. Zimmet 1998).

1.1.2. Diabetes mellitus Typ-2

Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ-2 beruht insbesondere auf einer Insulinresistenz als auch auf einer Insulinsekretionsstörung, wodurch es zu einem relativen Insulinmangel kommt (Kerner u. Brückel 2014). Die Insulinresistenz wird vor allem durch eine genetische Prädisposition, Adipositas, geringe körperliche Aktivität und höheres Lebensalter begünstigt (Hauner, H. u. Scherbaum 2002). Die

Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus besteht in erster Linie aus Lifestyle-Modifikation und oraler Medikation. Nur bei Therapieresistenz beziehungsweise einschränkenden Faktoren wird auf die Insulintherapie zurückgegriffen (Landgraf et al. 2020; Zeyfang et al. 2018).

1.1.3. Therapieempfehlung Diabetes mellitus Typ-2

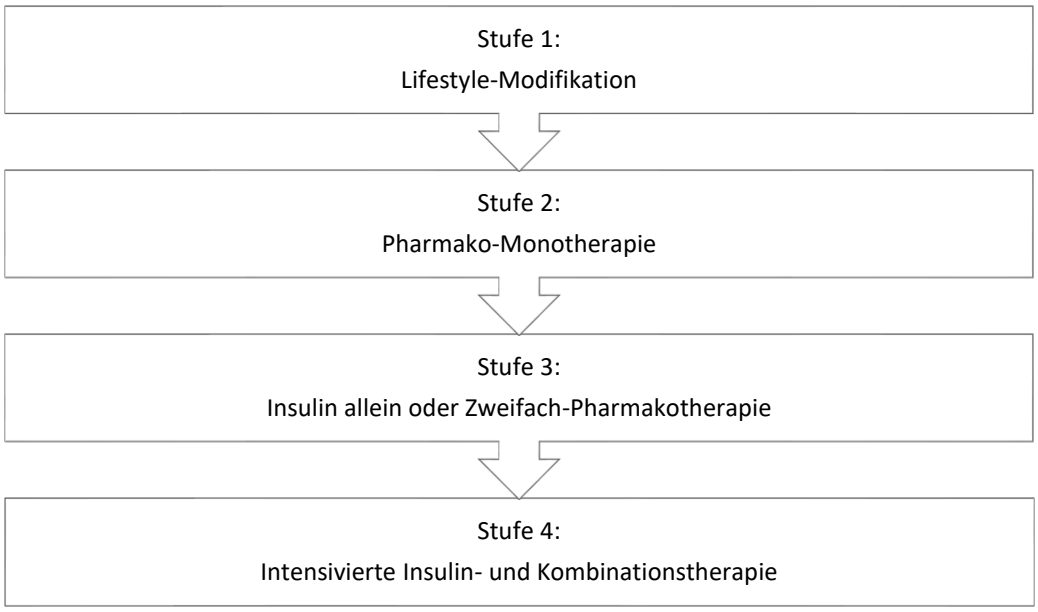

Abbildung 1: Therapiealgorithmus Typ-2 Diabetes mellitus basierend auf (BÄK et al. 2014)

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ-2 beruht in erster Linie auf einer Lebensstiländerung. Diese beinhaltet unter anderem Schulungen, Ernährungsanpassung, Erhöhung der sportlichen Aktivität und Minimierung von Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen. Falls innerhalb drei bis sechs Monate der individuell festgelegte HbA1c-Zielwert nicht erreicht wird, sollte eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum begonnen werden. Sollte darunter der HbA1c-Zielwert auch nicht erreicht werden, ist eine Therapie mit entweder zwei OADs oder eine Insulintherapie indiziert. Zusätzlich kann man auch eine orale Therapie mit einer Insulintherapie kombinieren (BÄK et al. 2014; Landgraf et al. 2020; Zeyfang et al. 2018).

1.1.4. Komplikationen im Verlauf der Erkrankung

Zu den auftretenden akuten Stoffwechselentgleisungen kommen Begleiterkrankungen hinzu, die vermehrt bei Diabetes mellitus auftreten. Zu diesen Begleiterkrankungen zählen insbesondere die arterielle Hypertonie und Adipositas (BÄK et al. 2014). Bei längerfristig schlecht eingestellten Blutzuckerwerten kann es außerdem gehäuft zu Mikroangiopathien und Makroangiopathien kommen. Erstere treten beispielsweise in Form von diabetischen Nephropathien, Polyneuropathien und Retinopathien auf, während die koronare Herzerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Apoplex zu den Makroangiopahtien zählen (ADVANCE Collaborative Group 2008).

Auch die Nebenwirkungen der Diabetesmedikamente müssen im Verlauf der Behandlung der einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

1.2. Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus

Bei den mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankungen werden unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst, welche sich zwar in Ätiologie und Pathogenese unterscheiden, die aber alle, bei unzureichender Behandlung, in terminaler Niereninsuffizienz enden können. Die Niereninsuffizienz ist definiert als Nierenschädigung oder eingeschränkte Nierenfunktion, die länger als drei Monate besteht (Levey et al. 2003). Dabei eignet sich die glomäruläre Filtrationsrate (GFR) am besten, um Aussagen über die Gesundheit und Funktion der Niere zu treffen (Levey et al. 2003).

Zu diesen assoziierten Erkrankungen zählen die diabetische Nephropathie, die als Folgeerkrankung des Diabetes auftritt, sowie andere Nierenerkrankungen, welche als Folge von Hypertonie oder als eigenständige Erkrankungen auftreten.

Die diabetische Nephropathie ist für über 50% der Fälle von Nierenschädigung im Endstadium in der westlichen Welt verantwortlich (Tuttle et al. 2014). Sie ist charakterisiert durch Veränderungen in der Albuminausscheidung, Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und Entwicklung oder Verstärkung einer Hypertonie. Die diabetische Nephropathie hat eine tendenziell schlechtere Prognose als nicht-diabetische Nierenerkrankungen, da die verursachten Läsionen als nicht reversibel gelten (Dong et al. 2016).

1.2.1. Die glomeruläre Filtrationsrate

Da die Kreatininwerte im Serum individuell schwanken und von anderen Faktoren abhängig sind, ist die Berechnung der eGFR in der Regel besser geeignet, um eine Nierenfunktionsstörung abzuschätzen. Allerdings weisen ältere Patienten allein aufgrund des Alters bereits eine erniedrigte GFR auf. Ab einem Alter von ungefähr 45 Jahren nimmt die eGFR auch ohne renale Grunderkrankung pro Jahr um circa 1 ml/min ab (BÄK et al. 2015). Es gibt verschiedene Formeln für die Berechnung der eGFR. Die gebräuchlichsten sind die MDRD, die CKD-EPI und die Cockcroft-Gault, wobei es Hinweise darauf gibt, dass die MDRD-Formel die genauere Berechnung der eGFR zulässt (Schwandt et al.). Daher wurde für die vorliegende Arbeit diese Formel zur Berechnung der GFR gewählt. Die MDRD-Formel lautet wie folgt:

$$GFR = 175 \times Kreatinin\ \left[\frac{mg}{dl}\right] - 1{,}154 \times Alter\ [Jahre] - 0{,}203 \times 0{,}742\ [bei\ Frauen]$$

1.3. Definition geriatrischer Patient

„Geriatrische Patienten sind in der Regel älter als 65 Jahre und weisen alltagsrelevante Behinderungen auf, die sich meistens als Folge einer Multimorbidität entwickeln und die Lebensqualität beeinträchtigen“ (Hader et al. 2004). In Bezug auf die Behandlung geriatrischer Patienten sind vor allem die durch die veränderte Physiologie erhöhte Vulnerabilität und die größere Anfälligkeit für iatrogen verursachte Schäden, zum Beispiel durch veränderte Pharmakokinetik, zu beachten (Hader et al. 2004).

1.4. Diabetes im Alter

Die ohnehin schon hohe Prävalenz des Diabetes mellitus Typ-2 steigt mit zunehmendem Alter nochmals deutlich an und liegt bei 20% bis 25% der über 70-Jährigen in Industrienationen (Huber et al. 2016). Ein Problem dabei ist, dass ältere Patienten Hypoglykämien seltener erkennen und es dadurch vermehrt zu schweren Hypoglykämien kommen kann (Bremer et al. 2009; Hope et al. 2018). Außerdem ist das Alter ein eigenständiger Risikofaktor, was unter anderem an der verringerten Glukagonsekretion zu liegen scheint, welche zusammen mit den im Alter häufig nicht erkannten Warnzeichen von Unterzuckerung zu einer Hypoglykämie führt (Meneilly et al. 2013; Hope et al. 2018).

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten über 60 Jahren mit Typ-2 Diabetes sowohl ein HbA1c -Wert über 8,0% als auch ein HbA1c-Wert unter 6,0% mit einem höheren Mortalitätsrisiko einhergehen (Huang et al. 2011). Der Fokus der Therapie sollte daher vor allem auf der Vermeidung von diabetesspezifischen Symptomen liegen, wohingegen der Zielbereich des HbA1c-Wertes individuell festzulegen ist (BÄK et al. 2014; Zeyfang et al. 2020).

Die bei schon länger bestehender Diabeteserkrankung vermehrt im Alter auftretenden Folgeschäden stellen Einschränkungen bis hin zu Kontraindikationen bei der Behandlung mit oralen Antidiabetika (OAD) dar. Auch die neben dem Diabetes bestehenden Erkrankungen, welche bei älteren Menschen gehäuft auftreten, führen zu einer Restriktion der Therapie. Dabei sind vor allem kardiovaskuläre Schädigungen, arterielle Hypertonie und Einschränkungen der Nierenfunktion zu berücksichtigen (BÄK et al. 2015). Außerdem müssen bei multimorbiden Patienten die Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente bedacht werden, was eine Dosisreduktion oder Umstellung auf alternative Medikamente erforderlich machen kann.

1.5. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Betrachtung der Auswirkungen der Nierenfunktion auf die Diabetesmedikation und die Folgeerkrankungen mittels einer statistischen Analyse. Insbesondere wird der Einfluss einer verminderten Nierenfunktion auf die Einstellung und die Medikation des Diabetes mellitus untersucht und dabei auch das simultane Auftreten weiterer Folgeerkrankungen des Diabetes analysiert. Außerdem erfolgt eine Auswertung, soweit aus den Daten ableitbar, inwiefern die in der Literatur genannten Indikationen und relativen beziehungsweise absoluten Kontraindikationen in der Praxis umgesetzt und berücksichtigt werden (BÄK et al. 2015). Zusätzlich soll betrachtet werden, welchen Einfluss die in der Literatur genannten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Adipositas und pAVK auf die Einstellung des Blutzuckers haben und ob sich eine positive oder negative Beeinflussung auf Komplikationen und Folgeschäden ableiten lässt. Folgende Fragestellungen sollen dabei im Vordergrund stehen:

1. Welchen Einfluss hat das Vorhandensein einer Nierenfunktionsstörung auf die metabolische Einstellung des Diabetes mellitus?
2. Werden die Indikationen und Kontraindikationen in der Praxis berücksichtigt?

3. Lassen sich Zusammenhänge zwischen der Einstellung des Diabetes und der jeweiligen Therapieform erkennen?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Vorhandensein weiterer Folgeerkrankungen

2. Material und Methoden

2.1. Die DPV-Datenbank

Die Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentations-Software DPV wurde an der Universität Ulm mit dem Ziel entwickelt, durch standardisierte Dokumentation und multizentrische Therapieforschung eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse in der Routinetherapie zu ermöglichen (Hofer et al. 2016). Damit bietet die Software eine gute Grundlage, um die Patientendaten miteinander zu vergleichen und repräsentative Aussagen daraus abzuleiten.

Die Software ist ein EDV-basiertes Dokumentationsprogramm für Patienten mit allen Diabetestypen und kann im Sinne einer elektronischen Krankenakte verwaltet werden. Zusätzlich können die anonymisierten Daten des DPV-Registers, wie in diesem Fall, zur Therapieforschung bei praxisrelevanten Fragen verwendet werden.

2.2. Patientenauswahl

Im Rahmen einer retrospektiven Datenauswertung wurden alle Patienten mit bereits bekanntem oder während dem Aufenthalt neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ-2, die zwischen dem 01.01.2016 und 31.12.2016 stationär in der Agaplesion Bethesda Klinik Ulm aufgenommen wurden, aufgelistet und in den DPV-Datensatz aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Krankenakte im Archiv nicht vorhanden war. Bezüglich der Geschlechterverteilung und des Alters wurden keine Einschränkungen getroffen. Allerdings handelt es sich um Patienten der Geriatrie, was das Alter entsprechend einschränkt.

2.3. Patienten mit Niereninsuffizienz

Berücksichtigt werden in dieser Kategorie alle Patienten, die in ihrer Krankengeschichte eine diabetische Nephropathie oder eine chronische Niereninsuffizienz beschrieben haben. Dabei werden diese Gruppen nochmals in die jeweiligen Stadien der Niereninsuffizienzen unterteilt.

2.3.1. Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz

Bei jungen Erwachsenen entspricht die normale glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ungefähr 120 bis 130 ml/min/1,73 m^2 und nimmt mit zunehmendem Alter ab (Levey et al. 2003).

Die Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz erfolgt anhand der glomerulären Filtrationsrate in fünf Stadien. Dabei muss die GFR über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten erniedrigt sein. Im ersten Stadium liegt die GFR bei mindestens 90 ml/min/1,73 m^2. Das zweite Stadium entspricht einer GFR von 60-89 ml/min/1,73 m^2 mit einer leichten Niereninsuffizienz. Bei einer GFR zwischen 30-59 ml/min/1,73 m^2 spricht man von einer moderaten Niereninsuffizienz (Stadium 3). Im vierten Stadium spricht man von einer schweren Niereninsuffizienz mit einer GFR von 15-29 ml/min/1,73 m^2. Ab einer GFR unter 15 ml/min/1,73 m^2 liegt in Stadium 5 ein Nierenversagen vor (American Journal of Kidney Diseases 2012).

Die Patienten wurden anhand dieser Grenzwerte den verschiedenen Stadien zugeteilt, sofern die aktuelle GFR bekannt war oder unter den Diagnosen das Stadium genannt wurde.

2.4. Patientendaten

2.4.1. Stammdaten

Die aus der jeweiligen Patientenakten erhobenen Daten umfassen zum einen die Stammdaten der Patienten, den Vor- und Nachnamen, welche in der späteren Auswertung anonymisiert werden, das Geschlecht, Geburtsdatum sowie das Datum des Beginns der Insulin- und/oder der OAD-Therapie, soweit vorhanden. Außerdem werden alle diagnostizierten chronischen Erkrankungen zusammen mit dem ICD-10 Code erfasst.

2.4.2. Verlaufsdaten

In den Verlaufsdaten werden zunächst der Aufenthaltszeitraum und der aktuelle Aufenthaltsgrund erfasst, zusammen mit dem körperlichen Befund, welcher das Gewicht bei Aufnahme und Entlassung, die Körpergröße und den Blutdruck einschließt. Auch weitere in der Anamnese erhobene mikro- und makrovaskuläre Ereignisse werden erfasst. Dazu gehören tastbare Fußpulse, stattgefundene

kardiale und zerebrale Ereignisse wie eine transitorische ischämische Attacke (TIA) ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND), Insult oder Infarkte zusammen mit Datum. Außerdem wird das Vorhandensein eines diabetischen Fußsyndroms festgehalten. Weiterhin wird die aktuelle Medikation übertragen. Hierbei wird zuerst unterschieden zwischen OADs und anderen Medikamenten. Die OADs werden in die jeweiligen Wirkklassen unterteilt. Spezifiziert wird hier zunächst zwischen Sulfonylharnstoffen, Repaglinide, Bigunaniden, Insulinsensitizern und Alpha-Glukosidasehemmern.

Gesondert hiervon wird die bisherige und aktuelle Insulintherapie je nach vorhandenem Schema notiert. Von den Laborwerten werden der HbA1c-Wert sowie sämtliche Natrium-, Kalium- und Kreatininwerte im Blut festgehalten, die während des stationären Aufenthalts gemessen wurden. Ebenso erfolgt die Dokumentation der Eiweißausscheidung im Urin.
Die täglichen Blutzuckerkontrollen werden zusammen mit der jeweils gespritzten Insulinmenge übernommen.

2.4.3. Patientendaten Auswertung

Um die Patientendaten zu vergleichen wurden die benötigten Daten aus dem DPV-Programm in die Statistik-Software SAS übernommen.
Die Stammdaten können anonymisiert übernommen werden, wobei das Geburtsdatum in das jeweilige Alter umgerechnet wird. Auch die Verlaufsdaten werden soweit benötigt und möglich übernommen. Hierzu werden die Therapien in vier Gruppen eingeteilt, um diese miteinander vergleichen zu können. Dabei wird zwischen einer Therapie nur mit Insulin, einer Kombitherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika, einer oralen Therapie mit Antidiabetika und nur einer Lifestyle-Veränderung unterschieden. Außerdem wird werden die prozentual größten Gruppen der oralen Antidiabetika ausgewertet. Die Sulfonylharstoffe werden hierbei nochmals aufgeteilt nach den verabreichten Wirkstoffen Glimenclamid und Glimepirid. Für die Insulintherapie werden die Therapiearten basalunterstützen oralen Therapie (BOT), supplementären Insulintherapie (SIT), konventionellen Insulintherapie (CT) sowie die intensivierten Insulintherapie (ICT) unterschieden. Die Dosierungen werden für die Sulfonylharnstoffe gesamt sowie für Insulin in Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht übernommen.

Zudem definieren wir ab einem Blutzuckerwert von über 200 mg/dl eine Hyperglykämie beziehungsweise eine Blutzuckerentgleisung, um Werte in dieser Arbeit auswerten und vergleichen zu können.

2.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Daten des Behandlungsjahres 2016 aggregiert. In der Datenbeschreibung werden kontinuierliche Variablen als Median (unteres (25%) und oberes (75%) Quartil), binäre Variablen anhand von Häufigkeiten (%) dargestellt. Für unadjustierte Vergleiche zwischen Gruppen wurde der Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen und der Chi-Quadrat (x^2)-Test für binäre Variablen angewandt. Die p-Werte wurden nach der False Discovery Rate (FDR) Methode für multiple Vergleiche adjustiert.

Für eine Darstellung der gesammelten Daten in Bezug auf den HbA1c-Wert wurde eine Subgruppenanalyse mit zwei Gruppen (HbA1c < 7% und HbA1c ≥7%) durchgeführt.

Um Zusammenhänge zu überprüfen, wurden multivariable Regressionsmodelle erstellt. Hierbei wurden für kontinuierliche Zielgrößen lineare Regressionsmodelle und für binäre Zielgrößen logistische Regressionsmodelle gewählt. Alle Regressionsmodelle wurden für Geschlecht und Alter (kategorisiert nach <80 Jahre, ≥80 Jahre) adjustiert. Das Regressionsmodell für den Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Nierenfunktionsgruppen wurde zusätzlich noch für Therapiegruppen und BMI adjustiert. Darüber hinaus wurde ein Trend-Test berechnet, um den Zusammenhang zwischen den ordinal skalierten GFR-Kategorien und Folgeerkrankungen genauer zu betrachten.

Die Statistiksoftware SAS 9.4 wurde für alle statistischen Analysen verwendet. Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant gewertet, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit innerhalb der 5%-Grenze ($p < 0,05$) lag.

2.6. Ethikvotum

Die Ethikkommission stimmte der Patientendatenverarbeitung mit dem DPV-Programm zu (Antrag-Nummer 202/09).

3. Ergebnisse

3.1. Darstellung des Studienkollektivs

Insgesamt liegen die Daten von n=394 Patienten vor. 30 weitere Patienten konnten nicht mit aufgenommen werden, da hier keine Patientenakte im Archiv vorhanden war.

Die Daten der Patienten, welche in dieser Arbeit ausgewertet werden sollen, sind in Tabelle 1 aufgelistet. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei 81 Jahren. Etwas mehr als ein Drittel ist männlich und fast zwei Drittel weiblich. Der durchschnittliche HbA1c-Wert liegt bei knapp 7,0%.

Tabelle 1: Grunddaten Patientenkollektiv

	Anzahl Patienten	Mittelwert	Median	untere/ obere Quartile
Alter [Jahre]	394		81,8	76,4/ 86,9
Gewicht [kg]	377		73,1	63,7/ 84,8
Größe [cm]	328		165,0	160,0/ 170,5
BMI [kg/m^2]	320		26,5	23,5/ 31,7
HbA1c [%]	307		6,77	6,0/ 7,6
Blutzucker [mg/dl]	260		143,5	110,8/ 200,0
GFR [ml/min]	394		53,7	37,9/ 74,4
Geschlecht Anteil männlich [%]	394	37,3		
Anteil Niereninsuffizienz GFR<60 ml/min [%]	394	59,1		
Anteil Niereninsuffizienz GFR<30 ml/min [%]	394	15,5		
Anteil Niereninsuffizienz GFR<15 ml/min [%]	394	1,3		
Anteil arterielle Hypertonie [%]	394	97,0		
Anteil Z.n. Herzinfarkt [%]	394	18,5		
Anteil Z.n. Apoplex [%]	394	23,6		
Anteil pAVK [%]	394	44,9		
Anteil diabetisches Fußsyndrom [%]	394	10,2		
Anteil Therapie nur OAD [%]	394	27,9		

Anteil Insulintherapie gesamt [%]	394	48,7		
Insulindosis/kg [IE]	183	0,41	0,35	0,21/0,53
Anteil Therapie Insulin+OAD [%]	394	20,6		
Anteil Therapie nur Insulin [%]	394	28,2		
Anteil BOT [%]	394	11,7		
Anteil SIT [%]	394	0,8		
Anteil CT [%]	394	35,5		
Anteil Therapie nur Lifestyle [%]	394	23,4		
Anteil Metformin [%]	394	22,1		
Anteil Sulfonylharnstoffe [%]	394	5,6		
Anteil Glibenclamid [%]	394	0,5		
Anteil Glimepirid	394	4,8		
Sulfonylharnstoff Dosis [mg]	19	2,45	2,00	1,00/2,00
Anteil DPP4-Hemmer [%]	394	33,8		

Für eine genauere Betrachtung der Daten wurde eine Subgruppenanalyse getrennt nach einem HbA1c-Wert <7% und ≥7% in Tabelle 2 dargestellt. Die Tabelle lässt erkennen, dass hierbei bei Gewicht und den verschiedenen Therapiemöglichkeiten deutliche Unterschiede vorhanden sind.

Tabelle 2: HbA1c-getrennte Grunddaten

	HbA1c <7%	HbA1c ≥7%	unadjustierter p-Wert
Anzahl [n]	262	132	
Alter [Jahre]			
Median	82,2	81,1	0,43
untere/obere Quartile	76,6 / 87,2	76,4 / 86,3	
Anteil männlich			
relativ [%]	39,7	32,6	0,34
absolut [n]	104	43	
Gewicht [kg]	n=250	n=127	
Median	71,9	75,8	0,04
untere/obere Quartile	63,0 / 83,3	66,0 / 87,3	
Größe [cm]	n=216	n=112	
Median	165,0	164,0	0,90
untere/obere Quartile	160,0 / 170,5	160,0 / 170,5	

BMI [kg/m^2]	n=212	n=108	
Median	25,9	28,0	0,02
untere/obere Quartile	23,2 / 31,0	24,5 / 33,1	
GFR [ml/min]			
Median	56,1	52,0	0,84
untere/obere Quartile	38,2 / 74,6	37,9 / 70,4	
Anteil Pat. GFR<60ml/min			
relativ [%]	57,6	62,1	0,65
absolut	151	82	
Anteil Pat. GFR<30ml/min			
relativ [%]	16,4	13,6	0,73
absolut	43	18	
Anteil Pat. GFR<15ml/min			
relativ [%]	1,2	1,5	0,86
absolut	3	2	
Anteil pAVK			
relativ [%]	45,4	43,9	0,85
absolut	119	58	
Anteil Z.n. Apoplex			
relativ [%]	24,1	22,7	0,85
absolut	63	30	
Anteil Z.n. Herzinfarkt			
relativ [%]	22,5	10,6	0,02
absolut	59	14	
Anteil diab. Fuß-Syndrom			
relativ [%]	10,3	9,9	0,90
absolut	27	13	
Anteil nur OAD			
relativ [%]	32,4	18,9	0,02
absolut	85	25	
Anteil Insulintherapie			
relativ [%]	34,73	76,5	<0,00
absolut	91	101	
Insulindosis pro kg [IE]			
Median	0,31	0,38	0,14
untere/obere Quartile	0,21/0,47	0,21/0,55	
Anteil Insulin+OAD			
relativ [%]	12,6	36,4	<0,00
absolut	33	48	
Anteil nur Insulin			
relativ [%]	22,1	40,2	0,001
absolut	58	53	
Anteil BOT			
relativ [%]	9,5	15,9	0,16
absolut	25	21	
Anteil SIT			
relativ [%]	0,8	0,8	1,0
absolut	2	1	

Anteil CT			
relativ [%]	24,0	58,3	<0,00
absolut	63	77	
Anteil nur Lifestyle			
relativ [%]	32,8	4,6	<0,00
absolut	86	6	

3.2. Allgemeine Aspekte

3.2.1. Alter vs. GFR

Die Abbildung 2 zeigt in einem linearen Regressionsmodell den Zusammenhang zwischen Alter und Nierenfunktion anhand der GFR. Anhand der eingezeichneten Regressionsgeraden ist zu erkennen, dass die Nierenfunktion mit dem Alter signifikant abnimmt (p-Wert = 0.0462).

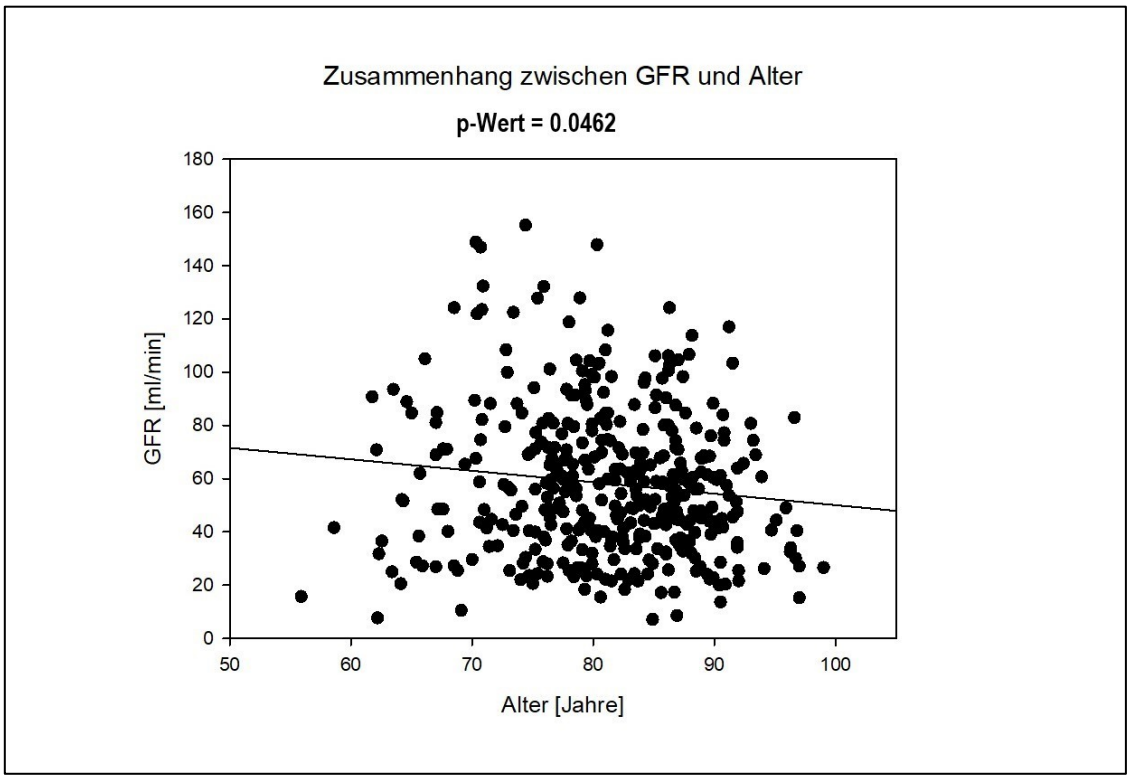

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Alter (Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

Betrachtet man, wie in Abbildung 3 die Nierenfunktion getrennt nach Geschlecht wird deutlich, dass bei beiden Geschlechtern eine sinkende Nierenfunktion zu erkennen ist.

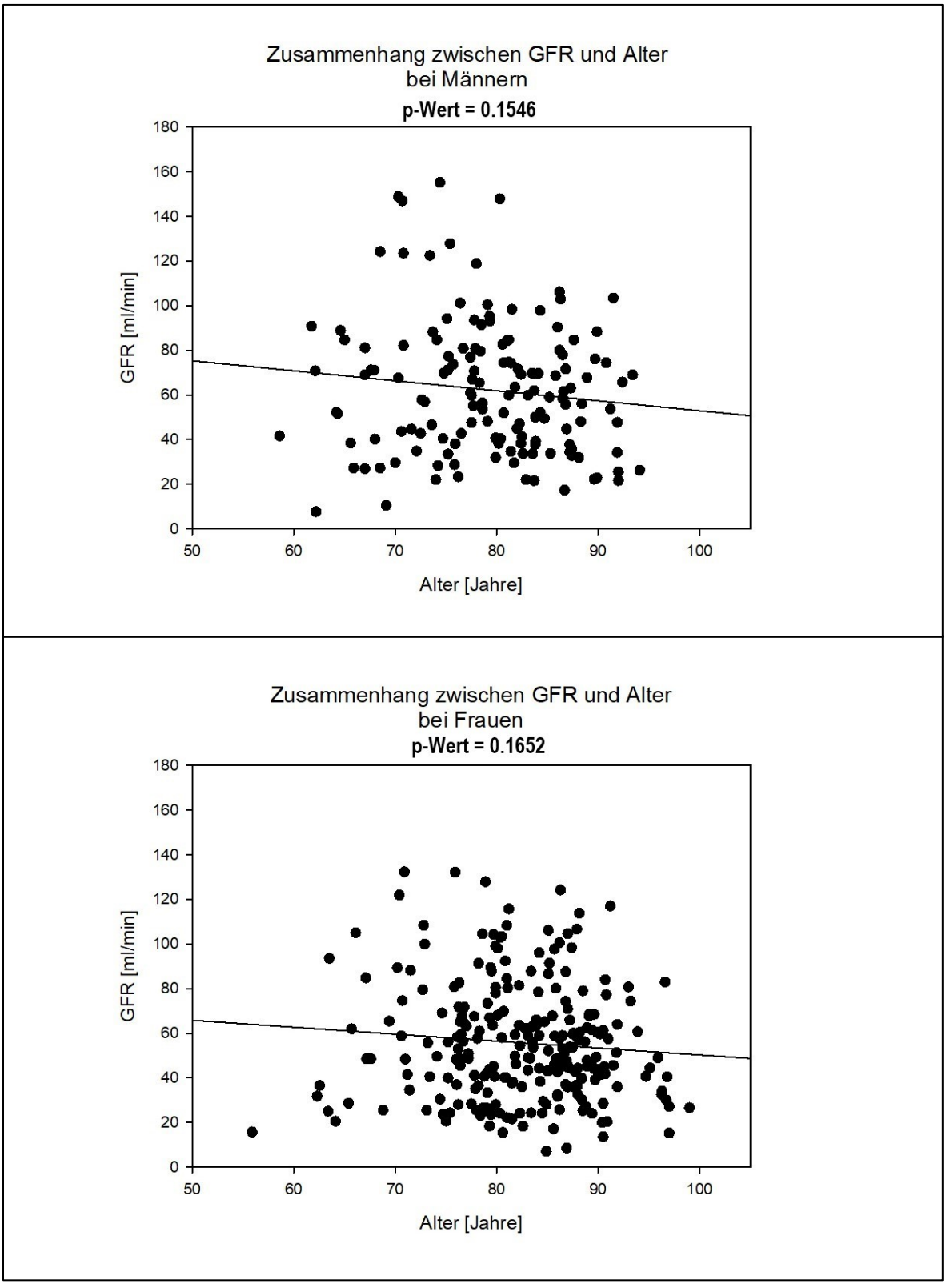

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Alter, getrennt nach Geschlecht (Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.2.2. Geschlecht vs. GFR

Abbildung 4 stellt den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Geschlecht grafisch dar, welcher für Alter adjustiert wurde. Die GFR beträgt bei weiblichen Patienten im Durchschnitt 56,0 ml/min und liegt damit signifikant unter der durchschnittlichen GFR der männlichen Patienten von 61,9 ml/min.

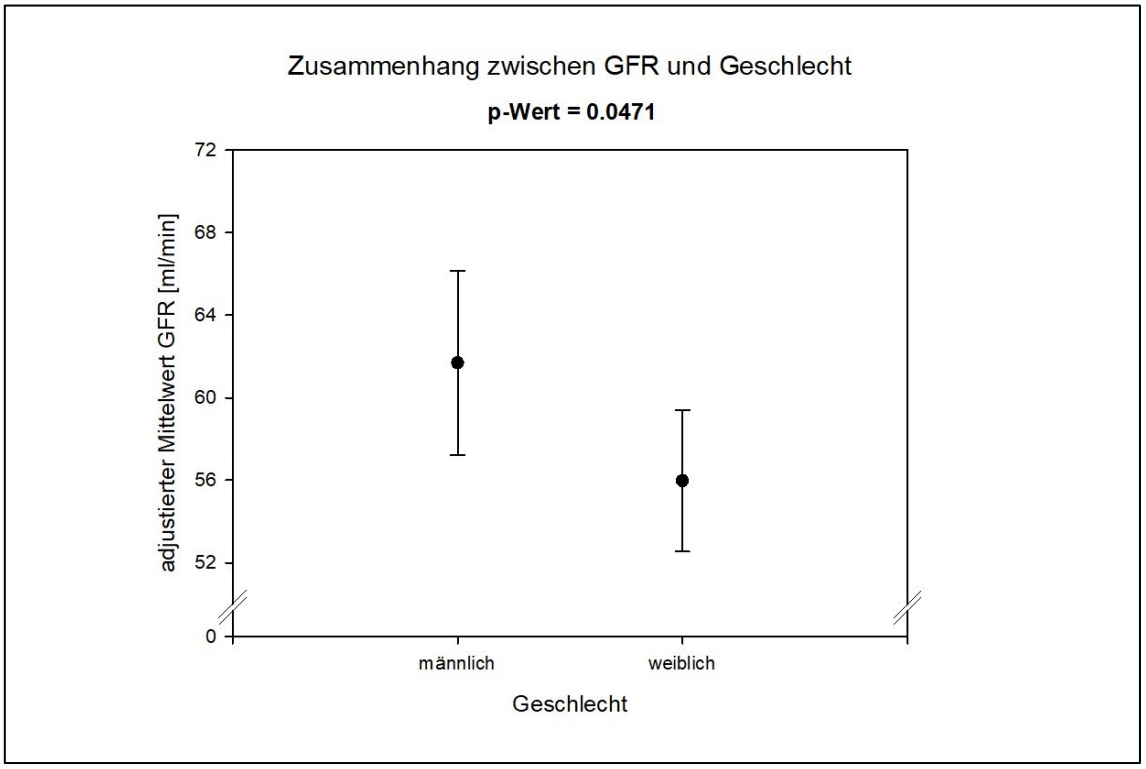

Abbildung 4: Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Geschlecht; adjustiert für Alter (Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.2.3. Hyperglykämie und GFR

In Abbildung 5 ist der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Nierenfunktionsgruppen anhand eines logistischen Regressionsmodells adjustiert für Geschlecht, Alter, Therapiegruppen und BMI dargestellt. Hierbei zeigt sich eine nicht signifikante, aber steigende Tendenz von Blutzuckerentgleisungen bei abnehmender Nierenfunktion. Nur 15% der Patienten mit einer GFR größer als 90 ml/min hatten beziehungsweise haben eine Hyperglykämie, während die Häufigkeit einer Hyperglykämie bei Patienten mit einer GFR von unter 30 ml/min schon bei 32% liegt. Die Häufigkeit einer Hyperglykämie bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min (20,5%) liegt, im Vergleich unter der von Patienten mit einer GFR zwischen 60 ml/min und 89 ml/min (24,9%)

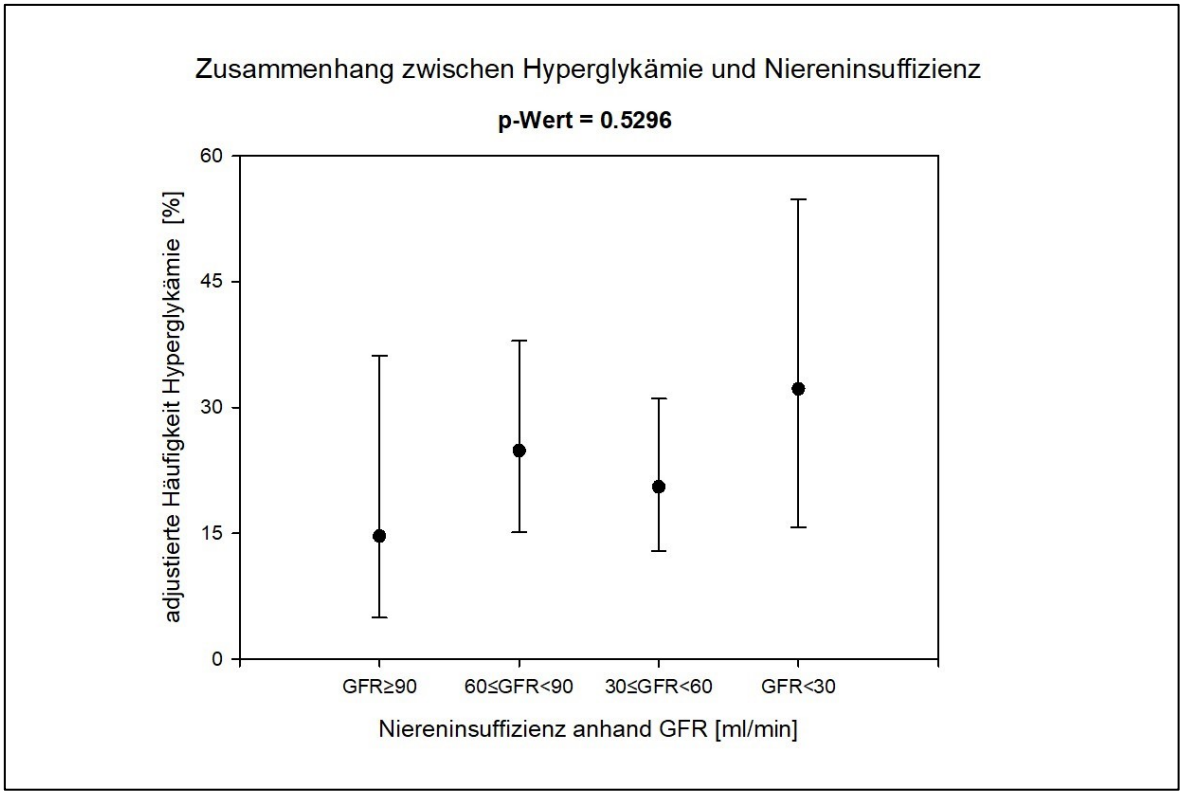

Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und Niereninsuffizienz; adjustiert für Geschlecht, Alter, Therapiegruppen und BMI; (GFR=glomeruläre Filtrationsrate, BMI= Body-Mass-Index, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.2.4. Niereninsuffizienz und HbA1c-Wert ≥7%

Abbildung 6 zeigt den Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und der Diabetes-Einstellung in einem für Alter und Geschlecht adjustierten logistischen Regressionsmodell. Die Diabetes-Einstellung wird dabei anhand eines HbA1c-Wertes von mindestens 7% beurteilt. Es zeigen sich hierbei keine signifikanten Unterschiede in den jeweiligen CKD-Stadien. Die Häufigkeit eines HbA1c-Wertes von mindestens 7% schwankt unwesentlich zwischen 37,2% bei einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min und 28,7% bei einer GFR von unter 30 ml/min.

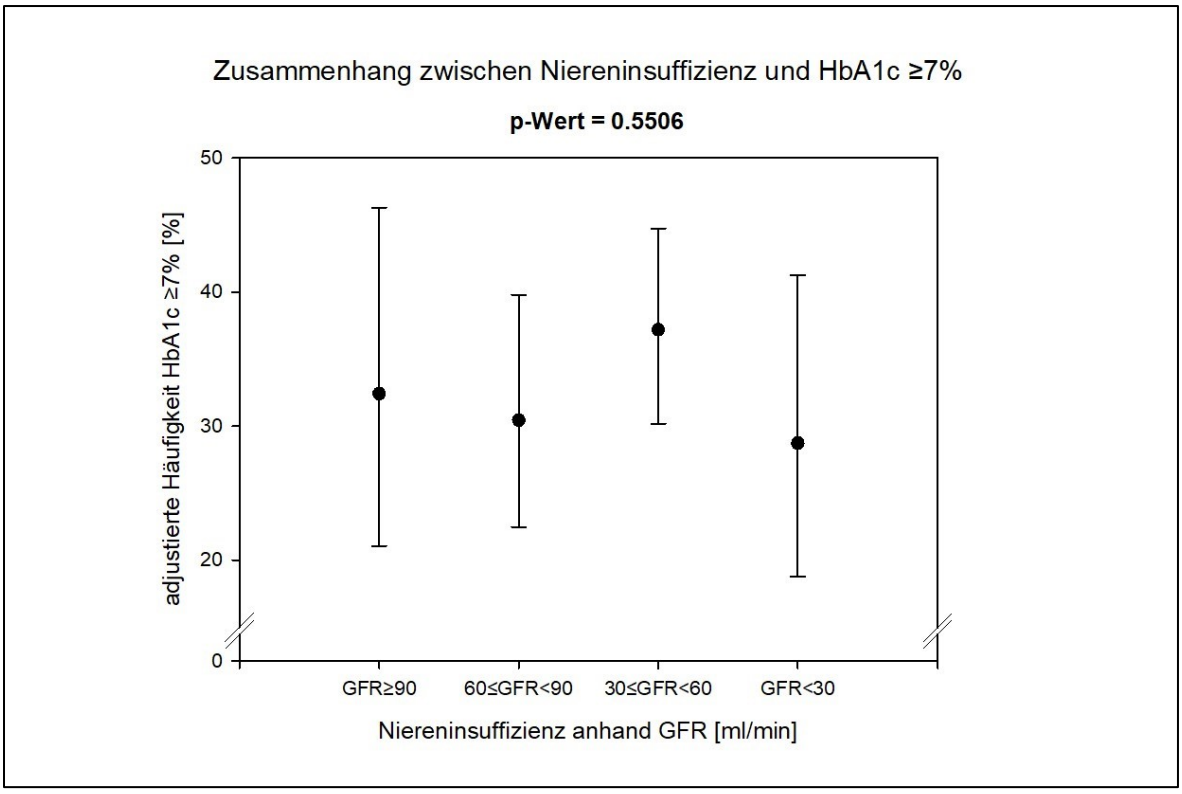

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und HbA1c ≥7%; (HbA1c= glykiertes Hämoglobin A1c, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.3. Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Diabetesmedikation

3.3.1. GFR und Therapiegruppen

In Abbildung 7 ist der Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und den Therapiegruppen in einem linearen Regressionsmodell dargestellt. Dieses Modell ist adjustiert für Geschlecht und Alter. Insgesamt lässt sich ein signifikanter Zusammenhang erkennen (p-Wert = 0,0216). Die schlechtesten Nierenfunktionswerte, gemessen an der GFR, finden sich bei der alleinigen Insulintherapie mit einer durchschnittlichen GFR von 51,8 ml/min, wohingegen die besten Funktionswerte mit einem Durchschnitt der GFR von 62,9 ml/min bei einer Kombinationstherapie von Insulin und OADs auftreten. Die durchschnittliche GFR bei der alleinigen Therapie mit OADs beziehungsweise lediglich einer Lifestyle-Änderung liegt zwischen den beiden bereits genannten Werten.

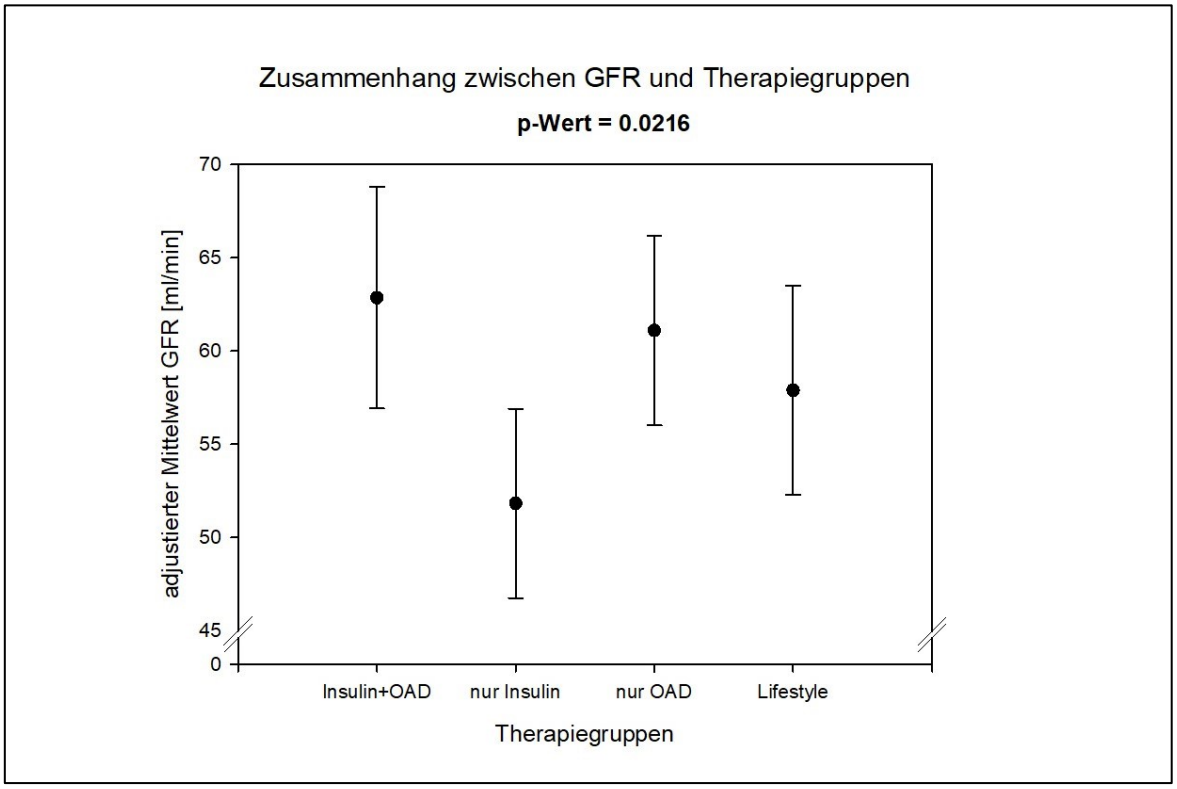

Abbildung 7: Zusammenhang zwischen GFR und Therapiegruppen; adjustiert für Geschlecht und Alter; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate, OAD= orale Antidiabetika, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.3.2. Orale Antidiabetika und GFR

In Abbildung 8 sind drei logistische Regressionsmodelle dargestellt, welche den Zusammenhang zwischen einzelnen oralen Antidiabetika und Niereninsuffizienz, jeweils adjustiert für Geschlecht und Alter, zeigen. Die Abbildungen lassen erkennen, dass nur bei der Metformintherapie signifikante Unterschiede vorhanden sind. Hierbei ist ersichtlich, dass der Anteil der Patienten, welche Metformin einnehmen, mit sinkender Nierenfunktion abnimmt. Während noch 32,8% der Patienten mit einer GFR von mindestens 90 ml/min Metformin einnehmen, sinkt der Anteil bei Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min auf 4,9%. Die Abbildung zeigt eine signifikant höhere Häufigkeit der Metformineinnahme bei Patienten mit einer GFR über 60 ml/min im Vergleich zu Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min ($p=0,0004$). Auch bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min liegt der Anteil der Patienten, die mit Metformin therapiert werden, signifikant unter der Wahrscheinlichkeit einer Therapie bei einer GFR zwischen 60 und 89 ml/min ($p=0,0049$). Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer GFR von mindestens 90 ml/min nicht signifikant geringer.

Der Anteil der Patienten, welche mit Sulfonylharnstoffen therapiert werden, liegt zwischen 8,3% bei einer GFR von unter 30 ml/min und 4,6% bei einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min.

Eine Therapie mit DPP4-Inhibitoren ist mit einem schwankenden Anteil zwischen 26,3% bei einer GFR unter 30 ml/min und 37,9% bei einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min häufiger als die mit Sulfonylharnstoffen. Für die Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder DPP4-Inhibitoren lassen sich keine Tendenzen in Bezug auf die Häufigkeit der Verabreichung bei unterschiedlicher Nierenfunktion erkennen. Lediglich bei der Metformintherapie ist ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit bei unterschiedlichen Niereninsuffizienzgraden zu beobachten. Im Vergleich ist zu erkennen, dass eine Therapie mit DPP4-Hemmern unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz häufiger ist als die Therapie mit Sulfonylharnstoffen. Bei Patienten mit einer GFR über 60 ml/min ist die Häufigkeit der Therapien mit Metformin oder DPP4-Hemmern vergleichbar.

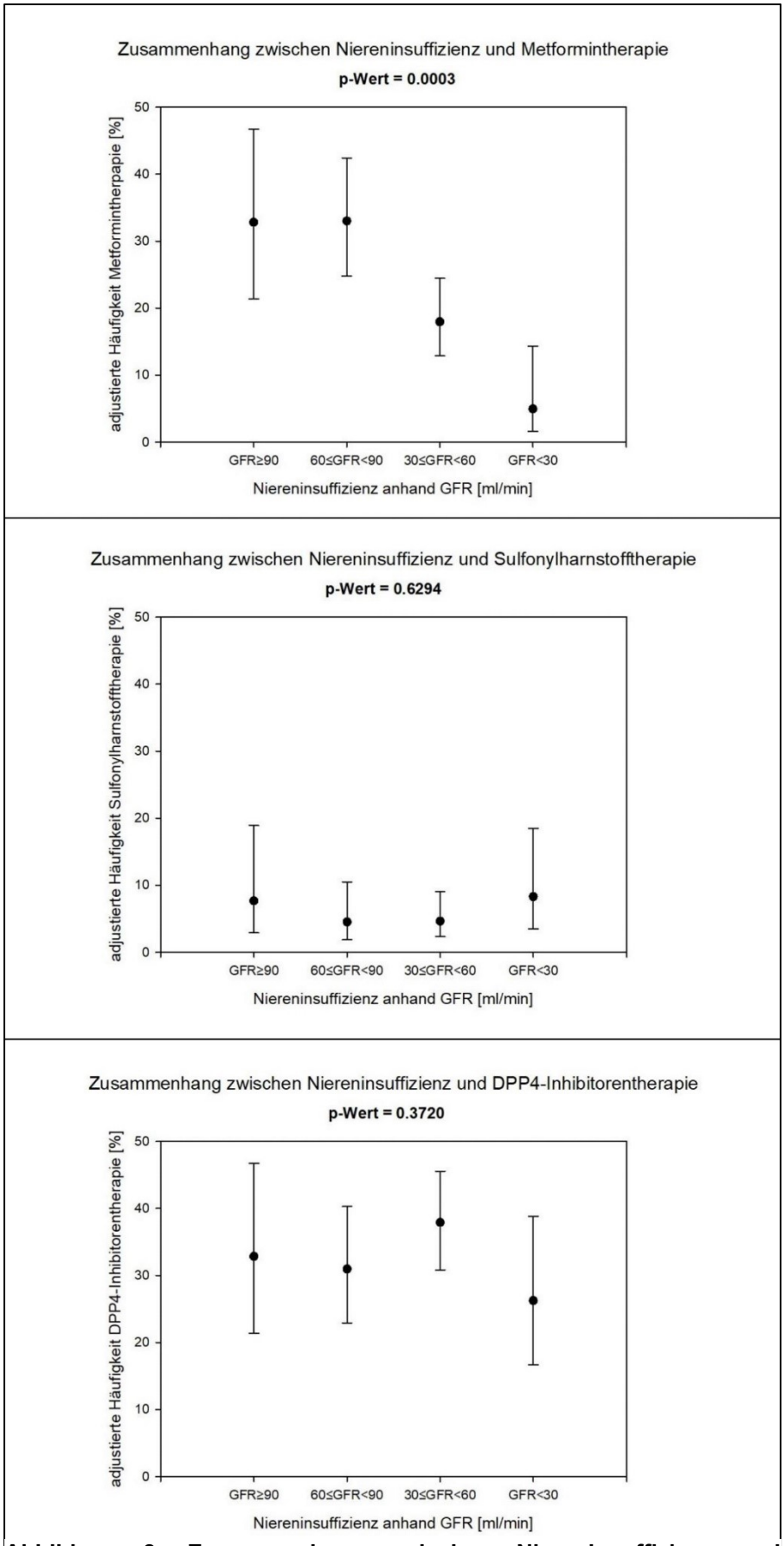

Abbildung 8: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Diabetesmedikation; jeweils adjustiert für Geschlecht und Alter; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.4. Zusammenhang Diabetesmedikation und Blutzuckereinstellung

3.4.1.Therapiegruppen und HbA1c

In Abbildung 9 ist der Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den einzelnen Therapiegruppen in einem linearen Regressionsmodell dargestellt, welches für Geschlecht und Alter adjustiert ist. Es lässt einen signifikanten Unterschied in den HbA1c-Werten bei einer alleinigen Insulintherapie und einer Kombinationstherapie von Insulin und OADs gegenüber der Therapie mit ausschließlich OADs oder einer Lifestyle-Änderung erkennen. Dabei liegen die HbA1c-Werte mit einem Durchschnitt von 7,7% bei der Kombinationstherapie und 7,5% bei der Insulintherapie deutlich über den durchschnittlichen Werten der OAD-Therapie (6,5%) und der Lifestyle-Änderung (6,0%).

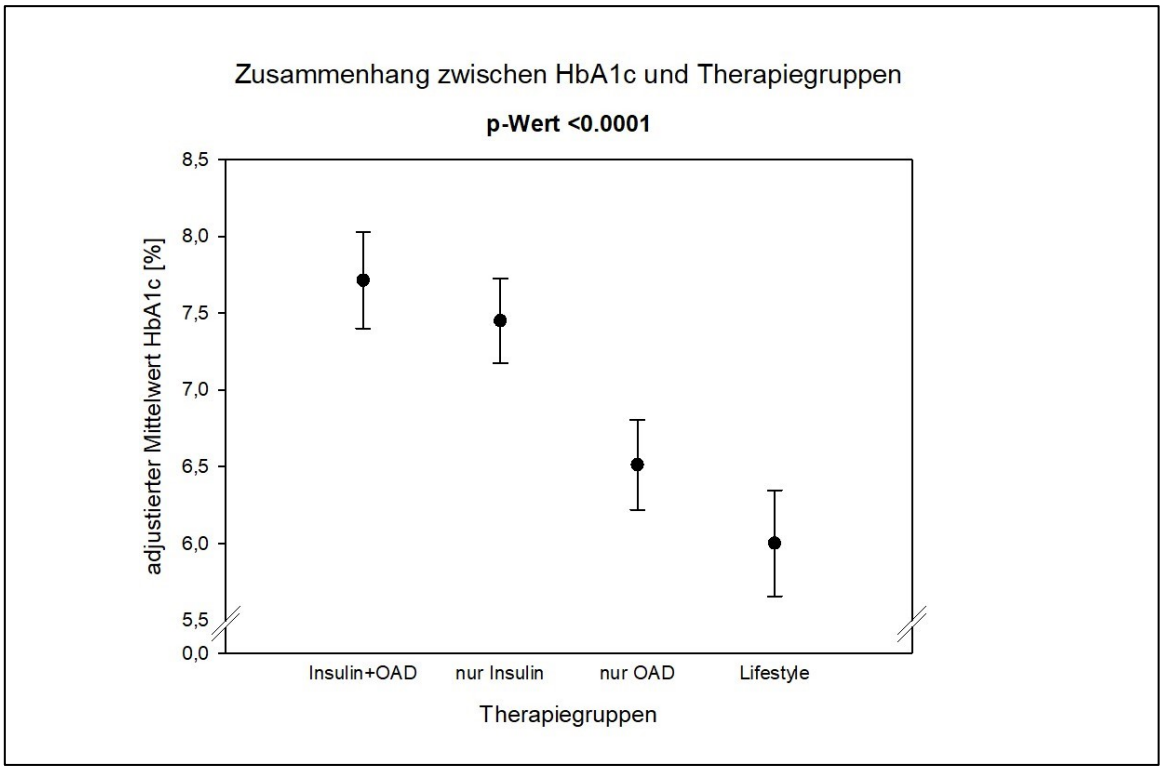

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen Therapiegruppen und HbA1c; adjustiert für Alter und Geschlecht; (HbA1c= glykiertes Hämoglobin A1c, OAD= orale Antidiabetika, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.4.2. Therapiegruppen und HbA1c für GFR <60 ml/min

Abbildung 10 zeigt erneut den Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den Therapiegruppen in einem für Geschlecht und Alter adjustierten linearen Regressionsmodell. Allerdings mit der Einschränkung, dass dabei nur Patienten mit einer GFR unter 60 ml/min verglichen wurden. In der Abbildung wird deutlich, dass der HbA1c-Wert der Patienten mit Insulintherapie beziehungsweise mit einer Kombinationstherapie von Insulin und OADs durchschnittlich bei 7,4% respektive 7,7% liegt, wohingegen der HbA1c-Wert bei einer Therapie mit OADs mit einem Durchschnitt von 6,6% und bei einer Lifestyleänderung mit einem Durchschnitt von 6,66% signifikant darunter liegt und damit das Ergebnis des Vergleichs ohne Einschränkung bezüglich der GFR bestätigt.

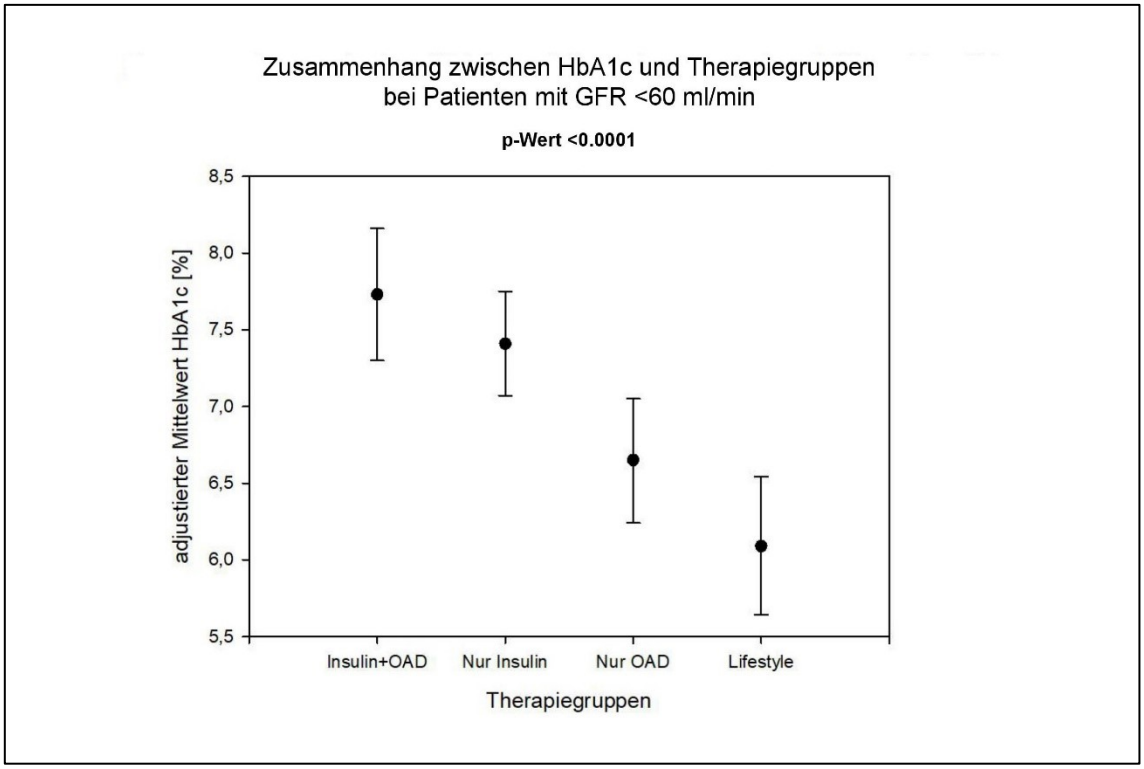

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen HbA1c und Therapiegruppen mit GFR <60 ml/min; adjustiert für Geschlecht und Alter; (HbA1c= glykiertes Hämoglobin A1c, OAD= orale Antidiabetika, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.4.3. Therapiegruppen und Hyperglykämien

Abbildung 11 zeigt den Zusammenhang zwischen den Therapiegruppen und Hyperglykämien in einem logistischen Regressionsmodell, welches für Geschlecht und Alter adjustiert ist. Bei der alleinigen Therapie mit OADs oder lediglich einer Lifestyleänderung liegt die Häufigkeit einer Hyperglykämie mit 1,0% beziehungsweise 9,0% signifikant (p<0.0001) unter der Häufigkeit der Therapie mit Insulin (42,3%) und einer Kombinationstherapie mit Insulin und OADs (49,6%).

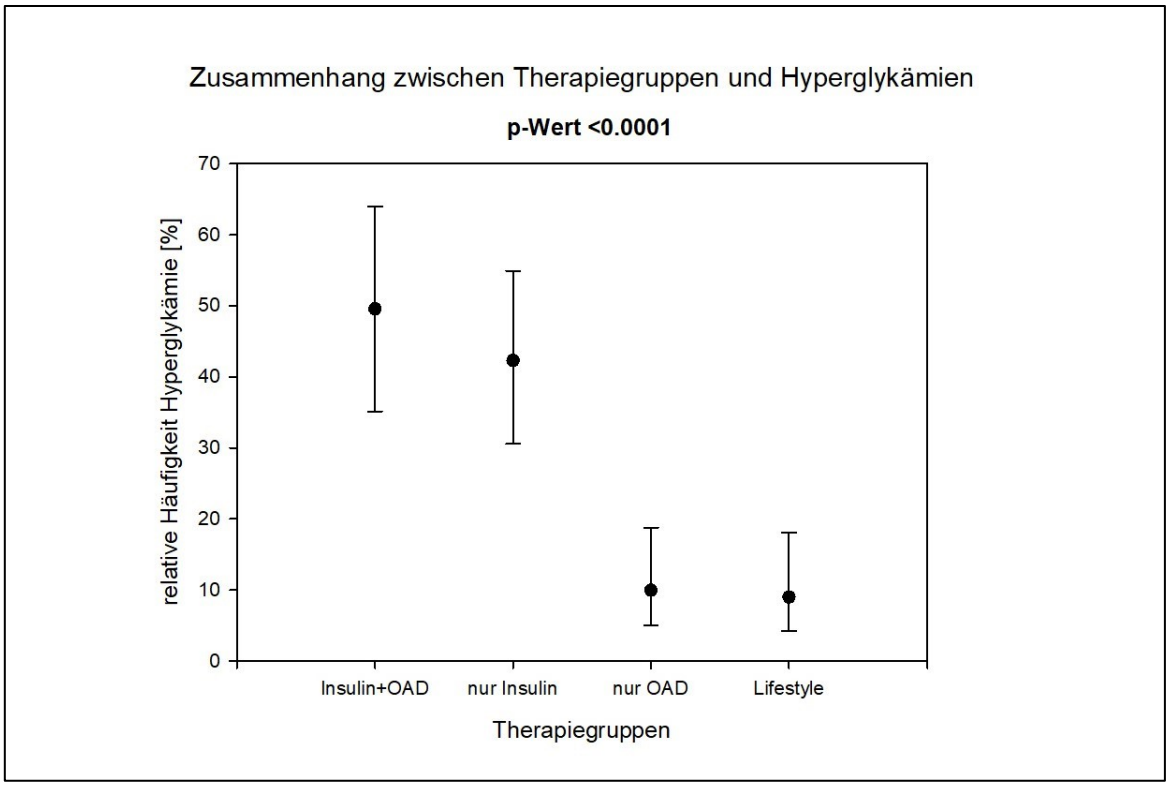

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Therapiegruppen und Blutzuckerentgleisung; adjustiert für Geschlecht und Alter (OAD= orale Antidiabetika, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.5. Zusammenhang Nierenfunktion und Folgeerkrankungen

3.5.1. Niereninsuffizienz und pAVK

Das für Geschlecht und Alter adjustierte logistische Regressionsmodell in Abbildung 12 zeigt den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und dem Vorhandensein von pAVK. Es ist eine steigende Tendenz einer pAVK bei abnehmender Nierenfunktion zu erkennen. Etwa ein Drittel (38,7%) der Patienten mit einer GFR von mindestens 90 ml/min haben eine pAVK. Auch wenn die Häufigkeit einer pAVK bei Patienten mit einer GFR zwischen 89 ml/min und 60 ml/min zunächst leicht auf 32,7% absinkt, steigt sie bei fortschreitender Niereninsuffizienz stark an. Bei Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min liegt die Wahrscheinlichkeit einer pAVK bei 61,5% und ist damit nahezu doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer GFR zwischen 89 ml/min und 60 ml/min. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0.0029). Zudem lässt sich durch eine Trend-Wert-Analyse ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang mit einem p-Wert von 0.0012 erkennen.

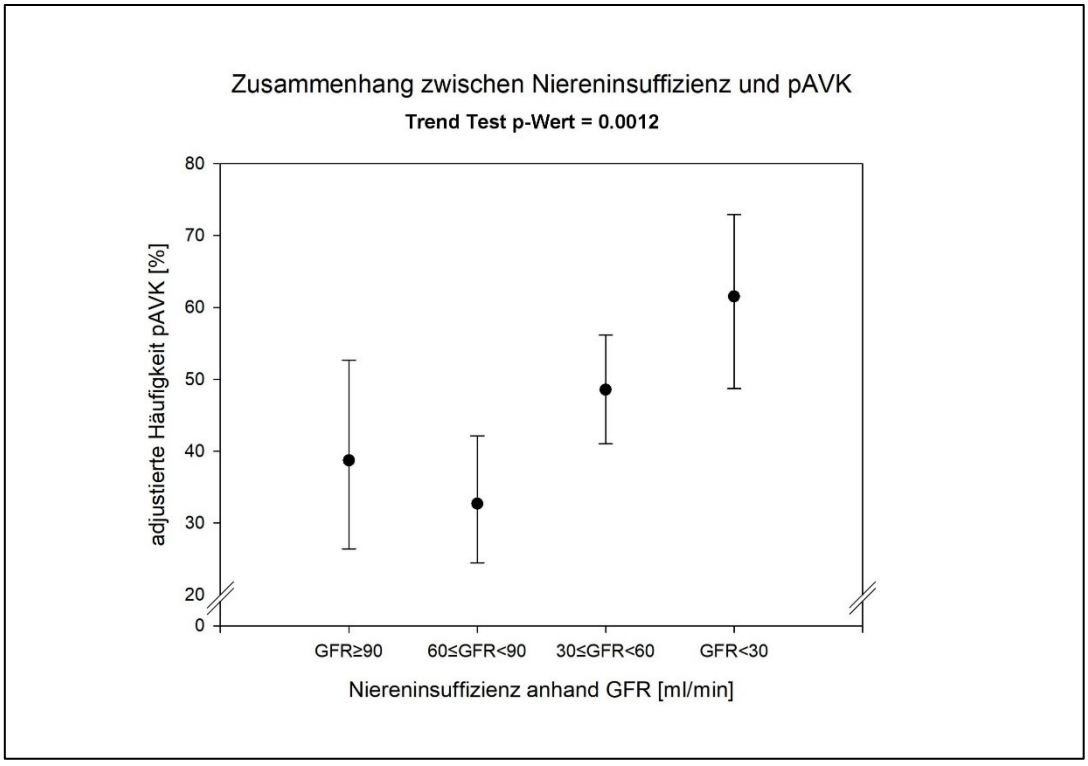

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und pAVK; adjustiert für Alter und Geschlecht; (pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.5.2. Niereninsuffizienz und Schlaganfall

Abbildung 13 zeigt ein logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Geschlecht und Alter, welche den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und anamnestischem Vorhandensein eines Schlaganfalls in der Krankengeschichte darstellt. Hier ist kein signifikanter Zusammenhang vorhanden. Die Häufigkeit eines Zustands nach Schlaganfall schwankt zwischen 21,0% bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 ml/min und 59 ml/min und 32,1% bei Patienten mit einer GFR von mindestens 90 ml/min.

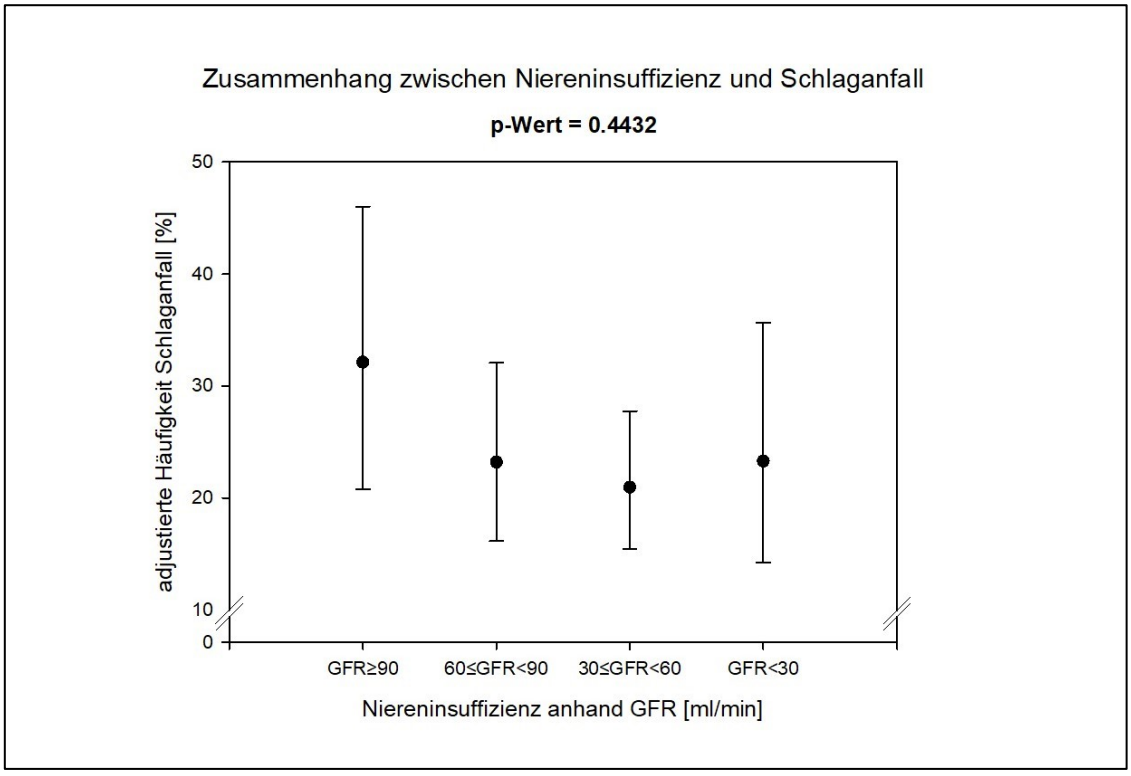

Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Schlaganfall; adjustiert für Geschlecht und Alter; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.5.3. GFR und Herzinfarkt

In Abbildung 14 ist ein logistisches Regressionsmodell, adjustiert für Alter und Geschlecht, dargestellt, welches den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und einem in der Vorgeschichte verzeichneten Herzinfarkt zeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes bei Patienten mit einer GFR von mindestens 90 ml/min bis hin zu einer GFR von 30 ml/min schwankt unwesentlich und liegt zwischen 17,1% und 13,2%. Dagegen verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit eines Infarktes bei einer GFR unter 30 ml/min auf 30,2%. Der

Zusammenhang ist dabei grenzwertig signifikant (p=0.0537), es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Trend (Trend-Test p=0.1623).

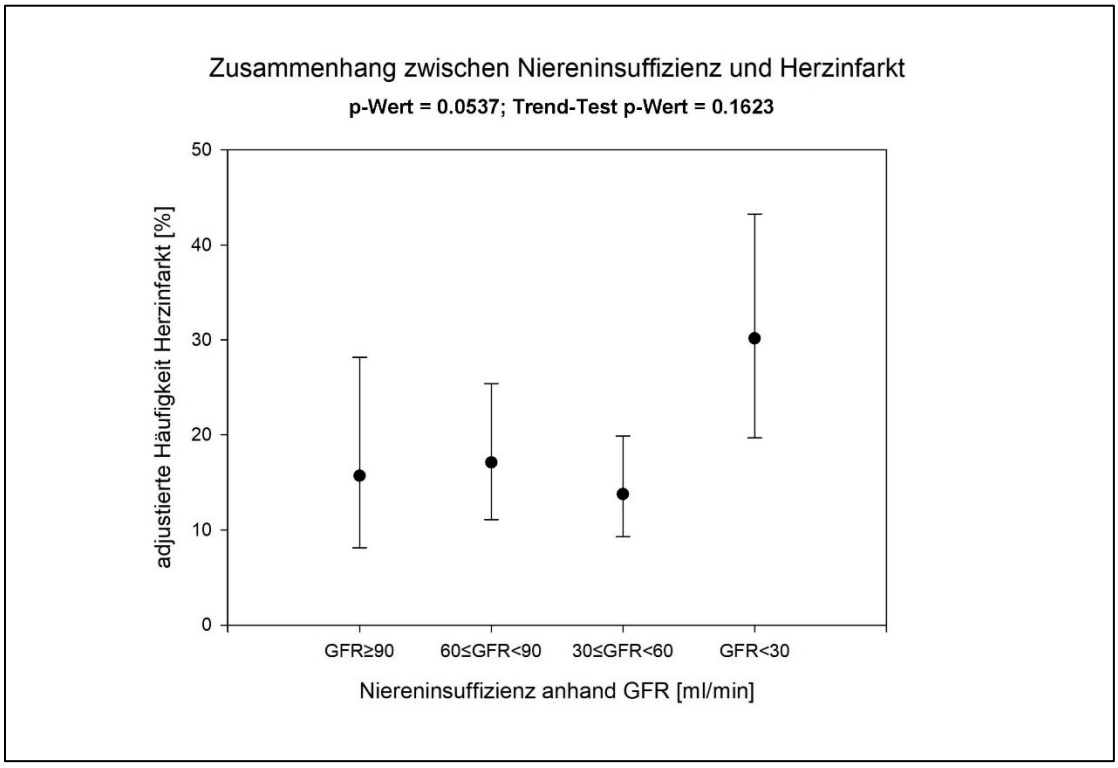

Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Herzinfarkt; adjustiert für Alter und Geschlecht; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

3.5.4. GFR und diabetisches Fußsyndrom

Das in Abbildung 15 dargestellte logistische Regressionsmodell zeigt den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und dem anamnestischen Vorhandensein eines diabetischen Fußsyndroms. Das Modell wurde für Geschlecht und Alter adjustiert. Die Abbildung zeigt einen statistisch nicht signifikanten Anstieg der Häufigkeit eines diabetischen Fußsyndroms bei abnehmender Nierenfunktion (Trend-Test p-Wert = 0,1791). Während lediglich 6,1% der Patienten mit einer GFR von mindestens 90 ml/min ein diabetisches Fußsyndrom aufweisen, steigt der Anteil der Patienten bei einer GFR unter 30 ml/min auf 13,7%.

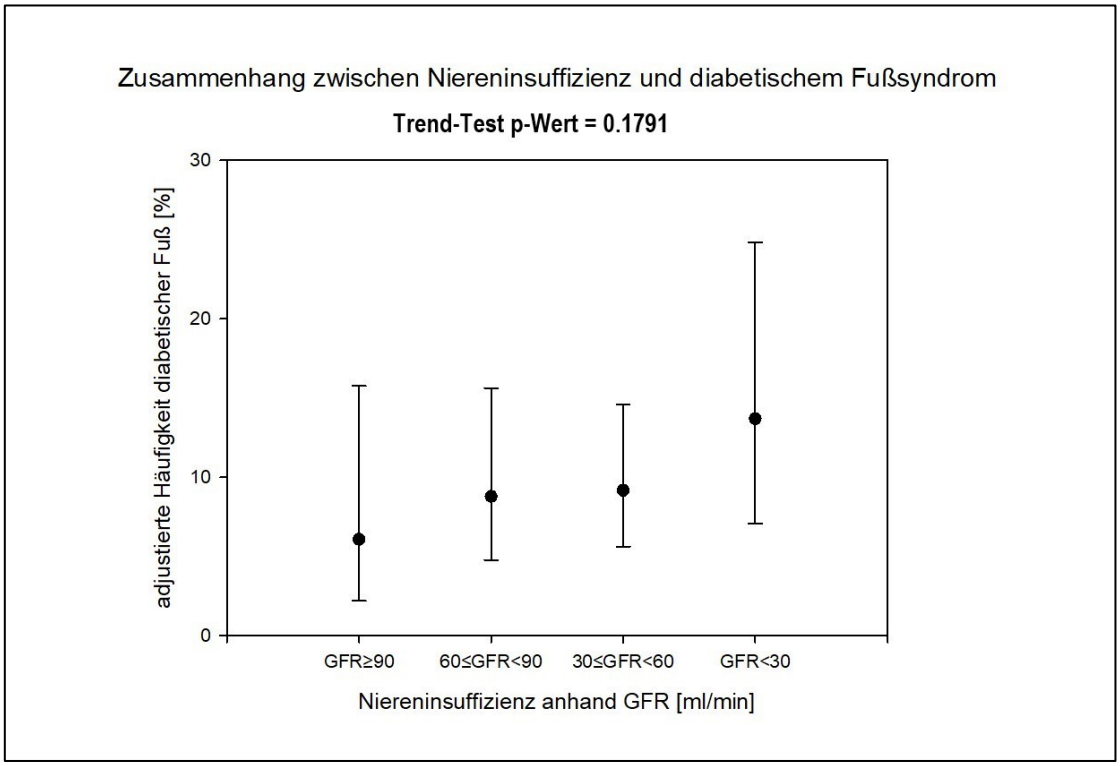

Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und diabetischem Fußsyndrom; adjustiert für Geschlecht und Alter; (GFR= glomeruläre Filtrationsrate, Patienten der Bethesda Klinik Ulm mit Diabetes Typ 2 im Jahr 2016)

4. Diskussion

4.1. Allgemein

4.1.1. Patientenkollektiv

Die im vorliegenden Datensatz eingeschlossenen 394 Patienten sind im Durchschnitt circa 81 Jahre alt und liegen auch mit dem unteren Quartil (76,40 Jahre) innerhalb der Definition der geriatrischen Patienten (Hader et al. 2004). Dies ist bei einer geriatrischen Klinik wie dem Bethesda Krankenhaus zu erwarten. Auch die Geschlechterverteilung mit einem Anteil von 37,3% an männlichen Patienten folgt dem allgemeinen Trend der Verteilung im Alter in Deutschland: in der Altersgruppe zwischen 80 und 89 Jahren lag der Anteil der männlichen Bevölkerung in Deutschland 2014 bei 37% (Statistisches Bundesamt 2016). Dieser Unterschied ergibt sich aus der höheren Lebenserwartung bei Frauen (Statistisches Bundesamt 2016).

Der Durchschnitts-HbA1c-Wert von 7,0% (Median 6,8%) liegt in dem von der Nationalen Leitlinie empfohlenen Korridor von 6,5% bis 7,5% (BÄK et al. 2014). Auch bei der Subgruppenanalyse getrennt nach HbA1c-Wert (<7% und ≥7%) liegt der HbA1c-Wert bei zwei Drittel der Patienten (n=262) im Bereich unter 7%, während bei einem Drittel der Patienten der Wert mindestens 7% beträgt. Dies deutet auf eine allgemein gute Einstellung des Diabetes mellitus bei einem Großteil der Patienten hin (BÄK et al. 2014). Dennoch gibt es bei gut einem Drittel vermutlich noch Handlungsbedarf bezüglich der Einstellung. Nicht berücksichtigt wurde bei dieser Analyse das Vorliegen von aktuellen oder chronischen Infekten, die auch einen Einfluss auf die Einstellung des Diabetes mellitus haben können (Burekovic et al. 2014). Ebenso waren die HbA1c-Werte vor dem stationären Aufenthalt nicht angegeben. Aus den vorhandenen HbA1c-Werten lässt sich somit die Diabeteseinstellung der letzten Wochen, nicht aber ein Verlauf davor abbilden.

Aus dem gesammelten Datensatz ist zudem zu erkennen, dass die meisten Patienten nicht nur an Diabetes mellitus erkrankt sind, sondern zusätzlich diverse andere Erkrankungen aufweisen und somit multimorbide Patienten sind. In der Literatur wird je nach Studie bei der Bevölkerung ab 65 Jahren von einem Anteil an Multimorbidität zwischen 55% und 98% ausgegangen (Marengoni et al. 2011).

Dabei wurde Multimorbidität bei der Mehrheit als das Vorhandensein von mindestens zwei koexistierenden chronischen Erkrankungen definiert (Marengoni et al. 2011). Wenn man diese Definition auf das vorhandene Patientenkollektiv bezieht, kann man allein durch Einschluss der Diagnosen Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie bei 97% der Patienten von Multimorbidität sprechen. Damit liegt das Patientenkollektiv im Bereich der Literaturwerte für Prävalenz von Multimorbidität im Alter. Bei Berücksichtigung weiterer chronischer Erkrankungen, wie zum Beispiel pAVK oder Niereninsuffizienz, ist davon auszugehen, dass annähernd 100% der Patienten als multimorbid zu bezeichnen sind. Die Berücksichtigung koexistenter chronischer Erkrankungen ist insbesondere im Hinblick auf die Therapie und die wechselseitige Beeinflussung der verschiedenen Erkrankungen wichtig. Beispielsweise kann sich die arterielle Hypertension durch Niereninsuffizienz verschlechtern (Araujo u. Wilcox 2014). Gleichzeitig kann aber auch eine nicht ausreichende Einstellung der arteriellen Hypertension zum Fortschreiten der Niereninsuffizienz führen beziehungsweise als Risikofaktor erst zu einer Niereninsuffizienz führen (BÄK et al. 2015; Voyaki et al. 2001; Meneilly et al. 2013). Zusätzlich führt eine gute Kontrolle des Bluthochdruckes zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Meneilly et al. 2013). Da diese auch in Folge eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus auftreten können (Zeyfang et al. 2014), ist es essentiell, nicht nur eine der Erkrankungen ausreichend zu therapieren, sondern sämtliche Diagnosen zu berücksichtigen, um das Risiko von Folgeschäden so gering wie möglich zu halten.

Die Subgruppenanalyse getrennt nach dem HbA1c-Wert zeigt, dass das Gewicht beziehungsweise der BMI bei Patienten mit einem HbA1c-Wert von mindestens 7% signifikant höher ist als bei Patienten mit einem niedrigeren HbA1c-Wert. Während der BMI bei Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7% einen Median von 25,9 kg/m^2 aufweist, liegt dieser bei Patienten mit höherem HbA1c-Wert bei 28,0 kg/m^2. Anhand der Metaanalyse von randomisierten klinischen Studien konnte M. Franz et al. zeigen, dass erst eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% einen positiven Einfluss auf den HbA1c-Wert hat (Franz et al. 2015). In den erhobenen Patientendaten konnten meist keine Gewichtsverläufe mit aufgenommen werden und auch keine Daten prospektiv erhoben werden. Deshalb kann in diesem Fall nicht nachvollzogen werden, ob sich eine Gewichtsreduktion auch in diesem Fall auf den HbA1c-Wert ausgewirkt hätte. Zudem kann anhand

der vorhandenen Daten kein Rückschluss gezogen werden, ob die Patienten mit höherem BMI allgemein schlechter eingestellt sind, wie einige Studien vermuten lassen (Nguyen et al. 2011; Bae et al. 2016). Allerdings gibt es auch gegenteilige Untersuchungen, die zwar einen höheren Anteil an übergewichtigen oder adipösen als an normalgewichtigen Patienten innerhalb der Diabetes-Erkrankten bestätigen, allerdings den angenommenen Zusammenhang zwischen schwer einzustellendem Diabetes mellitus und einem höheren BMI nicht unterstützen (Mut-Vitcu et al. 2017). Hinzukommt, dass der Anteil der mit Insulin behandelten Patienten bei einem HbA1c-Wert von mindestens 7% signifikant größer ist (40,2%) als der bei einem niedrigeren HbA1c (22,1%). Auch der Anteil der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Insulin und OADs liegt bei einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus (HbA1c ≥7%) mit 36,4% deutlich über dem Anteil bei gut eingestellten Patienten (12,6%). Höhere Insulindosen können allein schon zu einer Gewichtzunahme führen (Lee et al. 2014). Es lässt sich in dieser Auswertung nicht feststellen, ob bei den Patienten mit einem höheren HbA1c-Wert eine Therapie mit OADs nicht ausreichend war und diese deshalb auf Insulin umgestellt wurden oder ob sie aufgrund des hohen HbA1c-Wertes oder zusätzlichen Erkrankungen, welche eine Therapie mit OADs nicht erlauben, gleich auf Insulin eingestellt wurden.

Auf der anderen Seite ist der mit OADs eingestellte Anteil der Patienten und der Anteil der Patienten, die allein durch Lifestyleänderung therapiert werden, bei einem HbA1c-Wert kleiner 7% signifikant größer als bei einem höheren HbA1c-Wert. Damit wird der Empfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie gefolgt, Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 zunächst eine Lifestyleänderung zu empfehlen und erst falls dies nicht ausreichen sollte, mit einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika zu beginnen (BÄK et al. 2014).

4.1.2. Nierenfunktion und Alter/ Geschlecht

Betrachtet man die Nierenfunktion in Bezug auf das Alter so lässt sich eine kontinuierliche Abnahme der GFR erkennen, welche im Alter physiologisch auftritt (Levey et al. 2003). Die abnehmende Nierenfunktion tritt sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf. Männer haben in jüngeren Jahren im Durchschnitt eine höhere GFR, wobei sich dann eine stärkere Abnahme abzeichnet. Diese stärkere Abnahme konnte auch von H.M. Yassin et al. bei der Untersuchung des Einflusses

von Alter und Geschlecht auf die GFR gezeigt werden (Yassin et al. 2017). Auch in früheren Studien und in Versuchen an Ratten konnte dieser Trend gezeigt werden (Berg 2006). Bei prämenopausalen Frauen wird dabei von Östrogen als protektivem Faktor ausgegangen (Yassin et al. 2017; Berg 2006).
Bei einem für das Alter adjustieren Vergleich liegt die GFR bei Männern mit 61,9 ml/min nicht signifikant über der GFR bei Frauen (56,0 ml/min). Es ist davon auszugehen, dass in diesem Fall nicht nur eine physiologische Abnahme der Nierenfunktion aufgrund des Alters auftritt, sondern die Nieren durch Erkrankungen wie den Diabetes mellitus zusätzlich geschädigt sind und die GFR daher pathologisch erniedrigt ist.
Die Stadien der Niereninsuffizienz werden trotz der physiologischen Abnahme der GFR unabhängig vom Alter definiert, da ungeachtet der Ursache der erniedrigten Nierenfunktion die Einschränkungen bei der Gabe von Medikamenten zu beachten sind (Levey et al. 2003; Roussel et al. 2015). Anhand der erhobenen Werte lässt sich nicht trennen, bei wie vielen der Patienten die abnehmende Nierenfunktion auf das fortgeschrittene Alter zurückzuführen ist oder als Folgeerkrankung des Diabetes auftritt. Die GFR stimmt mit einem Median von 53,7 ml/min mit Literaturwerten überein, die die abnehmende Nierenfunktion im Alter zeigten (Malmgren et al. 2015). Auch der Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im Stadium zwei und drei (74,6%) stimmt mit den Resultaten der Studie von Malmgren et al. überein.

4.1.3. Nierenfunktion und Hyperglykämie

Aus den hier erhobenen Daten lässt sich zudem eine steigende, aber nicht signifikante Tendenz von Hyperglykämien bei abnehmender Nierenfunktion erkennen. Dabei würde man aufgrund von „[verschiedenen] Faktoren, wie der Anhäufung blutzuckersenkender aktiver Metaboliten, der Abnahme der Insulin-Clearance und der verminderten renalen Glukoneogenese“ (Zanchi et al. 2014) eher mit einem steigenden Risiko von Hypoglykämien rechnen (Zanchi et al. 2014).
Zu Hypoglykämien kann in dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden, da diese nicht aus den Patientenakten ersichtlich waren.

4.1.4. Blutzuckereinstellung und Folgeerkrankungen

Hyperglykämie und eine schlechte Einstellung des Diabetes führen zu gehäuftem Auftreten von Komplikationen. Dabei hat eine Reduktion des Plasmaglukoselevels vor allem eine positive Auswirkung auf mikrovaskuläre und zu einem geringen Ausmaß auch auf makrovaskuläre Komplikationen (Gedebjerg et al. 2018; Abdul-Ghani et al. 2017). Studien wie ACCORD, VADT und ADVANCE zeigen, dass eine intensive Blutzuckersenkung bei älteren Patienten mit schon länger bestehendem Diabetes, die entweder ein Risiko für oder schon eine manifestierte kardiovaskuläre Erkrankung haben, nicht zur Reduktion der makrovaskulären Erkrankung beiträgt (Terry et al. 2012). Tatsächlich haben die ACCORD- und VADT-Studien Hinweise auf eine mögliche Mortalitätssteigerung bei zu aggressiver Blutzuckersenkung bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren ergeben (Terry et al. 2012).

Beim vorliegenden Patientenkollektiv sind die Falldaten im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen der Einstellung des Diabetes mellitus (HbA1c-Wert <7% im Vergleich zu HbA1c-Wert ≥7%) und der Häufigkeit von Begleit- und Folgeerkrankungen nicht ausreichend groß, um diese aussagekräftig miteinander zu vergleichen. Weder makro- noch mikrovaskuläre Erkrankungen kommen bei einem HbA1c-Wert von mindestens 7% signifikant häufiger vor. Der Anteil an Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt ist bei einem HbA1c-Wert unter 7% entgegen der Erwartung mit 22,5% signifikant höher als bei einem höheren HbA1c-Wert ($p=0,02$). Dies könnte zum einen daran liegen, dass die gute Einstellung des Blutzuckers nur einen kleinen Effekt auf die Reduktion von makrovaskulären Komplikationen hat (Gedebjerg et al. 2018; Abdul-Ghani et al. 2017). Zum anderen konnten A. Gedebjerg et al. in ihrer Querschnittstudie zeigen, dass schon 17% der eingeschlossenen Patienten bei Erstdiagnose des Diabetes makrovaskuläre Komplikationen aufwiesen (Gedebjerg et al. 2018). Ein Grund hierfür könnte allerdings sein, dass Patienten nach einem Herzinfarkt gezielt auf Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus gescreent werden. Auch bei den im vorliegenden Patientenkollektiv eingeschlossenen Patienten könnten einige bereits eine makrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese gehabt haben. Außerdem spiegelt der HbA1c-Wert zwar einen ungefähren Zeitraum von drei Monaten wider (American Diabetes Association 2017), für einen längeren Verlauf muss der HbA1c-Wert aber in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Da in diesem Datensatz aufgrund des Studienformats kein Verlauf der HbA1c-Werte

erhoben wurde, lässt sich keine Aussage über die mehr als drei Monate zurückliegende Einstellung des Diabetes bei den eingeschlossenen Patienten treffen.

4.2. Nierenfunktion und Diabetestherapie

Die Therapie des Diabetes mellitus umfasst verschiedene Ansätze, sowohl nicht medikamentöse Maßnahmen als auch die pharmakotherapeutische Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin (BÄK et al. 2014). Insgesamt empfiehlt die deutsche Gesellschaft für Diabetes bei geriatrischen Patienten die gleichen Therapieansätze (Zeyfang et al. 2018; Zeyfang et al. 2020). Dennoch muss bei dieser Altersgruppe insbesondere bei der medikamentösen Therapie ein besonderes Augenmerk auf eventuelle Begleiterkrankungen und die kognitive sowie körperliche Verfassung des Patienten gelegt werden (Zeyfang et al. 2018; Braun et al. 2009). Gerade in Bezug auf die oralen Antidiabetika sind die Leitlinien für geriatrische Patienten zurückhaltender. Auch bei geriatrischen Patienten sind nicht medikamentöse Maßnahmen eine wichtige Säule der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Villareal et al. 2011; Leenders et al. 2013; Zeyfang et al. 2018).
Im vorliegenden Patientenkollektiv erhielten etwas weniger als jeder vierte Patient (23,4%) keine Medikamente zur Behandlung des Diabetes. Der durchschnittliche HbA1c-Wert von 6,0% in dieser Gruppe bestätigt eine ausreichende Einstellung.

4.2.1. Niereninsuffizienz und ausgewählte OADs

Orale Antidiabetika unterscheiden sich bezüglich der in der Literatur beschriebenen Verwendungsempfehlungen bei chronischer Niereninsuffizienz und bei geriatrischen Patienten.
Eine absolute Kontraindikation in Bezug auf die Nierenfunktion besteht bei Metformin. Im Fall von Metformin ergab sich nach Bewertung neuerer Daten eine Änderung bezüglich der Einschränkung. Bei Fehlen anderer Risikofaktoren für eine Laktatazidose kann Metformin je nach Literaturquelle nun bis zu einer eGFR von 45 ml/min/1,73m^2 (BfArM 2015a) beziehungsweise einer GFR von 30 ml/min (MacCallum 2014; BÄK et al. 2014; Roussel et al. 2015) verabreicht werden und nicht wie bisher nur bis zu einer eGFR von 60 ml/min/1,73m^2 (BfArM 2015a). Obwohl keine klinischen Studien mit ausschließlich älterem Patientenkollektiv für die Therapie mit Metformin existieren, bleibt dieses Medikament auch bei

geriatrischen Patienten die erste Wahl der oralen Antidiabetika (Zeyfang et al. 2018). Voraussetzung hierfür ist eine regelmäßige Nierenfunktionskontrolle sowie das Absetzen in Situationen mit einem erhöhten Risiko einer verminderten Nierenfunktion (Zeyfang et al. 2018).

Bei den DPP-4 Inhibitoren gibt es zwischen den Wirkstoffklassen zusätzlich Unterschiede in der Verwendungsempfehlung. Bei Linagliptin ist nach heutigem Stand keine Dosisanpassung notwendig (MacCallum 2014; EMA 2017; Roussel et al. 2015). Allerdings gibt es zu Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 5 nur wenige Daten, weshalb hier eine gute Kontrolle notwendig ist (MacCallum 2014). Sitagliptin kann im Stadium 1 und 2 ohne Dosisreduktion (100mg/Tag) verabreicht werden, im Stadium 3 sollte die Dosis halbiert werden und ab Stadium 4 sollte lediglich die niedrigste Dosis (25mg/Tag) gegeben werden (European Medicines Agency 2020; MacCallum 2014). Auch in der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Diabetes werden die DDP4-Inhibitoren als Therapieoption bei geriatrischen Patienten erwähnt. Insbesondere die geringe Einnahmefrequenz sowie die Verwendung bei Niereninsuffizienz ohne Hypoglykämiegefahr werden hierbei als Vorteile hervorgehoben (Zeyfang et al. 2018; Roussel et al. 2015).

Bei Sulfonylharnstoffen empfiehlt sich eine gute Kontrolle und vorsichtige Indikationsstellung aufgrund von auftretenden Nebenwirkungen. Sulfonylharnstoffe der ersten Generation sollten bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt werden (Roussel et al. 2015), bei der zweiten Generation, wie zum Beispiel Glimepirid, wird eine langsame Auftitrierung mit einer Reduktion der Maximaldosis empfohlen (Roussel et al. 2015).

Circa 28% der in die Auswertung aufgenommenen Patienten werden mit oralen Antidiabetika therapiert, wobei die Mehrheit dieser Gruppe mit DPP4-Hemmern eingestellt ist (33,8%). Obwohl Metformin in den deutschen Leitlinien als Medikament erster Wahl angegeben ist (BÄK et al. 2014; Douros et al. 2015), werden hier nur etwa 22% der Patienten mit Metformin therapiert. Bei Betrachtung der Verordnungshäufigkeit in Bezug auf die Nierenfunktion ist ersichtlich, dass die Verordnungshäufigkeit von Metformin bei einer GFR unter 60 ml/min signifikant abnimmt, aber nicht auf Null absinkt (bei GFR <30 ml/min 4,9%). Bei einer GFR über 60 ml/min unterscheiden sich die Verordnungszahlen hingegen kaum (Metformin 32,8% bzw. 33,0%; DPP4-Hemmer 32,8% und 31,0%). Dies ist mit der empfohlenen Dosisreduktion ab einer GFR unter 60 ml/min beziehungsweise der Kontraindikation für eine Metformintherapie ab einer GFR unter 30 ml/min zu

erklären (BÄK et al. 2014; BfArM 2015a; MacCallum 2014; Roussel et al. 2015). Trotz der beschriebenen Kontraindikation bei niedriger GFR sind einige Patienten noch mit Metformin eingestellt. Dies könnte zum einen an mangelnder Sorgfalt bei der Medikamentenwahl oder einem Versäumnis der Medikationsumstellung bei voranschreitender Niereninsuffizienz liegen. Zum anderen sind mit Blick auf die therapeutischen Vorteile die Kontraindikationen gegebenenfalls außer Acht zu lassen.

Bei den DPP4-Hemmern werden lediglich Dosisreduktionen, aber keine Kontraindikationen beschrieben (Roussel et al. 2015; BÄK et al. 2014), weshalb der Therapieanteil mit diesen auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht wesentlich absinkt.

Sulfonylharnstoffe werden in der aktuellen Leitlinie bei geriatrischen Patienten nicht mehr empfohlen (Zeyfang et al. 2018). Sie bergen das Risiko einer Hypoglykämie, welches sich bei einer Niereninsuffizienz nochmals erhöht. Zudem sind sie im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse Metformin deutlich unterlegen (Bolen et al. 2016). Zusätzlich sind die Symptome einer Hypoglykämie bei geriatrischen Patienten oft schwer frühzeitig zu erkennen (BÄK et al. 2014; Douros et al. 2015; Roussel et al. 2015; Holstein et al. 2010; Meneilly et al. 2013). Diese Empfehlung spiegelt sich insofern in den vorliegenden Daten wider, dass diese Gruppe mit Werten zwischen 4,6% und 8,3% den geringsten Anteil der oralen Antidiabetika bildet. Trotzdem bekommt ein geringer Anteil der Patienten Sulfonylharnstoffe entgegen der aktuellen Leitlinien. Die verabreichte Dosis von Sulfonylharnstoffe in dem vorliegenden Patientenkollektiv liegt mit 2,45mg (Median) eher im unteren Bereich der empfohlenen Dosis (BfArM 2016). Dies liegt vermutlich an der empfohlenen Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten über 65 Jahre (Roussel et al. 2015; BfArM 2016).

Die weiteren Gruppen der OADs konnten aufgrund zu geringer Patientenzahlen nicht mit in diese Auswertung aufgenommen werden.

4.2.2. Niereninsuffizienz und Insulin

Ein Großteil der im Datensatz eingeschlossenen Patienten (28,2%) wird mit Insulin therapiert. Dabei sollte eine Insulintherapie nicht nur als Ultima ratio, sondern als eine im Verlauf des Diabetes mellitus Typ 2 notwendige Therapie angesehen werden (Rosenstock 2001). Auch bei Patienten mit gleich zu Beginn sehr hohen

Blutzucker- oder HbA1c-Werten sollte auf eine möglicherweise temporäre Insulintherapie zurückgegriffen werden (Hamilton 2012). Dies wird auch aus den erhobenen Daten sichtbar. Bei einer Therapie mit Insulin beziehungsweise Insulin und OADs liegen die HbA1c-Werte mit 7,5% und 7,7% signifikant über denen bei einer OAD-Therapie (6,2%) und Lifestyle-Änderung (6,0%). Zusätzlich sind bei einer alleinigen oder Kombinationstherapie mit Insulin signifikant häufiger Hyperglykämien verzeichnet ($p<0.0001$). Dies zeigt eine Umsetzung der in der Literatur empfohlenen Therapie von Hyperglykämien mit Insulin (Hamilton 2012).
Aufgrund der häufigen Einschränkungen der oralen Antidiabetika bei Niereninsuffizienz sind viele dieser Patienten mit Insulin eingestellt (Hamilton 2012; BÄK et al. 2014). Daher liegt die GFR im Durchschnitt bei Patienten mit Insulintherapie mit 51,8 ml/min deutlich, wenn auch nicht signifikant unter der bei Patienten mit OAD-Monotherapie (61,1 ml/min) beziehungsweise mit Kombinationstherapie (62,9 ml/min). Hinsichtlich der renalen Elimination muss die Insulindosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden, aber kann in allen Stadien gegeben werden (BÄK et al. 2014; Hamilton 2012; MacCallum 2014). Die Insulindosis liegt im vorliegenden Patientenkollektiv mit 0,41 IE pro kg Körpergewicht unter der in der Literatur beschriebenen Tagesdosis von 0,6-1 IE pro kg Körpergewicht (Schmeisl 2012). Allerdings sind hierbei alle Patienten mit Insulintherapie berücksichtigt. Viele der Patienten bekommen zusätzlich ein OAD oder haben noch eine eigene Restproduktion von Insulin, was ein Grund dafür sein kann, dass die Dosis hier unter der allgemein benötigten Tagesdosis liegt. Zudem kann es nötig sein, die Insulindosis bei reduzierter Nierenfunktion zu reduzieren (Hamilton 2012), was auch zu einer niedrigeren Tagesdosis pro Kilogramm Körpergewicht führt.
Auch für Insulintherapie gibt es zwar Studien, welche geriatrische Patienten einschließen, etwa die GLUCONTROL Studie, diese jedoch nicht schwerpunktmäßig betrachten (Preiser et al. 2009). Entsprechend der allgemeinen Leitlinie wird auch für geriatrische Patienten eine Insulintherapie empfohlen, wenn mit vorausgehenden Maßnahmen keine befriedigende Einstellung der Blutzuckerwerte erreicht werden kann (Zeyfang et al. 2018; BÄK et al. 2014). Aber auch, wenn aufgrund von auftretenden Komplikationen oder Begleiterkrankungen eine Kontraindikation für orale Antidiabetika besteht oder mit der Umstellung auf Insulin eine Reduktion der Polypharmazie erreichen werden kann (Zeyfang et al. 2018). Zudem muss bei geriatrischen Patienten bei Therapieschemata für Insulin

ein besonderes Augenmerk auf die kognitive Leistung gelegt werden (Huber et al. 2016; Hamilton 2012). Das Therapieschema sollte so einfach wie möglich gehalten werden sowie bereits gemischte Präparate bevorzugt werden (Rosenstock 2001; Gilden u. Gupta 2015). Diese Empfehlung ist in dem vorliegenden Patientenkollektiv sichtbar. Mit 35,5% ist der größte Anteil der Patienten, welche Insulin bekommen, mit der konventionellen Insulintherapie eingestellt.

4.2.3. Nierenfunktion und Therapiegruppen

Bei Betrachtung des adjustierten Mittelwertes der GFR in den jeweiligen Therapiegruppen ist zu erkennen, dass dieser bei einer alleinigen Therapie mit Insulin mit 51,8 ml/min am schlechtesten ist. Er ist damit signifikant geringer ($p = 0,0216$) als der Mittelwert der GFR bei einer Kombinationstherapie mit Insulin und OADs (62,9 ml/min). Die Werte einer alleinigen Therapie mit OADs beziehungsweise einer alleinigen Lifestyleänderung liegen zwischen diesen beiden.

Gründe für die schlechte Nierenfunktion bei einer Insulintherapie ergeben sich vermutlich hauptsächlich aus den Einschränkungen der oralen Antidiabetika bei verminderter GFR. Als Konsequenz daraus ist bei einer Gabe von OADs eine relativ gute Nierenfunktion nötig, was sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv widerspiegelt.

4.3. Niereninsuffizienz und Folgeerkrankungen

Diabetes mellitus ist mit einer Reihe an Folge- und Begleiterkrankungen assoziiert. Diese stellen in der heutigen Zeit immer noch die führenden Ursachen für Mortalität bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patienten dar (Skyler et al. 2017; Hader et al. 2004; Khalil et al. 2012; Terry et al. 2012). Verantwortlich hierfür sind vor allem die koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Ereignisse (Hader et al. 2004; Khalil et al. 2012; Abdul-Ghani et al. 2017). Auch wenn die klassischen Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, vor allem bei älteren Patienten in den letzten 20 Jahren reduziert werden konnten (Gregg et al. 2016), trifft dies auf die chronische Niereninsuffizienz nicht zu (Gregg et al. 2016).

4.3.1. Niereninsuffizienz und pAVK

Aus den gesammelten Daten ist ein statistisch signifikanter Trend zwischen zunehmender Niereninsuffizienz und dem gleichzeitigen Vorkommen von pAVK zu erkennen (Trend-Test p-Wert = 0,0012). Bei einer GFR unter 60 ml/min liegt die Wahrscheinlichkeit auch an einer pAVK zu leiden im vorliegenden Patientenkollektiv schon bei fast 50% und nimmt mit abnehmender Nierenfunktion weiter zu. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (Garimella et al. 2012). Dabei handelt es sich bei gleichzeitiger Diabeteserkrankung vor allem um eine distal betonte pAVK (Lawall et al. 2015). Im Zusammenhang mit der Nephropathie, welche zu den mikrovaskulären Erkrankungen zählt, könnte man in diesem Fall eine vermehrte Beteiligung der kleineren Gefäße vermuten.

4.3.2. Niereninsuffizienz und Schlaganfall

Im Gegensatz zu anderen Studien kann aus den erhobenen Daten kein Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und Schlaganfall festgestellt werden. Dabei wäre bei fortschreitender Niereninsuffizienz mit einem höheren Anteil an Patienten mit einem Apoplex in der Anamnese zu erwarten gewesen (Micozkadioglu et al. 2014; Townsend 2008). Auch Diabetes mellitus wird als zusätzlicher Risikofaktor für einen Schlaganfall angenommen (Micozkadioglu et al. 2014). In der vorliegenden Studie ist anzunehmen, dass die Patientenanzahl nicht ausreichend groß ist, um das zu erwartende Ergebnis zu reproduzieren. Zudem ist nicht nachzuvollziehen, wie lange die Patienten schon an einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden und wie schnell diese fortschreitet. Hinzu kommt, dass das Bethesda Krankenhaus keine Akutklinik ist und dort somit keine Patienten mit akutem Schlaganfall eingeliefert werden. Dadurch sind in diesen Ergebnissen keine Patienten eingeschlossen, die im Verlauf eines Schlaganfalls versterben oder nach diesem Ereignis zu rehabilitieren sind.

4.3.3. Niereninsuffizienz und Herzinfarkt

Fox et al. zeigen in ihrer Metaanalyse vieler Studien einen Zusammenhang zwischen abnehmender GFR und steigender Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität (Fox et al. 2012). Auch in anderen Studien wird ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben (Tuttle et al. 2014; Skyler et al. 2017) und es gibt Hinweise, dass die diabetische Nephropathie auf unterschiedlichen Wegen

zur Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen beiträgt (Tuttle et al. 2014). Auch wenn dieser Zusammenhang im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zu sehen ist, kann der signifikante Anstieg des Vorkommens eines Herzinfarkts in der Patientenanamnese bei Absinken der GFR unter 30 ml/min als Hinweis dafür genommen werden. Wie auch schon im Zusammenhang mit Schlaganfall erwähnt, gibt es aufgrund der Klinik Einschränkungen bezüglich der Patienten. Es konnten ebenfalls keine Patienten mit akutem Myokardinfarkt, im Verlauf des Myokardinfarkts verstorbene Patienten oder nach einem Herzinfarkt nicht zu rehabilitierende Patienten in den Datensatz aufgenommen werden, da diese nicht in dieser Klinik behandelt werden. Dadurch und vermutlich auch durch eine zu kleine Patientenanzahl weichen die vorliegenden Ergebnisse von den Ergebnissen in der Literatur ab.

4.3.4. Niereninsuffizienz und diabetisches Fußsyndrom

Aus den Daten des vorliegenden Patientenkollektives lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Niereninsuffizienz und dem diabetischen Fußsyndrom ableiten. Dies steht allerdings im Widerspruch zu anderen Studien. Diese konnten nicht nur eine Verknüpfung der beiden nachweisen, sondern auch das Vorkommen schwererer Verläufe des diabetischen Fußsyndroms bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Margolis et al. 2008; Wolf et al. 2009). Margolis et al. weisen auf einen ähnlichen Pathomechanismus hin, der beiden Erkrankungen zu Grunde liegt. Außerdem erwähnen sie, dass die CKD eventuell als früher Marker für das diabetische Fußsyndrom herangezogen werden kann, da der Schaden zuerst die Gefäße der Niere und später die der Haut betreffe (Margolis et al. 2008). Die Differenz zwischen dem Ergebnis der vorangegangenen Studien und der vorliegenden lässt sich vermutlich durch den geringen Anteil der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom in dem hier verwendeten Patientenkollektiv erklären.

4.4. Therapieempfehlung Diabetes mellitus im Alter

Durch diverse Funktionseinschränkungen verschiedener Organe ist der Einsatz von oralen Antidiabetika im Alter nur eingeschränkt möglich (Huber et al. 2016). Insbesondere bei Organinsuffizienzen muss darauf geachtet werden, dass sich möglicherweise Veränderungen im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ergeben

(BÄK et al. 2014). Nichts desto trotz wird in den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Diabetes eine Therapie mit bestimmten oralen Antidiabetika empfohlen (Zeyfang et al. 2020; Zeyfang et al. 2018). Dabei müssen jedoch insbesondere Begleiterkrankungen und Kontraindikationen beachtet werden, sowie engmaschigere Kontrollen und gegebenenfalls Anpassungen durchgeführt werden (Zeyfang et al. 2018).
Orale Antidiabetika sollten, wenn möglich, als einmal täglich einzunehmende Präparate verordnet werden, um die Compliance zu erhöhen (Donnan et al. 2002; Huber et al. 2016).

4.4.1. Metformin

Metformin als Vertreter der Biguanide wirkt nicht-insulinotrop. Es verzögert die Glukoseresorption aus dem Darm, hemmt die hepatische Gluconeogenese und verstärkt die Glukoseaufnahme in die Muskulatur (BfArM 2015b). In Studien konnte gezeigt werden, dass Metformin zu einer Senkung des HbA1c-Wertes führt, sowie eine Reduktion des LDL-Cholesterins bewirkt (Solymár et al. 2018). Zudem konnten Solymár et al. eine Gewichtsreduktion unter Metformineinnahme zeigen (Solymár et al. 2018). In der UKPDS Studie führte die Metformintherapie bei Patienten zu einer Risikoverminderung der Mortalität sowie eines Herzinfarktes (Holman et al. 2008).
Im Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika ist bei einer Monotherapie mit Metformin von keinem erhöhten Hypoglykämierisiko auszugehen (BfArM 2015b).
Aufgrund der überwiegend renalen Elimination kann es bei chronisch oder akut verminderter Nierenfunktion jedoch zu einer Laktatazidose kommen (BfArM 2015b; Zeyfang et al. 2018).
Insgesamt ist Metformin besonders bei adipösen geriatrischen Patienten geeignet (Hader et al. 2004). Aufgrund der Verwendungseinschränkungen bei Vorhandensein weiterer Erkrankungen sollten vor Beginn einer Therapie allerdings die Vor- und Nachteile gründlich abgewogen werden (Huber et al. 2016; Hader et al. 2004). Da bei Metformin eine Reduktion der Mortalität bei moderater chronischer Herz- und Niereninsuffizienz gezeigt werden konnte, sowie nur eine geringe Gefahr einer Hypoglykämie besteht, bleibt Metformin die Therapie der ersten Wahl auch bei geriatrischen Patienten (Crowley et al. 2017; Zeyfang et al. 2018; Zeyfang et al. 2020).

4.4.2. Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid oder Glimepirid gehören zu den insulinotrophen oralen Antidiabetika. Sie bewirken in den ß-Zellen der Pankreasinseln eine Steigerung der Insulinsekretion (BfArM 2016). In verschiedenen Studien konnte zwar eine Risikoreduktion von mikrovaskulären Ereignissen gezeigt werden, einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre beziehungsweise makrovaskuläre Ereignisse scheinen Sulfonylharnstoffe jedoch nicht zu haben (Bolen et al. 2016; Holman et al. 2008). Im Vergleich mit Metformin verzeichneten Bolen et al. sogar einen Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse sowie eine Gewichtszunahme (Bolen et al. 2016). Zu den häufigsten und auch schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Sulfonylharnstoffe zählen Hypoglykämien (BfArM 2016; Zeyfang et al. 2018; Bolen et al. 2016). Da das Risiko hierfür unter anderem bei Patienten über 65 Jahren und Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nochmals erhöht scheint (BfArM 2016), werden die Sulfonylharnstoffe in den aktuellen Leitlinien für die Behandlung des Diabetes mellitus im Alter nicht mehr empfohlen (Zeyfang et al. 2020). Zudem zeigen sie gegenüber anderen oralen Antidiabetika, insbesondere Metformin, keine wesentlichen Vorteile. (Bolen et al. 2016).

Im vorliegenden Patientenkollektiv stellt die Sulfonylharstofftherapie den kleinsten Anteil dar. Die Empfehlungen der Leitlinien werden hier größtenteils umgesetzt. Die meisten Patienten (89,5%) dieser Gruppe wird mit Glimepirid therapiert. Dieses zählt zur zweiten Generation und hat im Vergleich zu Glibenclamid eine geringere Mortalitätsrate (Simpson et al. 2015).

4.4.3. DPP-4 Inhibitoren

DDP-4 Inhibitoren, wie zum Beispiel Sitagliptin und Saxagliptin, hemmen die Dipeptidyl-Peptidase 4 und bewirken dadurch einen Anstieg von endogenem GLP-1. Hierdurch kommt es zu einer Stimulierung der Insulinsekretion sowie einer Hemmung der Glukagonsekretion. Dieser Wirkmechanismus ist, im Gegensatz zu dem von Sulfonylharnstoffen, glukoseabhängig, weshalb mit keinem erhöhten Risiko für eine Hypoglykämie zu rechnen ist (European Medicines Agency 2020; Green et al. 2015). Im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen konnte für DPP-4 Inhibitoren eine geringere Senkung des HbA1c-Wertes gezeigt werden (Bolen et al. 2016). Einen zwischenzeitlich vermuteten negativen Einfluss auf

kardiovaskuläre Ereignisse konnte in klinischen Studien bisher nicht bestätigt werden (Bolen et al. 2016; Green et al. 2015). Aufgrund der relativ milden Nebenwirkungen sowie einem sehr geringen Hypoglykämierisiko wird diese Medikamentengruppe gerne auch bei geriatrischen Patienten empfohlen (Zeyfang et al. 2020).

4.4.4. Insulintherapie

Oft wird wegen stärkeren Limitierungen beim Einsatz von oralen Antidiabetika und aufgrund absoluten Insulinmangels bei älteren Patienten auf eine Insulintherapie zurückgegriffen (Huber et al. 2016).

Hierbei ist bei geriatrischen Patienten vor allem darauf zu achten, Hypoglykämien zu vermeiden, welche zum Beispiel die Sturzgefahr erhöhen oder eventuell zu kognitiven Einschränkungen führen können (Zeyfang et al. 2020; Whitmer et al. 2009). Hypoglykämien treten bei Älteren häufig mit unspezifischen Symptomen auf und sind daher schwerer zu erkennen (Bremer et al. 2009; Zeyfang et al. 2020; Hope et al. 2018). Um dies zu vermeiden, ist eine gute Aufklärung und Schulung bezüglich Dosierung und möglichen Nebenwirkungen (Braun et al. 2009; Hope et al. 2018), häufige Kontrollen und eine je nach Gebrechlichkeit nicht zu enge Blutzucker- und HbA1c-Einstellung notwendig (Zeyfang et al. 2020; Meneilly et al. 2013; Rosenstock 2001). Es sollte laut der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin bei geriatrischen und oder multimorbiden Patienten gegebenenfalls darauf verzichtet werden, einen HbA1c-Zielwert festzulegen, um die Gefahr von Hypoglykämien zu vermeiden (Qaseem et al. 2018; Zeyfang et al. 2018).

Für die Insulintherapie stehen verschiedene Schemata zur Verfügung. Unterschieden wird im Allgemeinen zwischen einer basalunterstützen oralen Therapie (BOT), einer supplementären Insulintherapie (SIT), der konventionellen Insulintherapie (CT) sowie der intensivierten Insulintherapie (ICT). Für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 gibt es des Weiteren die kontinuierliche subkutane Insulininfusion, welche in der Behandlung des Typ 2 jedoch nur selten eine Rolle spielt (Zeyfang et al. 2018). Bei geriatrischen Patienten steht vor allem die Lebensqualität sowie die Vermeidung von Hypoglykämien und weniger die optimale Einstellung des Blutzuckers im Vordergrund (Zeyfang et al. 2020). Daher werden feste Spritzschemata häufig der intensivierten Insulintherapie vorgezogen

(Landgraf et al. 2020). Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde die überwiegende Mehrheit (35,5%) der mit Insulin behandelten Patienten nach einem konventionellen Insulinschema eingestellt. Dabei bekommen die Patienten zwischen ein und drei Injektionen von Mischinsulinen nach einem festen Plan. Hierdurch müssen die Patienten nicht bei jeder Mahlzeit die individuell benötigte Insulinmenge berechnen, was aufgrund der kognitiven Einschränkungen eine Fehlerquelle bietet (Huber et al. 2016; Gilden u. Gupta 2015). Die basalunterstützte orale Therapie bekommen 11,7% der eingeschlossenen Patienten. Hierbei wird ein- bis zweimal am Tag zusätzlich zu einem oralen Antidiabetikum ein langwirksames Insulin verabreicht. Rosenthal et al. lieferten mit ihrer Studie Hinweise darauf, dass auch ultralangwirksame Insuline, welche nur einmal wöchentlich verabreicht werden müssen, in Kombination mit einem OAD zu einer zufriedenstellenden Blutzuckereinstellung führen (Rosenstock et al. 2020). Dadurch kann die Insulintherapie gerade auch für geriatrische Patienten eingesetzt werden, ohne diese zu überfordern. Die supplementäre Insulintherapie, welche bei 0,8 Prozent der betrachteten Patienten zum Einsatz kommt, ist vor allem bei Patienten ohne geregelte Mahlzeiten sinnvoll (Zeyfang et al. 2018). Hier wird das Insulin nach der Mahlzeit verabreicht. So kann die benötigte Menge besser berechnet werden.

Eine akute Erkrankung kann eine Anpassung der Insulindosis erfordern oder im Falle einer Hospitalisierung zumindest eine vorübergehende Insulintherapie erforderlich machen (Gilden u. Gupta 2015).

In Bezug auf diese Besonderheiten der Diabetestherapie bei geriatrischen Patienten müssen auch die Grunddaten des vorliegenden Patientenkollektivs betrachtet werden. Der HbA1c-Wert liegt mit durchschnittlich 7,0% ziemlich genau in der Mitte des für geriatrische Patienten empfohlenen Korridors (Huang et al. 2011). Da die Daten der Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes erhoben wurden, ist der Anteil der mit Insulin behandelten Patienten möglicherweise größer als bei der Erhebung von ambulanten Patientendaten (Gilden u. Gupta 2015).

4.4.5. Geriatrisches Patientenkollektiv in Studien

Wie bereits erwähnt finden sich sehr wenige Studien mit geriatrischen Patientenkollektiv insbesondere zum Therapieerfolg der verschiedenen Diabetesmedikamente (Zeyfang et al. 2018). Gerade weil es sich aber bei geriatrischen Patienten häufig um multimorbide Patienten mit verschiedenen Organdysfunktionen handelt (Hader et al. 2004; Marengoni et al. 2011), welche bei der Medikation eine wichtige Rolle spielen, können die Ergebnisse anderer Studien nicht ohne weiteres auf diese Patienten übertragen werden. Zu nennen sind hier vor allem die Langzeitstudien ACCORD, ADVANCE, VADT und UKPDS, welche in den letzten Jahrzehnten die Basis waren für Therapieempfehlungen, weitere Studien und zu einem besseren Verständnis der Erkrankung sowie deren Folgen geführt haben. In der ACCORD- sowie in der UKPDS-Studie gab es jeweils eine Altersobergrenze bei Beginn von 79 Jahren (ACCORD) respektive 65 Jahren (UKPDS) (Friedewald et al. 2008; Holman et al. 2008). In beiden anderen Studien gab es keine Altersbegrenzung. Der Altersmedian lag in der ADVANCE-Studie bei 66 Jahren und bei der VADT-Studie bei 60,4 Jahren (Duckworth et al. 2009; ADVANCE Collaborative Group 2008). Somit sind in diesen Studien zwar geriatrische Patienten eingeschlossen, jedoch nicht ausschließlich. Daher müssen auch diese Ergebnisse und Schlussfolgerungen kritisch hinterfragt werden, bevor sie auf geriatrische Patienten angewendet werden können.

4.4. Stärken und Limitationen

Durch die retrospektive Auswertung der Patientendaten können fehlende Angaben beziehungsweise Daten nicht miteinbezogen werden. Die größte Einschränkung hierbei ergibt sich durch die meist fehlende Angabe bezüglich der Diabetes-Erstdiagnose und damit der fehlenden Aussage über die Dauer des Diabetes mellitus bei den Patienten. Dies hat Einfluss auf die Folgeerkrankungen, welcher in dieser Arbeit folglich nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich führten die fehlenden Angaben zu den Zeitpunkten der makrovaskulären Ereignisse, wie Apoplex und Herzinfarkt, dazu, dass kausale Zusammenhänge zwischen Folgeerkrankungen beziehungsweise Folgeereignissen und der Diabeteserkrankung nicht untersucht werden konnten.

Zudem ergibt sich aus den Krankenhausaufenthalten zwar ein kleines Beobachtungsfenster der Blutzuckerwerte und der Medikation, aber es kann damit keine eindeutige Beurteilung über die ausreichende Therapie der Diabeteserkrankung getroffen werden. Der HbA1c-Wert hilft dennoch eingeschränkt, die Einstellung des Diabetes in der Zeit vor dem Krankenhausaufenthalt widerzuspiegeln.

Die erhobenen Daten stammen alle aus einem Krankenhaus. Dies bedeutet zum einen, dass die Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben, aber zum anderen konnten alle Patienten eines gesamten Jahres der einzigen geriatrischen Klinik in Ulm eingeschlossen werden. Es sind dadurch Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen aus dem Einzugsgebiet Ulm mitinbegriffen.

Bei einigen Patienten wurde während dem Aufenthalt die Medikation des Diabetes umgestellt. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt sind keine Follow-up Daten dokumentiert. Daher lassen sich keine Aussagen auf den Einfluss der Umstellung auf die längerfristige Blutzuckereinstellung oder auf Folgeerkrankungen treffen.

Trotz der Limitationen lässt sich hervorheben, dass alle Patienten mit einem Diabetes mellitus eines ganzen Jahres des Bethesda Klinikums eingeschlossen werden konnten und dadurch einen Hinweis auf die allgemeine Diabetesversorgung bei geriatrischen Patienten in Deutschland geben können.

4.5. Aussicht

In der vorliegenden Datenerfassung wurde lediglich mit Patienten, die hauptsächlich wegen anderer Erkrankungen zur stationären Behandlung in der Klinik waren, gearbeitet. In weiteren Studien wäre daher zu untersuchen, inwiefern die Ergebnisse auch auf ansonsten gesunde ältere Diabetiker zutreffen. Außerdem konnten nur die während des stationären Aufenthalts gemessenen Blutzuckerwerte betrachtet werden, welche aber zum Beispiel bei akuten Infektionen nicht unbedingt die tatsächliche Blutzuckereinstellung widerspiegeln.

Zudem wurden bei dieser Arbeit nur mit Daten aus einer Klinik gearbeitet. Im nächsten Schritt könnten die Ergebnisse dieser Arbeit mit Daten von anderen Kliniken und ambulanten Einrichtungen verglichen werden, um ein größeres Patientenkollektiv und damit auch eine größere Aussagekraft zu erreichen.

Eine prospektive Studie mit regelmäßigen Kontrollen könnte den Einfluss der Medikamentenumstellung auf die Diabeteseinstellung oder das Auftreten und Fortschreiten von Folgeerkrankungen aufzeigen.

Bei der Recherche für diese Arbeit waren auffällig wenig aktuelle Forschungen zu den OADs zu finden. Dabei stützen sich die Empfehlungen oft auf Beobachtungen oder anzunehmende Komplikationen. Bezüglich der Einschränkungen und Kontraindikationen gibt es oft Differenzen zwischen Ländern. Auch bei neueren OADs, wie zum Beispiel DPP4-Hemmern, gibt es noch keine aussagekräftigen Studien, die den Einfluss auf mikro- und makrovaskuläre Schädigung eindeutig klären.

4.6. Schlussfolgerung

Diabetes mellitus Typ-2 und dessen Therapie birgt gerade bei geriatrischen Patienten viele Herausforderungen. Die meisten Patienten sind multimorbid, haben häufig Funktionseinschränkungen der Nieren und des Herzens und nehmen mehrere Medikamente parallel ein.

Insbesondere die Therapie mit oralen Antidiabetika ist durch viele Einschränkungen erschwert. Allgemein ist nach der Diagnose und im weiteren Verlauf auf eine gute Aufklärung und Anpassung der Therapie an die Lebenssituation und Umstände zu achten. Durch Multimorbidität, kognitive Einschränkungen und Gebrechlichkeit ist das Therapieziel in Absprache mit dem Patienten individuell festzulegen. Höhere HbA1c-Werte können toleriert werden, sollten aber nicht über 8% liegen.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Einschränkungen und Empfehlungen für eine Therapie mit OADs weitgehend umgesetzt werden. Trotzdem gibt es einen geringen Anteil an Patienten, der entgegen der Leitlinienempfehlungen auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wird. Um dies zu vermeiden, sind gute Schulungen für Ärzte mit geriatrischen Patienten, vor allem für Hausärzte, nötig. Dabei sollte ein Schwerpunkt auf Kontraindikationen und Wechselwirkungen der Medikamente bei häufig multimorbiden Patienten gelegt werden. Auch bezüglich der Diabeteseinstellung und deren Auswirkung auf Folgeerkrankungen sind sowohl Fortbildungen für die behandelnden Ärzte als auch Schulungen für die Patienten notwendig. Durch die Verminderung von Komplikationen und das Fortschreiten von Folgeerkrankungen wäre eine Verminderung der ohnehin schon hohen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems möglich.

Aus den erhobenen Daten konnten zuvor in der Literatur beschriebene Zusammenhänge der Folgeerkrankungen nur teilweise bestätigt werden. Es war nur möglich, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer fortschreitenden Niereninsuffizienz und dem Auftreten einer pAVK aufzuzeigen, nicht aber für das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls. Dabei könnte die im Vergleich geringere eingeschlossene Patientenzahl eine Rolle spielen.

Aufgrund der steigenden Erkrankungszahlen und des zunehmenden Alters der Gesellschaft ist in diesem Bereich noch weitere Forschung nötig, um den Patienten eine gute und angepasste Behandlung zu ermöglichen sowie die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems so gering wie möglich zu halten.

5. Zusammenfassung

Trotz der voranschreitenden Forschung im Feld Diabetes mellitus gehört dieser zu den häufigsten chronischen Erkrankungen der westlichen Welt. Die hohen Patientenzahlen und die im Verlauf eintretenden Folgeerkrankungen führen zu einer immer größeren finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Nierenfunktion auf die Diabetesmedikation und die Folgeerkrankungen des Diabetes bei geriatrischen Patienten zu betrachten. Zudem wird überprüft, ob Indikationen und Kontraindikationen in der Praxis berücksichtigt werden und Zusammenhänge zwischen der Nierenfunktion und weiteren Folgeerkrankungen betrachtet. Hierfür werden Patienten mit Diabetes, die im Behandlungsjahr 2016 stationär in der Agaplesion Bethesda Klinik Ulm behandelt wurden, in den Datensatz der Diabetes-Patienten-Dokumentations-Software (DPV) aufgenommen. Übertragen wurden dabei einerseits die Stammdaten des Patienten wie Alter, Geschlecht, Datum des Beginns einer Diabetestherapie sowie das Datum der Erstdiagnose des Diabetes mellitus und weitere chronische Erkrankungen. Zusätzlich wurde dann der aktuelle Aufenthaltsgrund, Gewicht, Körpergröße, Blutzuckerwerte mit eventueller Insulindosis und die aktuelle Medikation erfasst.

Die Daten wurden mithilfe der Statistiksoftware SAS 9.4 ausgewertet. Dabei wurden für unadjustierte Vergleiche zwischen Gruppen der Wilcoxon-Test für kontinuierliche und der Chi-Quadrat-Test für binäre Variablen angewandt. Adjustiert wurden die p-Werte nach der False Discovery Rate (FDR) Methode für multiple Vergleiche.

Das durchschnittliche Alter der Patienten ist 81 Jahre und knapp zwei Drittel sind weiblich, was dem allgemeinen Trend in Deutschland entspricht. Der Durchschnitts-HbA1c des Patientenkollektivs liegt bei 7,0% (Median 6,8%). Circa 59% der Patienten haben eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 30 ml/min und 59 ml/min, 15,5% haben eine GFR zwischen 15 ml/min und 29 ml/min und 1,3% der Patienten haben eine GFR kleiner 15 ml/min. Dabei ist zu erkennen, dass die GFR im Alter abnimmt. Bei abnehmender Nierenfunktion ist eine steigende Tendenz für Hyperglykämien ersichtlich, wobei aufgrund von physiologischen Faktoren eher mit Hypoglykämien zu rechnen wäre. Um die Therapiemöglichkeiten miteinander vergleichen zu können, werden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt: alleinige Insulintherapie, Kombinationstherapie mit Insulin und oralen Antidiabetika (OAD), alleinige OAD-Therapie sowie

Lifestyleänderung. Der durchschnittliche HbA1c-Wert liegt bei einer Therapie mit OADs oder einer Lifestyleänderung mit 6,5% und 6,0% signifikant unter den HbA1c-Werten bei einer Kombinationstherapie mit Insulin und OAD oder einer alleinigen Insulintherapie (7,7% und 7,5%). Dies ist zu erwarten, da bei Patienten mit schlecht einstellbarem Diabetes mellitus auf Insulintherapie zurückgegriffen wird. Patienten mit Insulintherapie haben von allen Therapiegruppen im Durchschnitt die schlechteste GFR mit 51,8 ml/min, während bei einer Therapie mit OADs beziehungsweise einer Kombinationstherapie von Insulin und OADs die GFR bei 61,1 ml/min respektive 62,9 ml/min liegt. Aufgrund der Einschränkungen der oralen Antidiabetika bei herabgesetzter Nierenleistung ist dies nachzuvollziehen und deutet auf eine Umsetzung der Verwendungsempfehlungen in der Praxis hin. Auch der bei sinkender GFR signifikant abnehmende Anteil an Patienten mit Metformintherapie zeigt, dass die Verwendungsempfehlungen der Literatur in der Praxis gut, aber nicht vollständig umgesetzt werden. Bei Sulfonylharnstoffen und Dipeptidylpetidase-4-Hemmern (DPP-4-Hemmer) ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen, wobei die Einschränkungen in der Literatur für diese Medikamentengruppen weniger stark sind als bei Metformin.

Den in der Literatur beschriebenen Einfluss von einer guten Blutzuckereinstellung vor allem auf mikrovaskuläre und in einem geringeren Ausmaß auch auf makrovaskuläre Komplikationen, konnte mit diesem Patientenkollektiv nur ansatzweise, aber nicht signifikant untermauert werden.

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Folgeerkrankungen des Diabetes und der Nierenfunktion lässt sich nur bei der pAVK erkennen. Dennoch ist bei nachlassender GFR ein steigender Trend in der Häufigkeit von Herzinfarkt und diabetischem Fuß Syndrom zu verzeichnen. Laut Fachliteratur wäre ein Zusammenhang zwischen der abnehmenden Nierenfunktion und den damit häufiger vorkommenden Folgeerkrankungen zu erwarten gewesen. Die Abweichung lässt sich am ehesten mit einer zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen und dem nur aus einer Klinik eingeschlossenen Patientenkollektiv erklären.

Multizentrische und prospektive Studien können einen Anhaltspunkt auf den Einfluss der Medikamentenumstellung auf die Diabeteseinstellung und das Auftreten oder Fortschreiten von Folgeerkrankungen geben. Zudem ist weitere Forschung zur Anwendung von OADs nötig, um die bestmögliche Therapie für Patienten zu gewährleisten.

6. Literaturverzeichnis

1. Abdul-Ghani M, DeFronzo R A, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder R E J: Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? Diabetes care, 40: 813 (2017)

2. ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 358: 2560-2572 (2008)

3. Alberti K G M M, Zimmet P Z: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine, 543-547 (1998)

4. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care, 40: 49-50 (2017)

5. American Journal of Kidney Diseases: KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. American Journal of Kidney Diseases, 60: 850-886 (2012)

6. Araujo M, Wilcox C: Oxidative Stressin Hypertension: Role of the Kidney. Antioxidants & Redox Signaling, 74-101 (2014)

7. Bae J P, Lage M J, Mo D, Nelson D R, Hoogwerf B J: Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009–2011. Journal of Diabetes and its Complications, 3 (2) 212-220 (2016)

8. BÄK, KBV, AWMF: Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 6. 2010, DOI: 10.6101/AZQ/000248. 2015-last update. Available: www.dm-nierenerkrankungen.versorgungsleitlinien.de [Juni 17, 2017]

9. BÄK, KBV, AWMF: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, DOI: 10.6101/AZQ/000213. 2014-last update. Available: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de [Juni 14, 2017]

10. Berg U B: Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. Nephrology Dialysis Transplantation, 21: 2577-2582 (2006)

11. BfArM: Fachinformation Glibenclamid STADA. 2016-last update. Available: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/71113.pdf [01/23, 2021]

12. BfArM: Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. 2015a-last update. Available: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html [Juni 13, 2017]

13. BfArM: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Glucophage. 2015b-last update. Available: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2015/Glucophage_Zusammenfassung.pdf;jsessionid=69B30F9DA561D4A37B83A461F77DA04B.2_cid329?__blob=publicationFile&v=3 [01/23, 2021]

14. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal J B, Suarez-Cuervo C, Berger Z, Wilson L M, Chu Y, Iyoha E, Maruthur N M: Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update, 16-EHC013-EF. Agency for Healthcare Research and Quality (US) CTI - AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services, 16-EHC013-EF (2016)

15. Braun A K, Kubiak T, Kuntsche J, Meier-Höfig M, Müller U A, Feucht I, Zeyfang A: SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus - a prospective randomised controlled multi-centre trial. Age and Ageing, 38: 390-396 (2009)

16. Bremer J P, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B: Hypoglycemia Unawareness in Older Compared With Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care, 32: 1513-1517 (2009)

17. Burekovic A, Dizdarevic–Bostandzic A, Godinjak A: Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients–predictor of Acute Infections. Medical Archives, 68: 163-166 (2014)

18. Crowley M J, Diamantidis C J, McDuffie J R, Cameron C B, Stanifer J W, Mock C K, Wang X, Tang S, Nagi A, Kosinski A S, Williams J W J: Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. Annals of Internal Medicine, 166: 191-200 (2017)

19. DDG and diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe: , Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2017 - Die Bestandsaufnahme. 2017-last update. Available: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf [Juni 17, 2017]

20. Dong Z, Wang Y, Qiu Q, Zhang X, Zhang L, Wu J, Wei R, Zhu H, Cai G, Zhu H, Chen X: Clinical predictors differentiating non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in a large population of type 2 diabetes patients. Diabetes research and clinical practice, 121: 112-118 (2016)

21. Donnan P T, MacDonald T M, Morris A D: Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetic Medicine, 19: 279-284 (2002)

22. Douros A, Ebert N, Jakob O, Martus P, Kreutz R, Schaeffner E: Estimating kidney function and use of oral antidiabetic drugs in elderly. Fundamental & clinical pharmacology, 29: 321-328 (2015)

23. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P D, Zieve F J, Marks J, Davis S N, Hayward R, Warren S R, Goldman S, McCarren M, Vitek M E, Henderson W G, Huang G D: Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 360: 129-139 (2009)

24. EMA: Productinformation Linagliptin (Trajenta). 2017-last update. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf [Juni 21, 2017]

25. European Medicines Agency: Januvia: EPAR - Product Information. 2020-last update. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/januvia-epar-product-information_en.pdf [01/23, 2021]

26. Fox C S, Matsushita K, Woodward M, Bilo H J, Chalmers J, Heerspink H J L, Lee B J, Perkins R M, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti J A, Yamagishi K, Coresh J, de Jong P E, Wen C, Nelson R G: Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. The Lancet, 380: 1662-1673 (2012)

27. Franz M J, Boucher J L, Rutten-Ramos S, VanWormer J J: Lifestyle Weight-Loss Intervention Outcomes in Overweight and Obese Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 115: 1447-1463 (2015)

28. Friedewald W T, Buse J B, Bigger J T, Byington R P, Cushman W C, Gerstein H C, Ginsberg H N, Goff D C, R.H. Grimm R H, Ismail-Beigi F, Probstfield J L, Simons-Morton D G: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 358: 2545-2559 (2008)

29. Garimella P S, Hart P D, O'Hare A, DeLoach S, Herzog C A, Hirsch A T: Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD Care. American Journal of Kidney Diseases, 60: 641-654 (2012)

30. Gedebjerg A, Almdal T P, Berencsi K, Rungby J, Nielsen J S, Witte D R, Friborg S, Brandslund I, Vaag A, Beck-Nielsen H, Sorensen H T, Thomsen R W: Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: A cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. Journal of diabetes and its complications, 32: 34-40 (2018)

31. Gilden J L, Gupta A: Non-ICU Hospital Care of Diabetes Mellitus in the Elderly Population. Current Diabetes Reports, 15: 26 (2015)

32. Green J B, Bethel M A, Armstrong P W, Buse J B, Engel S S, Garg J, Josse R, Kaufman K D, Koglin J, Korn S, Lachin J M, McGuire D K, Pencina M J, Standl E, Stein P P, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson E D, Holman R R: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 373: 232-242 (2015)

33. Gregg E W, Sattar N, Ali M K: The changing face of diabetes complications. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 4: 537-547 (2016)

34. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I, Gastes U, Grüneklee D, Hauner H, Köbberling J, Kolb G, von Laue N, Müller U A, Zeyfang A: , Diabetes mellitus im Alter, Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG). 2004-last update. Available: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Alter_2004.pdf [Juni 14, 2017]

35. Hamilton C A: Pharmalocigal Management of Type 2 Diabetes in patients with CKD. Journal of Renal Care, 38: 59-66 (2012)

36. Hauner H, Scherbaum W A: Diabetes mellitus Typ 2. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 127, 9: 1003-1005 (2002)

37. Hauner H, Köster I, von Ferber L: Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie. 2005-last update. Available:

http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_kodim.pdf [02/23, 2017]

38. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Praevalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 56: 668-677 (2013)

39. Hofer S E, Schwandt A, Holl R W, Austrian/German D I: Standardized Documentation in Pediatric Diabetology: Experience From Austria and Germany. Journal of diabetes science and technology, 10: 1042-1049 (2016)

40. Holman R R, Paul S K, Bethel M A, Matthews D R, Neil H A: 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 359: 1577-1589 (2008)

41. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil N, Kovacs P: Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. Expert Opinion on Drug Safety, 9: 675-681 (2010)

42. Hope S, Taylor P, Shields B, Hattersley A, Hamilton W: Are we missing hypoglycaemia? Elderly patients with insulin-treated diabetes present to primary care frequently with non-specific symptoms associated with hypoglycaemia. Primary Care Diabetes, 12: 139-146 (2018)

43. Huang E S, Liu J Y, Moffet H H, John P M, Karter A J: Glycemic Control, Complications, and Death in Older Diabetic Patients: The Diabetes and Aging Study. Diabetes care, 34: 1329-1336 (2011)

44. Huber J, Smeikal M, Lechleitner M, Fasching P: Geriatrische Aspekte bei Diabetes mellitus. Wiener klinische Wochenschrift, 128: 124-130 (2016)

45. Kerner W, Brückel J: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Diabetes und Stoffwechsel, 9: 96-99 (2014)

46. Khalil C A, Roussel R, Mohammedi K, Danchin N, Marre M: Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. European Journal of Preventive Cardiology, 19: 374-381 (2012)

47. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld A, et al.: Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie, 15: 65-92 (2020)

48. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H: Periphere arterielle Verschlusskrakheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. Deutsche medizinische Wochenzeitschrift, Klinischer Fortschritt: 1798-1802 (2015)

49. Lee Y, Berglund E D, Yu X, Wang M, Evans M R, Scherer P E, Holland W L, Charron M J, Roth M G, Unger R H: Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires insulin-resistant alpha cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 111: 13217 (2014)

50. Leenders M, Verdijk L B, van der Hoeven L, Adam J J, van Kranenburg J, Nilwik R, van Loon L J C: Patients With Type 2 Diabetes Show a Greater Decline in Muscle Mass, Muscle Strength,

and Functional Capacity With Aging. Journal of the American Medical Directors Association, 14: 585-592 (2013)

51. Levey A S, Coresh J, Balk E, al e: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Annals of Internal Medicine, 139: 137-147 (2003)

52. MacCallum L: Optimal Medication Dosing in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Canadian Journal of Diabetes, 38: 334-343 (2014)

53. Malmgren L, McGuigan F E, Berglundh S, Westman K, Christensson A, K.: Declining Estimated Glomerular Filtration Rate and Its Association with Mortality and Comorbidity Over 10 Years in Elderly Women. Nephron, 130: 245-255 (2015)

54. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L: Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. Ageing Research Reviews, 10: 430-439 (2011)

55. Margolis D J, Hofstad O, Feldman H I: Association Between Renal Failure and Foot Ulcer or Lower-Extremity Amputation in Patients With Diabetes. Diabetes care, 31: 1331 (2008)

56. Meneilly G S, Knip A, Tessier D: Diabetes in the Elderly. Canadian Journal of Diabetes, 37: 184-190 (2013)

57. Micozkadioglu H, Ozelsancak R, Giray S, Arlier Z: CKD is associated with recurrent ischemia but not with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. Renal failure, 36: 217-221 (2014)

58. Mut-Vitcu G, Hudrea I., Mosteoru S, Gaita L, Gaita D: Body Mass Index and Glycaemic Control in Patients with Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases, 24: 119-125 (2017)

59. Nguyen N T, Nguyen X T, Lane J, Wang P: Relationship Between Obesity and Diabetes in a US Adult Population: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 - 2006. Obesity Surgery, 21: 351-355 (2011)

60. Preiser J -, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Iapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioléro R: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive care medicine, 35: 1738 (2009)

61. Qaseem A, Wilt T J, Kansagara D, Horwitch C, Barry M J, Forciea M A: Hemoglobin A1c Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. Annals of Internal Medicine, 168: 569-576 (2018)

62. Rosenstock J: Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly: Special Considerations. Drugs & aging, 18: 31-44 (2001)

63. Rosenstock J, Bajaj H S, Janež A, Silver R, Begtrup K, Hansen M V, Jia T, Goldenberg R: Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. New England Journal of Medicine, 383: 2107-2116 (2020)

64. Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, Salaun-Martin C: Overview of Data Concerning the Safe Use of Antihyperglycemic Medications in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. Advances in Therapy, 32: 1029-1064 (2015)

65. Schmeisl G -: Die richtige Basalrate finden und überprüfen. 2012-last update. Available: https://www.diabetes-online.de/a/die-richtige-basalrate-finden-und-ueberpruefen-1627137#:~:text=1%20Einheit%20Insulin%20pro%20Stunde,Einheiten%20Insulin%20pro%20kg%20K%C3%B6rpergewicht. [02/11, 2021]

66. Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, Pfeifer M, Wagner C, Weiland J, Zeyfang A, Holl R W: Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. Journal of diabetes and its complications, 31: 1376-1383

67. Simpson S H, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim A S, Featherstone T R: Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 3: 43-51 (2015)

68. Skyler J S, Bakris G L, Bonifacio E, Darsow T, Eckel R H, Groop L, Groop P -, Handelsman Y, Insel R A, Mathieu C, McElvaine A T, Palmer J P, Pugliese A, Schatz D A, Sosenko J M, Wilding J P H, Ratner R E: Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. Diabetes, 66: 241 (2017)

69. Solymár M, Ivic I, Pótó L, Hegyi P, Garami A, Hartmann P: Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. . PLoS ONE, 13: 23.01.2021-e0207947 (2018)

70. Statistisches Bundesamt: Ältere Menschen in Deutschland und der EU. 2016-last update. Available: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/BroschuereAeltereMenschen0010020169004.pdf?__blob=publicationFile [08/06, 2018]

71. Terry T, Raravikar K, Chokrungvaranon N, Reaven P D: Does Aggressive Glycemic Control Benefit Macrovascular and Microvascular Disease in Type 2 Diabetes?: Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT. Current cardiology reports, 14: 79-88 (2012)

72. Townsend R R: Stroke in chronic kidney disease: prevention and management. Clinical Journalof the American Society of Nephrology, 3: 11-16 (2008)

73. Tuttle K R, Bakris G L, Bilous R W, Chiang J L, de Boer I,H., Goldstein-Fuchs J, Hirsch I B, Kalantar-Zadeh K, Narva A S, Navaneethan S D, Neumiller J J, Patel U D, Ratner R E, Whaley-Connell A, Molitch M E: Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. Diabetes care, 37: 2864-2883 (2014)

74. Villareal D T, Chode S, Parimi N, Sinacore D R, Hilton T, Armamento-Villareal R, Napoli N, Qualls C, Shah K: Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults. New England Journal of Medicine, 364: 1218-1229 (2011)

75. Voyaki S M a,b, Staessen J A a, Thijs L, Wang J G a, Efstratopoulos A D b, Birkenhäger W H c, de Leeuw P W d, Leonetti G, Nachev C, Rodicio J L g, Tuomilehto J, Fagard R: Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Journal of Hypertension, 511-519 (2001)

76. Whitmer R A, Karter A J, Yaffe K, Quesenberry C P, Selby J V: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of the American Medical Association, 301: 1565-1572 (2009)

77. Wolf G, Müller N, Busch M, Eidner G, Kloos C, Hunger-Battefeld W, Müller U.A: Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. Nephrology Dialysis Transplantation, 24: 1896-1901 (2009)

78. Yassin H M, Khedr M H, Shafaa M W, Hagar M: Evaluate the effects of age and sex on glomerular filtration rate. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 44: 837-837 (2017)

79. Zanchi A, Cherpillod A, Pitteloud N, Burnier M, Pruijm M: Niereninsuffizienz und Diabetes: vorausschauend handeln. 14(6): 100-104 (2014)

80. Zeyfang A, Bahrmann A, Wernecke J: Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie und Stoffwechsel, 189-195 (2014)

81. Zeyfang A, Wernecke J, Bahrmann A: Diabetes mellitus im Alter. Diabetologie und Stoffwechsel, 15: 112-119 (2020)

82. Zeyfang A, Wernecke J, Bahrmann A: S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. 2018-last update. Available: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/LL_Alter_Gesamtdokument_20180713.pdf [01/16, 2021]

7. Danksagung

Mein Dank gilt besonders
Frau Dr. Stefanie Lanzinger (Universität Ulm),
PD Dr. Dhayana Dallmeier (Bethesda Klinik Ulm),
Prof. Dr. Michael Denkinger (Bethesda Klinik Ulm) und
Prof. Dr. Reinhard Holl (Universität Ulm)
für die fachliche Unterstützung und Beratung, die statistische Auswertung und zeitintensive und hervorragende Betreuung.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Anregungen und Unterstützung.

8. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.